

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092355 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.22

(22) Дата подачи заявки
2019.04.09

(51) Int. Cl. *C07D 487/22* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A01N 59/06 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A41D 31/00 (2019.01)
A61B 42/10 (2016.01)
A61L 31/16 (2006.01)
C11D 3/00 (2006.01)

(54) АНТИМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОРАКОВЫЕ КАТИОННЫЕ ФТАЛОЦИАНИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 18166408.7

(32) 2018.04.09

(33) EP

(86) PCT/EP2019/058986

(87) WO 2019/197419 2019.10.17

(71) Заявитель:
КЕМИКАЛ ИНТЕЛЛИДЖЕНС
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Вайт Пол (GB)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Замещенные фталоцианины для генерирования синглетного кислорода, в которых один или более заместителей содержат заряженный катион N-алкилированного пиридина.

A1

202092355

202092355

A1

АНТИМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОРАКОВЫЕ КАТИОННЫЕ ФТАЛОЦИАНИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к антимикробному соединению, антимикробным поверхностям, содержащим указанное соединение, медицинским перчаткам, содержащим указанное соединение, и медицинским и немедицинским применениям указанного соединения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Известно, что генераторы синглетного кислорода уничтожают микроорганизмы. Синглетный кислород имеет больший уровень энергии, чем триплетный кислород в основном состоянии. Синглетное и триплетное состояния кислорода различаются следующим образом: кислород в синглетном состоянии имеет два электрона с антипараллельными спинами, а в триплетном состоянии имеет несвязанную пару электронов с параллельными спинами. Синглетный кислород также отличается от триплетного кислорода тем, что он является очень реакционноспособным веществом, время существования которого составляет от нескольких микросекунд до нескольких сотен микросекунд. В течение своего времени существования синглетный кислород потенциально может вступить в реакцию до того, как будет дезактивирован, и поэтому имеет широкий спектр применений, включая антимикробные применения, такие как медицинские перчатки.

Медицинские перчатки представляют собой одноразовые перчатки, которые используют во время медицинских осмотров и процедур и которые помогают предотвратить распространение инфекций. Их одевают медицинские работники в начале обследования и выбрасывают, после чего их уничтожают в конце процедуры. Функция перчаток состоит в создании физического барьера между практикующим врачом и пациентом, предотвращая передачу инфекционных микроорганизмов между двумя сторонами. Сами перчатки не являются стерильными, и всегда существует опасность, что они могут порваться, что приведет к передаче микроорганизмов от пациента к практикующему врачу или наоборот.

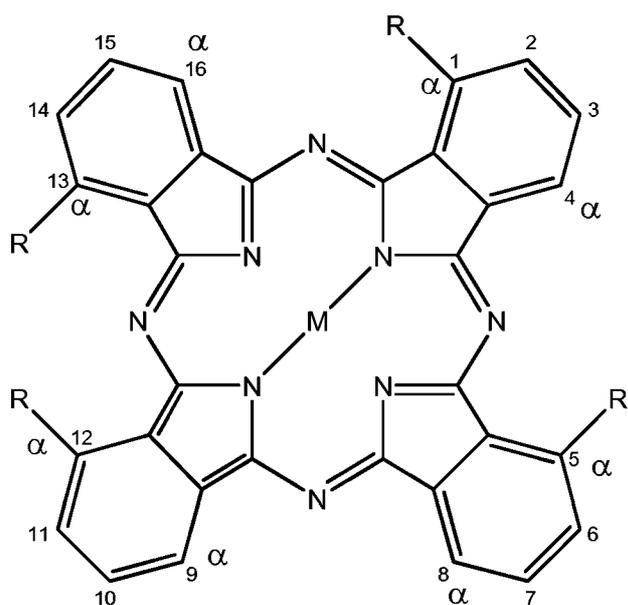
В патенте США 2011/0145975 описан способ покрытия перчаток антибактериальным средством. Для этого на внешнюю поверхность перчатки покрытие наносят в ходе процесса, осуществляемого вне производственной линии («оффлайн процесс»), то есть снимают ее с формующего устройства для перчатки, а затем помещают ее в сушильную машину, оборудованную распылителями, в которой перчатку покрывают антибактериальным агентом, а затем наносят полимерное покрытие, таким образом завершая изготовление перчатки. Наличие полимерного покрытия необходимо, так как антибактериальный агент является липким, поэтому перчатку нужно чем-либо покрывать, чтобы ее можно было использовать. Недостатки при этом состоят в том, что антибактериальный агент канцерогенен и не удерживается на перчатках, вымываясь из них при использовании. Это также добавляет отдельный процесс при производстве.

Независимо от способа производства обычные используемые генераторы синглетного кислорода могут по-прежнему иметь проблемы, связанные с растворимостью, агрегацией, эффективностью генерирования синглетного кислорода, общей неудовлетворительной антимикробной активностью и стабильностью.

Следовательно, существует потребность в преодолении таких проблем и оптимизации синтеза, срока годности продукта, эффективной и действенной антимикробной активности, а также безопасности для пользователя.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы 1:



X(b)

Формула 1

$R=R'(a)$ или $R''(b)$

R' связанный через атом кислорода пиридил

R'' связанный через атом кислорода N-алкилированный пиридиний

в которой:

M выбран из алюминия или цинка,

R'' связан через атом кислорода с пиридиновой группой, по меньшей мере 1 из которых несет катионный заряд, а остальные периферические атомы углерода представляют собой незамещенный органический радикал,

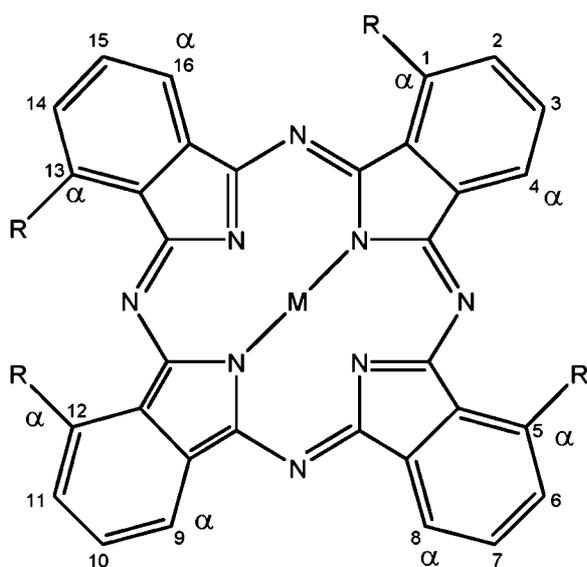
$$a + b = 4$$

$b =$ от 1 до 4, предпочтительно от 1 до 3,9

X = Cl⁻, Br⁻, I⁻, метансульфонат, этансульфонат, формиат, ацетат или другой неорганический или органический противоион или их смесь;

и в которой алкильная группа у атома азота пиридина представляет собой необязательно разветвленный C1-C8 алкил.

Предпочтительными соединениями согласно настоящему изобретению являются следующие соединения:



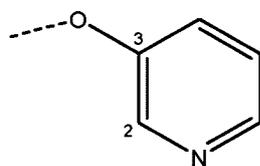
X⁻(b)

Формула 4

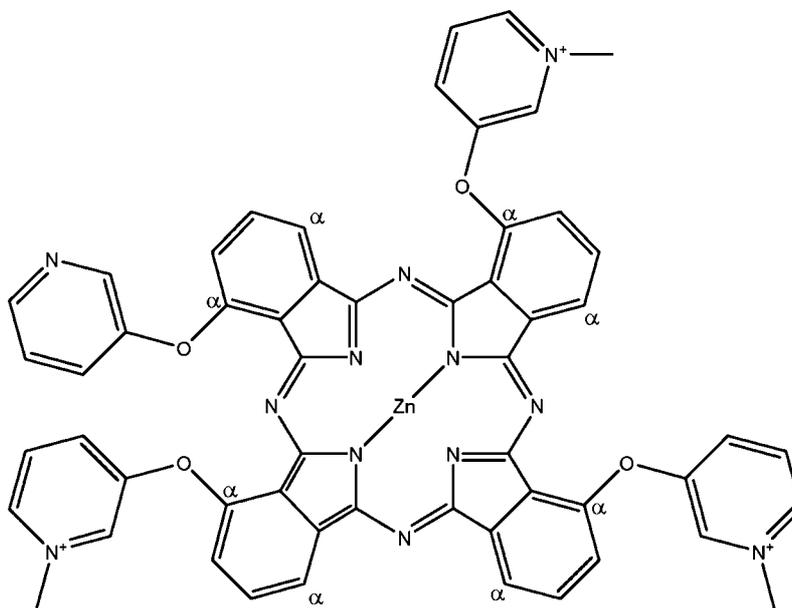
R=R'(a) или R''(b)

R' связанный через атом кислорода 3-пиридил

R'' связанный через атом кислорода N-алкилированный 3-пиридиний



и в частности:



X⁺(2-4)

Формула 5

Настоящее изобретение также относится к антимикробной поверхности или нитрильным перчаткам, содержащим данные соединения.

Настоящее изобретение также относится к соединениям для использования в терапевтических способах лечения заболеваний, таких как рак кожи и рак подкожной клетчатки.

Настоящее изобретение также относится к способу удаления пятен, включающему приведение окрашенной поверхности в контакт с водной композицией, содержащей данные соединения.

Соединения по настоящему изобретению обладают не только эффективной антимикробной активностью при использовании их в медицинских смотровых перчатках, но и имеют множество других применений, таких как дезинфекция поверхностей, очистка и здоровье человека.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1 представлен спектр в УФ- и видимой области иодидной соли тетрапиридиний-фталоцианина цинка, полученной согласно Примеру 1. Спектр зарегистрирован с помощью спектрометра Nach-Lange DR3900 (использовали раствор 24 мг соединения в 1000 мл воды, толщина кюветы 1 см).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым полизамещенным фталоцианиновым соединениям, которые можно использовать для генерирования синглетного кислорода. Фталоцианиновое ядро может быть алюминием или цинком. Если используют алюминий, то алюминий может дополнительно иметь заместители, такие как алкил, арил, алкокси, гидроксид или галоген.

Алюминий и цинк выбраны потому, что они более эффективны для генерирования синглетного кислорода, чем другие металлы, такие как медь или никель, а их атомы достаточно малы и поэтому легко могут быть введены во фталоцианин, причем реакция протекает на воздухе с хорошим выходом, в отличие от других металлов, таких как SiCl_4 , и эти металлы легко доступны в большом количестве. Центральный атом металла также влияет на положение максимума поглощения фталоцианина, а цинк и алюминий являются предпочтительными в этих соединениях, поскольку поглощение указанных фталоцианиновых соединений находится в видимой области спектра, особенно между 600-700 нм. Описанные в настоящем документе соединения цинка особенно предпочтительны.

Во фталоцианинах по настоящему изобретению каждый из боковых органических радикалов, связанный через атом кислорода с фталоцианиновым ядром, независимо выбран из N-алкилированного пиридиния, так что любое фталоцианиновое ядро может содержать два или более различных органических радикалов. Примерами N-алкилированных пиридинов являются 3-гидрокси-1-метилпиридин-1-ий, 3-гидрокси-1-этилпиридин-1-ий, 3-гидрокси-1-пропилпиридин-1-ий.

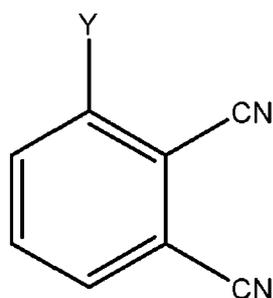
Кроме того, у фталоцианинов, используемых в настоящем изобретении, заместители по отношению к ядру фталоцианина находятся в альфа-положении, рядом с ядром фталоцианина. При таком альфа-положении заместителей снижается агрегация фталоцианина. Известно, что при агрегации снижается

эффективность генерирования синглетного кислорода, поэтому при такой структуре предотвращается агрегация и увеличивается эффективность генерирования синглетного кислорода и, следовательно, антимикробная и другая активности. Кроме того, после обширных исследований авторы настоящего изобретения обнаружили, что описанные в данном документе молекулы обладают другими полезными свойствами. Они более термически стабильны и устойчивы к радикальной деградации, чем коммерчески доступные аналоги, такие как Tinolux BBS и Tinolux BMC.

В предпочтительной группе соединений общее количество катионных заместителей (b) составляет от 2 до 3,9, а более предпочтительно от 2,5 до 3,5. Описанные в данном документе соединения могут иметь заряд по меньшей мере от +1 до +3,9, предпочтительно от +2 до +3,9 и наиболее предпочтительно от +2,5 до +3,5. Подходящие противоионы для N-алкилированных пиридинов включают, но не ограничиваются ими, йодид, хлорид, бромид, метансульфонат, толуолсульфонат, ацетат и гексафторфосфид.

Фталоцианины формулы 1 могут быть получены путем взаимодействия:

(1) замещенного 1,2-дицианобензола Формулы 2:



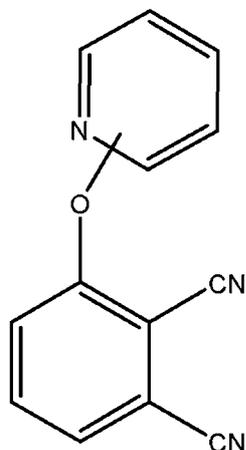
Y= F, Cl, Br, I, NO₂

Формула 2

где Z выбран из хлора, брома и йода или нитро, и находится в положении 3 (альфа-положение) по отношению к одной из CN групп,

c

(2) соединением гидроксипиридина, при этом группа Z замещается группами оксипиридина с образованием соединения формулы (3):



Формула 3

Затем осуществляют реакцию одного или более соединений 1,2-дицианобензола формулы 3 или комбинации из одного или более соединений формулы 3 и 1,2-дицианобензола с подходящим металлом или солью металла, при необходимости в инертной жидкости, при повышенной температуре с образованием фталоцианина формулы 1.

Такие реакции полностью описаны в GB 1489394, GB 2200650 и DE 2455675.

В производственном процессе алкилирование пиридиновых групп выполняют в последнюю очередь. Если процесс не завершен до конца, некоторые из пиридинных заместителей могут оставаться неалкилированными и незаряженными. Процесс можно модифицировать, изменяя температуру и стехиометрию, чтобы получить более высокую или более низкую степень алкилирования в заключение.

Настоящее изобретение также относится к способу получения синглетного кислорода путем облучения в присутствии кислорода замещенных фталоцианиновых соединений по настоящему изобретению, в которых по меньшей мере один из периферических атомов углерода в положениях 1 или 4, 5 или 8, 9, 12, 13 или 16 (альфа) фталоцианинового ядра, как показано в Формуле 1, является

катионным. Подходящие источники электромагнитного излучения включают солнечный свет, свет лампы накаливания, флуоресцентный свет, свет светодиода и лазеры с излучением в диапазоне от 600 до 800 нм.

Предпочтительными фталоцианинами по настоящему изобретению являются те, которые способствуют образованию синглетного кислорода при воздействии излучения электромагнитного спектра с интервалом 600-800 нм, особенно с интервалом 630-770 нм.

Реакционная способность синглетного кислорода может быть использована в широком диапазоне применений, включая фотообесцвечивание, фотодезодорирование, фотодинамическую терапию (PDT), фотодинамическую инактивацию бактерий, вирусов, дрожжей и других микроорганизмов, обработку видимых пятен на различных поверхностях материалов, включающих ткань, цемент, камень, кирпич, стекло и т. д., биоцидные, разлагающиеся пластмассы, отбеливание бумаги и целлюлозы, очистку окружающей среды, антимикробное действие на волокна, включение в различные продукты, например, в ткани в качестве дезодорирующих агентов, в краски или пленочные покрытия для уничтожения микроорганизмов или загрязняющих веществ, в цементные изделия, изделия из стекла и краски для придания самоочищающих свойств, стерилизацию плавательных бассейнов, а также обработку поверхности для предотвращения пожелтения/обесцвечивания бумаги. Для фотообесцвечивания и фотодезодорирования соединение фталоцианина по настоящему изобретению может быть включено в составы моющих средств, которые используют в широком диапазоне применений для чистящих средств.

Соединение по настоящему изобретению также можно использовать для создания антимикробного полимера, в частности эластомера, в частности путем коагуляции натурального или синтетического латекса на формующем устройстве. Способ изготовления антимикробной перчатки может включать растворение соединения в водном коагулянте и затем погружение в нитрильную дисперсию.

Перчатки изготавливают путем погружения формующего устройства для перчаток, выглядящего в форме рук, в резервуары с жидким латексом и химическими добавками. Латекс может содержать вулканизирующие агенты, которые служат для отверждения резины, в результате получают сухую резиновую

пленку. Формующие устройства предварительно покрывают коагулянтом, чтобы загустить латекс и облегчить последующее снятие перчатки с формующего устройства. Предварительно покрытые формующие устройства затем погружают в резервуары с химическими веществами для изготовления перчаток. Латексные перчатки, все еще находясь на формующих устройствах, могут быть подвергнуты одному или более полосканиям для вымывания белков и остаточных химических веществ. Влажный гель сушат и отверждают в нагретой печи, и латексные перчатки отверждают на формующем устройстве, а затем их выворачивают, снимая с формующего устройства, упаковывают и/или стерилизуют.

В способе производства по изобретению генерирующее синглетный кислород соединение предназначено для растворения в водной фазе коагулянта в вышеуказанном процессе. Коагулянт может содержать от 10 до 20 % нитрата кальция для коагуляции латекса. Типичные красители имеют несколько недостатков в этом процессе, например, они, как правило, недостаточно растворяются в крепких растворах ионов кальция $2+$. Вышеупомянутые красители по настоящему изобретению, такие как приведенные на формулах 1, 4 и 5, обладают рядом свойств, позволяющих использовать их в этой среде. Они растворимы в солях кальция благодаря множеству катионных зарядов. Кроме того, многие латексы, особенно нитрильный латекс, стабилизированы анионными карбоксильными группами. Соединения-красители по настоящему изобретению могут образовывать поперечные связи с анионными нитрильными полимерами, связываясь с ними очень прочно, что делает их невыщелачиваемыми. Кроме того, латекс отверждают с помощью радикального отверждения при высокой температуре, и многие известные фталоцианиновые красители, такие как Tinolux BBS и Tinolux BMC, разлагаются в ходе протекания радикальных реакций в этих условиях. Соединения-красители по настоящему изобретению более термостабильны и более устойчивы в условиях протекания радикальных реакций, чем молекулы Tinolux, и поэтому не разлагаются в процессе формирования перчаток.

Красители формулы 1 также могут быть легко растворены в водном растворе коагулянта для использования в процессе формирования перчаток, с помощью которого их переносят на поверхность формующего устройства, которое погружают

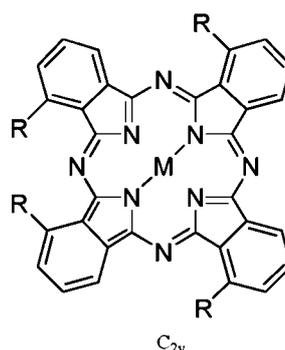
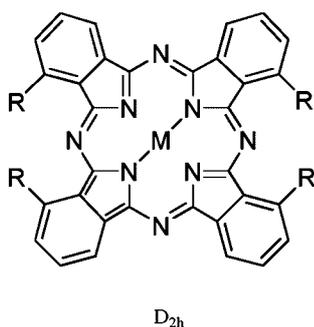
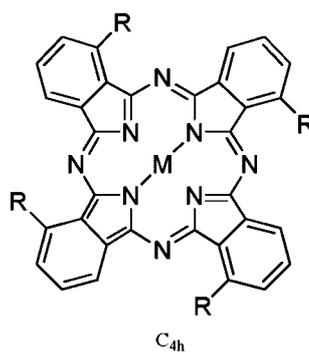
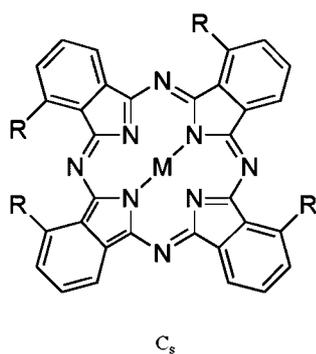
в эластомер, где они необратимо связываются с ним, и в результате получают фотоактивированную антимикробную поверхность после отверждения и высыхания.

Медицинские перчатки по настоящему изобретению могут быть изготовлены из натурального латекса или предпочтительно из нитрильного каучука.

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать для терапевтического лечения человека или животного, в частности, для лечения рака кожи, рака подкожной клетчатки, микробных инфекций или других заболеваний с помощью фотодинамической терапии. При таком лечении соединение по настоящему изобретению можно вводить в пораженную ткань и затем облучать электромагнитным излучением с интервалом от 600 до 800 нм, предпочтительно от 650 до 770 нм, для генерирования синглетного кислорода, который разрушает пораженные клетки. Как описано выше, фталоцианиновые соединения по настоящему изобретению могут способствовать образованию синглетного кислорода под действием электромагнитного излучения, особенно с интервалом от 600 до 770 нм, и способны к образованию синглетного кислорода в локализованных областях.

Измерение выхода триплетного кислорода после лазерного возбуждения и выхода синглетного кислорода позволяет рассчитать эффективность генерирования синглетного кислорода ($S\Delta$). Детали экспериментов для проведения этих измерений более подробно описаны в Gorman et al, Journal of the American Chemical Society [1987], 109, 3091; Gorman et al, Journal of the American Chemical Society [1989], 111, 1876 and Gorman et al, Photochemistry and Photobiology [1987] 45(2), 215.

При синтезе этих соединений получают смесь изомерных структур даже из одного фталонитрила. Точечными группами симметрии являются C_{4h} , D_{2h} , C_{2v} и C_s (**J. Mater. Chem. C**, 2015, **3**, 10705-10714). Структуры, показанные ниже, обычно образуются в соотношении 1:1:2:4. Все эти структуры включены в настоящий документ.



Настоящее изобретение теперь будет проиллюстрировано, но никоим образом не ограничивается ими, посредством ссылки на следующие примеры.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - Получение тетрапиридиний-фталоцианина цинка

(i) Получение 3-(пиридин-3-илокси)фталонитрила

3-нитрофталонитрил (1,82 части), 3-гидроксипиридин (10 частей) и карбонат калия (2,9 части) перемешивали в ДМФА, нагревая смесь до 90 °С в течение 1 часа. Смесь вылили в воду и зеленоватое твердое вещество отфильтровали.

(ii) Получение тетрапиридин-фталоцианина цинка

3-(пиридин-3-илокси)фталонитрил (22 части) тщательно перемешали с хлоридом цинка (3,4 части), мочевиной (1,5 части), молибдатом аммония (0,04 части) и DBU (3 части). Смесь нагрели до 180 °С в течение 30 минут при перемешивании, вылили в воду, твердое вещество зеленого цвета отфильтровали и промыли водой.

(iii) Получение йодидной соли тетрапиридиний-фталоцианина цинка

Полученный выше тетрапиридин-фталоцианин цинка (12,5 частей) нагревали в ДМСО при 70 °С в течение 3 часов с избытком метилтозилата (10 частей). Реакционную массу добавили к воде, получив липкую массу. Затем реакционную массу перемешали с иодидом лития (8 частей) с получением иодидной соли, которую отфильтровали, получая продукт в виде зеленого твердого вещества. ЯМР показал, что соотношение кватернизованных пиридинов к некватернизованным пиридинам составило примерно 3:1.

Пример 2 - Получение тетрапиридиний-фталоцианина алюминия

(i) Получение 3-(пиридин-3-илокси)фталонитрила

3-(пиридин-3-илокси)фталонитрил получали, как описано выше.

(ii) Получение тетрапиридин-фталоцианина алюминия

3-(пиридин-3-илокси)фталонитрил (3 части) тщательно смешали с избытком хлорида алюминия (1 часть) и DBU (0,5 части) в н-пентаноле (10 частей). Смесь кипятили с обратным холодильником при 140 °С в течение 12 часов при перемешивании, вылили в смесь вода:метанол 1:1 (10 частей) и зеленое твердое вещество отфильтровали.

(iii) Получение йодидной соли тетрапиридиний-фталоцианина алюминия

Полученный выше тетрапиридин-фталоцианин алюминия (12,5 частей) нагревали в ДМСО при 70 °С в течение 3 часов с избытком (10 частей) метилтозилата. Реакционную массу добавили к воде, получив липкую массу. Затем реакционную массу перемешали с иодидом лития (8 частей) с получением иодидной соли в виде зеленого твердого вещества, которую отфильтровали. ЯМР показал, что соотношение кватернизованных пиридинов к некватернизованным пиридинам составило примерно 3:1.

Пример 3 - Получение антимиicrobialного эластомера

0,25 части соединения из примера 1 растворили в 5100 частях воды, содержащей 1500 частей нитрата кальция. К смеси добавили 0,8 части антиадгезионного средства для форм на основе стеарата кальция. Фарфоровое формующее устройство, нагретое до 150 °С, погрузили в коагулянт и сушили в печи

при 150 °С в течение 15 минут. Высушенное формующее устройство погрузили в суспензию нитрильного латекса (Nantex 672), подвергли отверждению и высушили. Перчатку сняли с формующего устройства, и поверхность перчатки была испытана в соответствии с ASTM D7907. Количество *Staphylococcus aureus* уменьшилось до $> \log 5$ за 5 минут. Процесс изготовления перчаток более подробно описан в патенте США 8936843 B2 и ссылках, приведенных в нем.

Пример 4 - Альтернативное получение тетрапиридиний-фталоцианина цинка

(i) Получение 3-(пиридин-3-илокси)фталонитрила

3-(пиридин-3-илокси)фталонитрил получали, как описано в *J Organomet Chem.* 2009 May 1; 694 (11): 1607–1611.

(ii) Получение тетрапиридин-фталоцианина цинка

К 2-этилгексанолу (242 части) добавили 3-(пиридин-3-илокси)фталонитрил (145 частей), затем хлорид цинка (21 часть) и DBU (части, кг). Реакционную смесь нагрели до 150 °С для осуществления циклизации, затем охладили и кристаллизовали в изопропанолу (1600 частей). Продукт отфильтровали, промыли дополнительным количеством изопропанола и высушили с получением пиридилокси-фталоцианина цинка.

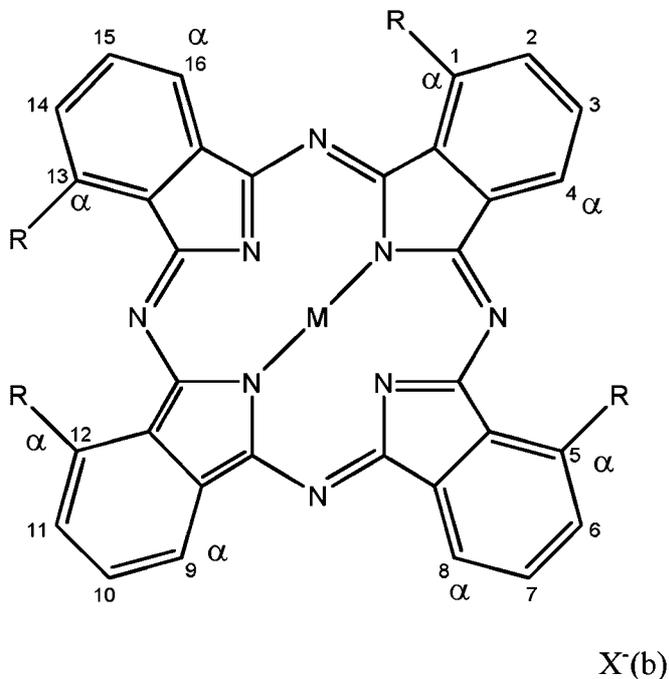
(iii) Получение йодидной соли тетрапиридиний-фталоцианина цинка

К N-метил-2-пирролидону (NMP) добавили пиридилокси-фталоцианин цинка (140 частей) и метилтозилат (120 частей). Смесь нагрели для кватернизации, затем охладили и смешали с изопропанолом (3100 частей), содержащим иодид лития (160 частей). Продукт отфильтровали, промыли дополнительным количеством изопропанола и высушили с получением кватернизованного фталоцианина цинка преимущественно в виде йодидной соли.

Также дополнительно были получены другие соединения, показанные ниже:

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение следующей формулы:



Формула 1

$R=R'(a)$ или $R''(b)$

R' связанный через атом кислорода пиридил

R'' связанный через атом кислорода N-алкилированный пиридилий

где:

M выбран из алюминия или цинка,

R'' связан через атом кислорода с пиридиновой группой, по меньшей мере 1 из которых несет положительный заряд (катион), и остальные периферические атомы углерода представляют собой незамещенный органический радикал,

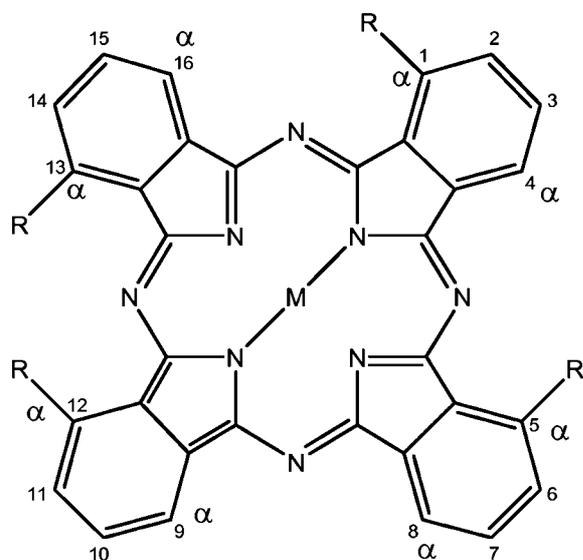
$a + b = 4$

$b = \text{от } 1 \text{ до } 3,9$

X = Cl⁻, Br⁻, I⁻, метансульфонат, этансульфонат, формиат, ацетат или другой неорганический или органический противоион или их смесь;

и где алкильная группа у атома азота пиридина представляет собой необязательно разветвленный C1-C8 алкил.

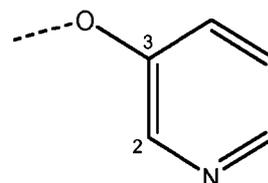
2. Соединение по п.1 следующей формулы:



X⁻(b)

Формула 4

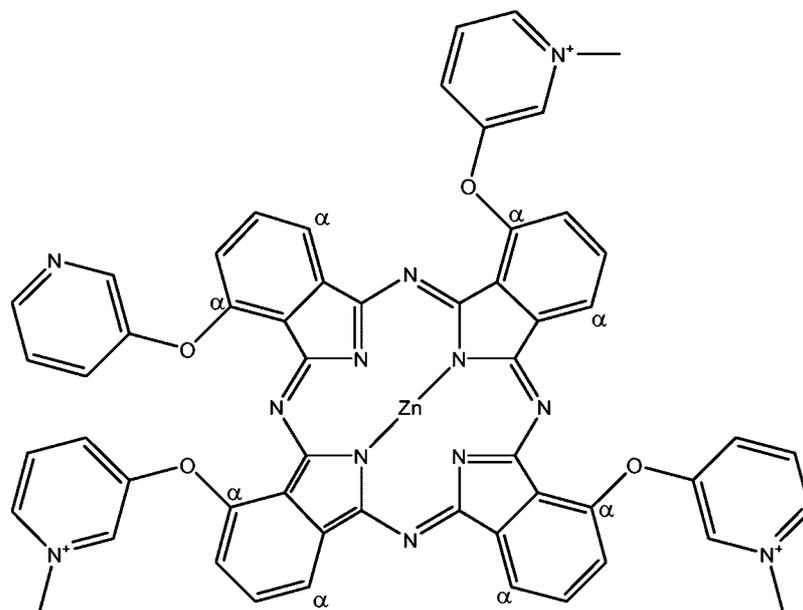
R'(a) или R''(b)



R' связанный через атом кислорода 3-пиридил

R'' связанный через атом кислорода N-алкилированный 3-пиридиний

3. Соединение по п.1 или 2 следующей формулы:



X⁽²⁻⁴⁾

Формула 5

где среднее общее количество алкилированных пиридинов составляет от 2 до 3, предпочтительно от 2,5 до 3.

4. Соединение по любому из п.п.1-3, отличающееся тем, что соединение поглощает электромагнитное излучение с длиной волны от 600 до 800 нм.

5. Антимикробная поверхность, содержащая соединение по любому из п.п.1-4.

6. Антимикробная поверхность по п.5, отличающаяся тем, что соединение содержится в полимере, металле или текстиле, составляющем указанную поверхность.

7. Поверхность по п.6, отличающаяся тем, что она представляет собой поверхность из эластомера или нитрильного латекса.

8. Нитрильная перчатка, содержащая соединение по любому из п.п.1-4.

9. Способ получения нитрильной перчатки по п.8, включающий растворение указанного соединения в водном коагулянте с последующим погружением в нитрильную дисперсию.

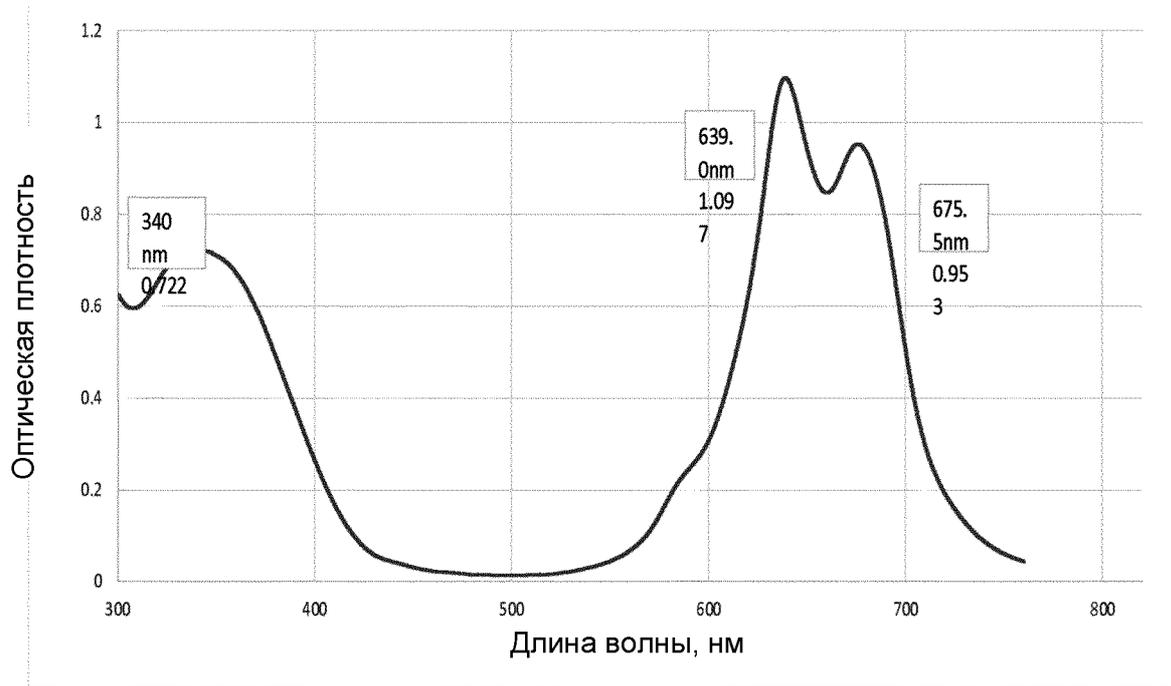
10. Нитрильная перчатка, получаемая способом по п.9.

11. Соединение по любому из п.п.1-4 для применения в терапевтическом способе лечения тела человека или животного.

12. Соединение по п.11, отличающееся тем, что способ предназначен для лечения рака кожи или рака подкожной клетчатки.

13. Способ удаления пятен с поверхности, включающий приведение окрашенной поверхности в контакт с водной композицией соединения по любому из п.п.1-4 и воздействие на поверхность света, предпочтительно солнечного света, во время или после стадии приведения в контакт.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что поверхность выполнена из любого из ткани, цемента, камня, кирпича или стекла.



Фигура 1