

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392418 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.24

(22) Дата подачи заявки
2022.03.08

(51) Int. Cl. A01N 25/04 (2006.01)
A01N 25/06 (2006.01)
A01N 25/26 (2006.01)
A01N 25/34 (2006.01)
A01N 47/44 (2006.01)
A01N 41/02 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)
A61L 2/18 (2006.01)
A61L 2/28 (2006.01)
A61L 9/012 (2006.01)

(54) ГЛОБУЛЫ ИЗ ПОРИСТОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ, ПРОПИТАННЫЕ ДЕНАТУРИРУЮЩЕЙ СМЕСЬЮ, СПОСОБНЫЕ УЛАВЛИВАТЬ И РАСТВОРЯТЬ ВИРУСЫ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПО ВОЗДУХУ

(31) 2102674.5

(32) 2021.02.25

(33) GB

(86) PCT/IB2022/000048

(87) WO 2022/180448 2022.09.01

(71) Заявитель:

ТУЛИНО РИСЁЧ ЭНД ПАРТНЕРС
ЛТД; ТУЛИНО РОЗАРИО РОККО
(GB)

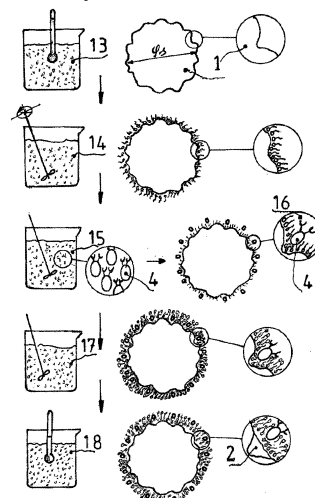
(72) Изобретатель:

Тулино Розарио Рокко (GB)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Глобулы из пористого диоксида кремния, пропитанные денатурирующей смесью и обеспеченные фосфолипидной оболочкой, помещенные в водную суспензию для улавливания и растворения вирусов, передающихся по воздуху. Глобулы из пористого диоксида кремния пропитаны специфической денатурирующей смесью для разрушения инкапсулированных белковых капсидов и ядер вирусов. Суспензия глобул может быть применена для всех систем санитарной очистки окружающей среды, которые очищают воздух от болезнетворных микроорганизмов, в том числе с дополнительным использованием УФ-излучения.



A1

202392418
A1

202392418

A1

ГЛОБУЛЫ ИЗ ПОРИСТОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ, ПРОПИТАННЫЕ
ДЕНАТУРИРУЮЩЕЙ СМЕСЬЮ, СПОСОБНЫЕ УЛАВЛИВАТЬ И РАСТВОРЯТЬ
ВИРУСЫ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПО ВОЗДУХУ

ОПИСАНИЕ

Обеззараживание твердых поверхностей от вирусов, даже больших, является относительно простым при использовании проверенных методик, таких как использование растворителей, мыла, высокотемпературных паров, и может осуществляться различными способами. С другой стороны, прекращение развития патогенов в воздухе в значительных объемах и в течение времени весьма проблематично, особенно для систем очистки воздуха аэрозолями. Хотя они обеспечивают максимальную эффективность удаления вирусов, все еще существует проблема удаления паров из оборудования без выделения остатков раздражающих веществ.

Чтобы преодолеть критичность таких систем санитарной очистки окружающей среды, была разработана технологическая система, имитирующая клеточный мимесис для облегчения захвата и растворения вирусных частиц.

В случае последнего поколения систем аэрозольного распыления, в частности систем, в которых используется электрораспыление в сочетании с УФ-излучением, было проверено использование водной суспензии микроглобул. Они не выделяют никаких следовых количеств летучих раздражающих веществ в обрабатываемую среду. Оптимальная эффективность, в том числе с точки зрения сохранности результата, определяется высокой концентрацией противовирусной смеси в ядре глобул. Они тщательно изолированы от водной суспензии липидной мембраной, подобной клеткам.

Суспензия захватывает вирусы уже в аэрозольной фазе и обеспечивает конденсацию, осаждение и отделение от обрабатываемого воздуха. Растворение вируса продолжается даже тогда, когда глобулы осаждаются из аэрозоля и собираются в резервуаре для возврата их в обращение.

Глобулы, рассматриваемые в настоящей заявке на патент, состоят из центрального ядра

из аморфного диоксида кремния со средним диаметром «ф_s» приблизительно 10 мкм (Фигура 1). На их поверхности осаждается оболочка, состоящая из фосфолипидного бислоя.

Ядро аморфного диоксида кремния представляет собой диффузную пористость, пропитанную смесью соединений, состоящей (по весу) из воды H₂O (40%), диметилсульфоксида C₂H₆OS (30%), тиоцианата гуанидиния C₂H₆N₄S (10%), хлорида гуанидиния CH₆ClN₃ (6%), мочевины CH₄N₂O (5%), додецилсульфата натрия C₁₂H₂₅NaSO₄ (4%), персульфата аммония (NH₄)₂S₂O₈ (3%), йодида пропидия C₂₇H₃₄I₂N₄ (1,1%), тиазолового оранжевого C₂₆H₂₄N₂O₃S₂ (0,6%) и изотиоцианата флуоресцеина C₂₁H₁₁NO₅S (0,3%). Функция компонентов смеси заключается в том, что они действуют как денатурирующие средства для белков, денатурирующие средства для нуклеиновых кислот и флуоресцентные индикаторы растворенных продуктов.

В частности, соединения тиоцианат гуанидиния, хлорид гуанидиния и додецилсульфат натрия способны разрушать дисульфидные мостики в белках вирусного капсида, деформируя их третичную структуру и позволяя им легче растворяться растворителем диметилсульфоксидом.

На фиг. 1 показано ядро (1) из аморфного диоксида кремния с поверхностными полостями (2), содержащими смесь в водной форме. Ядро (1) из аморфного диоксида кремния покрыто липидной оболочкой (3), которая имеет липидные рафты (4) с вирусными рецепторами для прикрепления вируса.

Оболочка, показанная более подробно в увеличении на фиг. 2, образована липидным бислоем из фосфолипидов (3) различного состава. Первый слой (6) прилегает к ядру из аморфного диоксида кремния, а второй (5) контактирует с внешней средой.

Полярные головки фосфолипидов первого слоя (5) оболочки (3) ориентированы в сторону ядра из аморфного диоксида кремния (1), а второго слоя (6) – наружу, как показано на фиг. 2.

Первый слой (6) состоит из смеси 60% фосфатидилхолина и 40% фосфат-диэтаноламина (вес/вес), чтобы обеспечить высокую подвижность и способность к деформации, а также адаптацию мембраны к геометрии ядра (1) из аморфного диоксида кремния.

Второй слой (5) состоит из смеси 95% фосфатидилхолина и 5% фосфатидилсерина

(вес/вес), что делает его более жестким и вязким и способным обеспечить устойчивость к стрессовым условиям окружающей среды снаружи глобулы.

Второй фосфатидилхолиновый слой (5) содержит наногранулы (4), состоящие из 70% холестерина, 18% линолевой кислоты $C_{18}H_{32}O_2$, 10% ганглиозида с сиаловой кислотой GM1, 1,5% карнозиновой кислоты $C_{20}H_{28}O_4$ и 0,5% тетраметилэтилендиамина (TEMED) $C_6H_{16}N_2$.

Наногранулы (4), внедренные во второй липидный слой (6), создают липидные рафты, расположенные вблизи полостей (2) ядра (1) из аморфного диоксида кремния.

Наногранулы (4), образующие липидные рафты, выполняют двойную функцию вирусного рецептора и порта (10) входа вируса. Это ядро функции клеточного мимесиса, выполняемой глобулой, как показано в последовательностях на фиг. 3.

На первой последовательности из фиг. 3 вирус близок к глобуле. Внешний белок гемагглютинин HA (8) вирусного суперкапсида (9), характерный для всех вирусов гриппа, передающихся по воздуху, фиксируется на конце, представляющем собой сиаловую кислоту, ганглиозида (7), содержащегося в холестериновой наногрануле липидного рафта, тем самым обеспечивая локальную деформацию глобулярного слоя и слияние фосфолипидной мембраны (3) с вирусным суперкапсидом (9).

Оставшаяся часть процесса слияния липидов вирусного суперкапсида с холестерином и глобулярной фосфолипидной мембраной (12) показана во второй последовательности на фиг. 3.

Последующий доступ вирусной частицы в нижележащую полость ядра (1) из пористого диоксида кремния изображен на второй прогрессирующей последовательности на фиг. 3.

Вирус, инкапсулированный в полости (2) пористого диоксида кремния, находящейся под остатком липидного рафта (12), подвергается агрессивному воздействию со стороны веществ, которыми заполнено ядро, как показано в третьей последовательности на фиг. 3.

После денатурации белкового капсида (когда он растворяется) специфичные соединения в смеси могут получить доступ к вирусным нуклеиновым кислотам (11), будь то ДНК или РНК, путем интеркаляции между основаниями рибозной цепи, их фрагментации и обеспечения их в неактивности и неспособности к заражению, как показано (12) на

четвертой последовательности на фиг. 3.

Действие изменения и разрушения нуклеиновых кислот можно значительно ускорить путем использования УФ-излучения, которое вызывает образование свободных радикалов и пероксидов через персульфат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, содержащийся в пропиточной смеси. Особенно эффективным является введение в гранулы холестерина небольших количеств карнозиновой кислоты $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Она выполняет двойную функцию, предохраняя холестерин и линолевую кислоту от окисления и, прежде всего, способствуя слиянию липидной мембраны вируса с мембраной глобулы, имитируя таким образом динамику проникновения вируса в альвеолы легких. Когда вирус гриппа проникает в легочную ткань, гемагглютинин НА связывается с сиаловой кислотой ганглиозидных рецепторов, и альвеолы реагируют воспалением, окисляя легкие. Парадоксально, но окисление легких способствует проникновению вируса, поскольку гемагглютинин сворачивается в кислой среде и способствует адгезии вирусного липидного суперкапсида к клеточной мембране. Таким образом, чем более воспалены и закислены легкие, тем больше вирус гриппа может заразить их, поскольку кислотность легких эффективна только против бактериальных, а не вирусных патогенов. Введение карнозиновой кислоты в гранулы холестерина способствует слиянию липидных мембран за счет сворачивания вирусного гемагглютинина НА.

Каждая глобула из пористого диоксида кремния, являющаяся объектом данной заявки, обладает необычайной способностью поверхностного захвата. Это связано с размером (т. е. размером вирусов со средним диаметром, который более чем в 100 раз меньше). Было подсчитано, что каждая глобула из пористого диоксида кремния способна захватывать 30000 вирусных частиц со средним диаметром 100 нм, поскольку каждая вирусная частица занимает площадь поверхности примерно $0,01 \text{ мкм}^2$, а глобула из пористого диоксида кремния (диаметром 10 мкм) характеризуется площадью оболочки более 300 мкм^2 .

Учитывая, что 1 мл водной суспензии может содержать примерно один миллиард глобул из пористого диоксида кремния, можно сделать вывод, что флакон объемом 100 мл может содержать до ста миллиардов глобул из пористого диоксида кремния с потенциалом захвата 3 миллионов миллиардов вирусных частиц.

В сильно загрязненной патогенами воздушной среде может возникнуть концентрация до

50 миллиардов вирусных частиц на кубический метр воздуха. В результате, используя небольшой объем водной суспензии, можно в течение длительного времени очищать огромные объемы воздуха перед заменой суспензии глобул, что делает данную технологию обеззараживания высокоэффективной и экономически выгодной.

Суспензию глобул получают посредством осуществления шести последовательных стадий, как показано на фиг. 4, и получение основано на свойстве пористого диоксида кремния поглощать при температуре около 60°C количество жидкой смеси с насыщением примерно на 25% выше, чем количество с насыщением при комнатной температуре 20°C. При охлаждении часть смеси десорбируется и заполняет поверхностные полости пористого диоксида кремния вследствие равновесия давления внутри глобулы относительно внешнего. Это приводит к псевдосферической конформации липидной оболочки (3).

На первом этапе (13) (фиг. 4) глобулы из пористого диоксида кремния пропитывают при температуре 60°C смесью (растворяющим денатурирующим раствором) для белков и нуклеиновых кислот, доводя таким образом глобулы до насыщения.

На втором этапе (14) фиг. 4 на глобулах из пористого диоксида кремния создают первую липидную оболочку посредством введения их в смесь фосфатидилхолина и фосфатдиэтаноламина с глобулами в избытке липидов и поддержания температуры около 55°C так, что полярные головки однородных фосфолипидов прилипают вокруг глобулы до тех пор, пока полости пористой поверхности не будут частично заполнены.

Третья стадия (15) (фиг. 4) заключается в получении наногранул из холестерина и ганглиозидов с сиаловыми кислотами посредством помещения их гомогенной смеси в растворитель с водой до достижения размера около 200 нм.

На четвертой стадии (16) (фиг. 4) наногранулы смешивают с первым слоем глобулярной оболочки так, чтобы они были равномерно распределены по оболочке и находились на достаточном расстоянии друг от друга. Наногранулы предпочтительно будут расположены внутри полостей пропитанного пористого диоксида кремния и частично заполнены фосфолипидами с первого этапа, поскольку в этих углублениях они могут иметь большую контактную поверхность для образования липидных связей. Операцию следует проводить при температуре около 50°C, чтобы липиды оставались жидкими и более 80% избыточной пропиточной смеси удерживалось на пористом диоксиде кремния.

На пятом этапе (17) (фиг. 4) вторую липидную оболочку, сформированную фосфатидилхолином и фосфатидилсеринем, формируют посредством включения ее в суспензию глобул так, что оболочка покрывается равномерно при температуре 45°C. Фосфолипиды второго слоя будут расположены полярными головками наружу, а липидные хвосты прикреплены к первой оболочке.

На шестом и последнем подготовительном этапе (18) (фиг. 4) глобулы охлаждают до температуры окружающей среды (примерно 20°C), так что глобулы из пористого диоксида кремния высвобождаются путем десорбции избыточной смеси. Таким образом заполняются поверхностные полости, тем самым выталкивая первый слой фосфолипидов и холестериновые наногранулы наружу.

На поверхности глобулы образуются вздутия, оставляя холестериновые наногранулы с вирусными рецепторами частично открытыми (7). На внешней стороне липидного бислоя образуются липидные рафты, а в области, находящейся ниже, полости заполняются растворяющейся денатурирующей смесью; увеличение иллюстрации (2X) (фиг. 4).

Глобулы, образующиеся в результате этого последовательного процесса, пригодны для захвата и растворения взвешенных патогенов.

Характерные свойства данной конкретной суспензии глобул обеспечивают высокое соотношение между объемным расходом обрабатываемого воздуха и массой глобул в суспензии. Это позволяет достичь исключительной компактности при использовании небольших количеств препарата для растворения вируса.

Например, для очистной установки с производительностью 500-1000 м³/ч воздуха достаточно флакона со 100-200 мл суспензии глобул, чтобы гарантировать обеззараживание от вирусных патогенов в течение 8-10 недель непрерывной 24-часовой санитарной обработки.

Тиазоловый оранжевый C₂₆H₂₄N₂O₃S₂ также был включен в пропиточную смесь йодида пропидия C₂₇H₃₄I₂N₄ и выполняет функцию флуоресцентного красителя при специфической интеркаляции нуклеиновыми кислотами. Изотиоцианат флуоресцеина C₂₁H₁₁NO₅S связывается с белковой и фосфатидилсериновой частью наружного слоя оболочки, так что глобулы приобретают интенсивность флуоресценции, прямо

пропорциональную адсорбированной и растворенной вирусной нагрузке.

В частности, после вирусной адсорбции изотиоцианат флуоресцеина $C_{21}H_{11}NO_5S$ также проникает в холестериную наногранулу вокруг остатков вирусного суперкапсида и прикрепляется к присутствующему в ней фосфатидилсерину, создавая тем самым флуоресцентный ореол. Флуоресцентные красители позволяют определить, когда необходимо заменить дисперсию, поскольку глобулы окрашиваются в оранжевый цвет под воздействием солнечного света и становятся чрезвычайно флуоресцентными под воздействием УФ-излучения.

Используя данное свойство флуоресценции, можно также оснастить системы санитарной очистки окружающей среды, в которых используется суспензия глобул, являющаяся объектом настоящего изобретения, автоматической системой для контроля за истощением улавливающей способности (предмет отдельной заявки на патент). Обнаружение степени насыщения суспензии позволяет включить автоматическую фильтрацию глобул, чтобы можно было оптимизировать использование оборудования в соответствии с патогенной нагрузкой, присутствующей в среде, в которой оно работает. В пропиточную смесь также добавлен небольшой процент персульфата аммония $(NH_4)_2S_2O_8$; его функция заключается в перекисном окислении и полимеризации линоленовой кислоты с холестерином, присутствующим в гранулах; данная полимеризация происходит после захвата и растворения вируса и необходима для предотвращения растворения холестериновых гранул диметилсульфоксидом C_2H_6OS , присутствующим в пропиточной смеси, а также для предотвращения пересечения фосфолипидной мембраны и выливания за пределы суспензии глобул. Для катализа расщепления персульфата аммония $(NH_4)_2S_2O_8$ и ускорения реакции пероксидативной полимеризации в гранулу вместе с линолевой кислотой $C_{18}H_{32}O_2$ добавляют небольшой процент тетраметилэтилендиамина (TEMED) $C_6H_{16}N_2$.

При полимеризации линоленовой кислоты и холестерина происходит подобие «рубцевания» прохода, который открыл вирус при слиянии и проникновении в глобулярную фосфолипидную мембрану.

Суспензия, вызывающая разрушение патогенных структур за счет уникального механизма клеточного мимесиса, не обеспечивает высвобождение продуктов реакции в окружающую среду даже после длительной эксплуатации.

После исчерпания суспензию собирают в специальную фильтрационную капсулу, расположенную в системе санитарной очистки окружающей среды, в которой собирают отработанные глобулы. После удаления из системы санитарной очистки окружающей среды данная капсула не является особым отходом, поскольку содержащиеся в ней продукты (т. е. агрегаты аминокислот, липидов и остатков рибозы) биологически неактивны. Раствор водной суспензии с глобулами, содержащийся в пополняемых флаконах, доводят до насыщения раствором лимонной кислоты (40% по весу) с целью гарантировать сохранность продукта и предотвратить окисление глобул при эксплуатации в условиях системы санитарной обработки окружающей среды, что обеспечивает превосходное действие против образования накипи, если для периодического пополнения используется жесткая вода. Лимонная кислота также действует как антибактериальное средство и подкисляющее вещество для окружающей среды вне глобул; это способствует захвату вируса и слиянию глобулярных липидных мембран с вирусными суперкапсидами.

У пользователей конкретных систем санитарной обработки окружающей среды, в которых используется данная технология суспензии глобул, охватываемая настоящим изобретением, не возникнет никаких проблем. Флакон с суспензией глобул и фильтрующий картридж необходимо заменять только периодически.

Промышленное производство данной инновационной и высокопроизводительной суспензии с использованием коммерчески доступных материалов экономически выгодно и не оказывает негативного влияния на эксплуатационные расходы. Следовательно, его можно производить серийно, чтобы покрыть очень высокую диффузионную способность.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Глобулы из пористого диоксида кремния, пропитанные водной смесью и покрытые оболочкой, состоящей из фосфолипидного бислоя, и помещенные в водную суспензию с функцией улавливания и растворения вирусов, передающихся по воздуху, для применения в системах санитарной очистки окружающей среды, содержащие:

(а) покрывающую оболочку, состоящую из первого слоя с соответствующими полярными головками, ориентированными в направлении пористого диоксида кремния, состоящего из смеси (по весу) 60% фосфатидилхолина и 40% фосфат-диэтаноламина, и второго слоя с соответствующими полярными головками, обращенными наружу; в данные обращенные наружу полярные головки внедрены холестериновые наногранулы, покрывающие поверхностные пористые полости глобулы и снабженные вирусными рецепторами, контактирующими с водной суспензией вне глобул, которые состоят из смеси (по весу) 95% фосфатидилхолина и 5% фосфатидилсерина;

b) наногранулы, состоящие из 70% холестерина, 18% линолевой кислоты $C_{18}H_{32}O_2$, 10% ганглиозида с сиаловой кислотой GM1, 1,5% карнозиновой кислоты $C_{20}H_{28}O_4$ и 0,5% тетраметилэтилендиамина (TEMED) $C_6H_{16}N_2$, внедренные во второй слой, состоящий из смеси (по весу) 95% фосфатидилхолина и 5% фосфатидилсерина;

с) пропиточную смесь, состоящую из (по весу) воды H_2O (40%), диметилсульфоксида C_2H_6OS (30%), тиоцианата гуанидиния $C_2H_6N_4S$ (10%), хлорида гуанидиния CH_6ClN_3 (6%), мочевины CH_4N_2O (5%), додецилсульфата натрия $C_{12}H_{25}NaSO_4$ (4%), персульфата аммония $(NH_4)_2S_2O_8$ (3%), йодида пропиция $C_{27}H_{34}I_2N_4$ (1,1%), тиазолового оранжевого $C_{26}H_{24}N_2O_3S_2$ (0,6%) и изотиоцианата флуоресцеина $C_{21}H_{11}NO_5S$ (0,3%);

(d) водную смесь, составляющую жидкую суспензию для хранения и распределения глобул, состоящую (по весу) из 60% воды H_2O и 40% лимонной кислоты $C_6H_8O_7$.

2. Глобулы из пористого диоксида кремния по п. 1 с размером 1-100 мкм;

2.1) глобулы из пористого диоксида кремния по п. 2 с примерным диаметром 10 мкм.

3. Глобулы из пористого диоксида кремния по п. 1, характеризующиеся полостями пористой поверхности глубиной 10-1000 нм;

3.1) глобулы из пористого диоксида кремния по п. 3, примерная глубина в которых составляет 100 нм.

4. Глобулы из пористого диоксида кремния по п. 1, где механизм действия суспензии глобул против вирусов, передающихся по воздуху, осуществляется согласно последовательному процессу: захват сиаловыми рецепторами (7) на холестериновых наногранулах (4), слияние липидной мембраны (3) с вирусным суперкапсидом (9), внедрение вируса (10) в поверхностную полость (2) пористого диоксида кремния (1), денатурация и растворение белкового капсида (10) вируса, интеркаляция нуклеиновых кислот и разрыв рибозосахарофосфатных цепей.

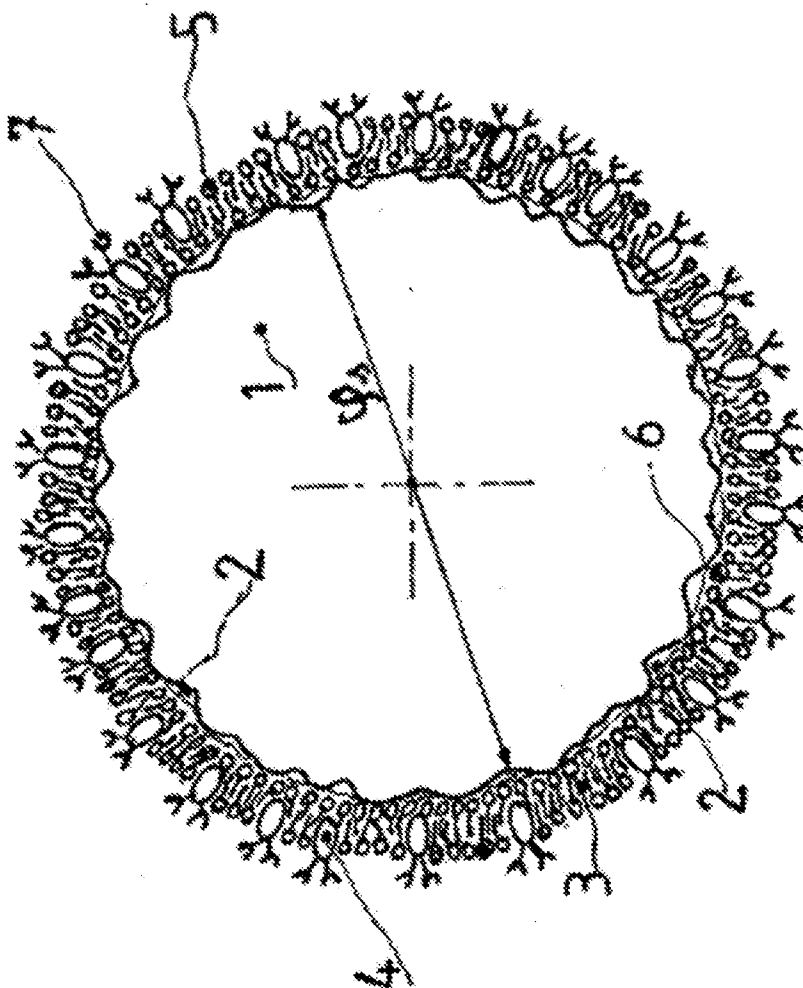
5. Глобулы из пористого диоксида кремния по п. 1, где механизм действия по прекращению внешнего оттока пропитывающей смеси из интерстиция липидной мембраны (3), оставленного инкапсулированным и растворенным вирусом согласно п. 4, осуществляется посредством полимеризации, активируемой перекисным окислением линоленовой кислоты, содержащейся в холестериновой наногрануле (4), с помощью персульфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, содержащегося в пропиточной смеси, и катализируемой тетраметилэтилендиамином (TEMED) $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2$, содержащимся в наногрануле (4).

6. Глобулы из пористого диоксида кремния по п. 1, где механизм действия флуоресценции после включения вируса осуществляется с помощью йодида пропидия $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{I}_2\text{N}_4$ совместно с тиазоловым оранжевым $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$, которые интеркалированы с нуклеиновыми кислотами в полости и не проникают через мембрану (3), и изотиоцианатом флуоресцеина $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$, который проникает через мембрану (3) при связывании со слиянием суперкапсида (9) с белковыми остатками вируса и с фосфатидилсеринем из внешнего слоя (3) оболочки.

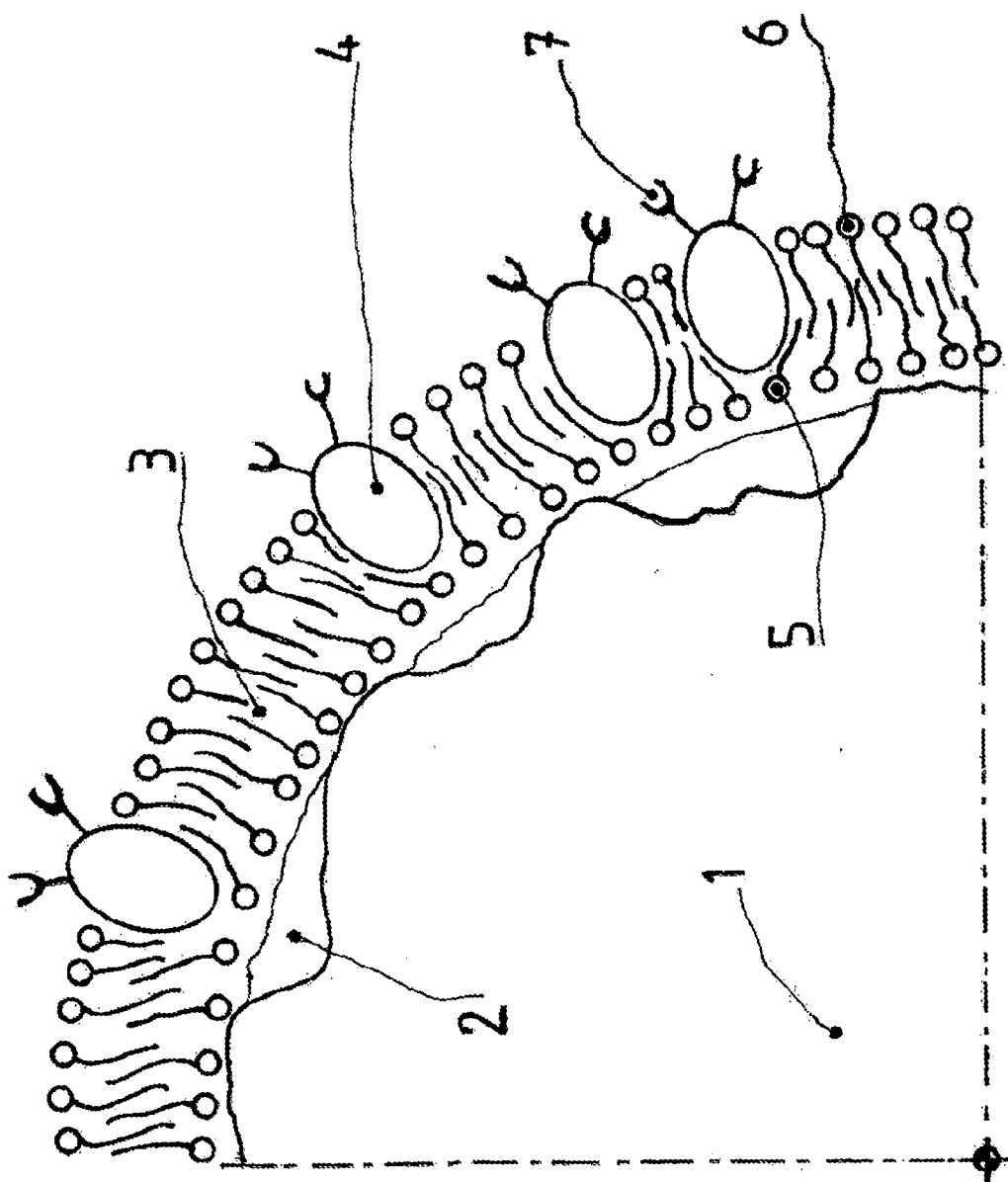
7. Глобулы из пористого диоксида кремния по п. 1, где получение суспензии глобул осуществляется в 6 отдельных последовательных стадий:

- пропитка (13) при 60°C глобул (1) из пористого диоксида кремния с использованием смеси, указанной в п. 1, абзац d);
- формирование (14) первого слоя (5) оболочки (3) при 55°C с использованием смеси, указанной в п. 1, абзац c);

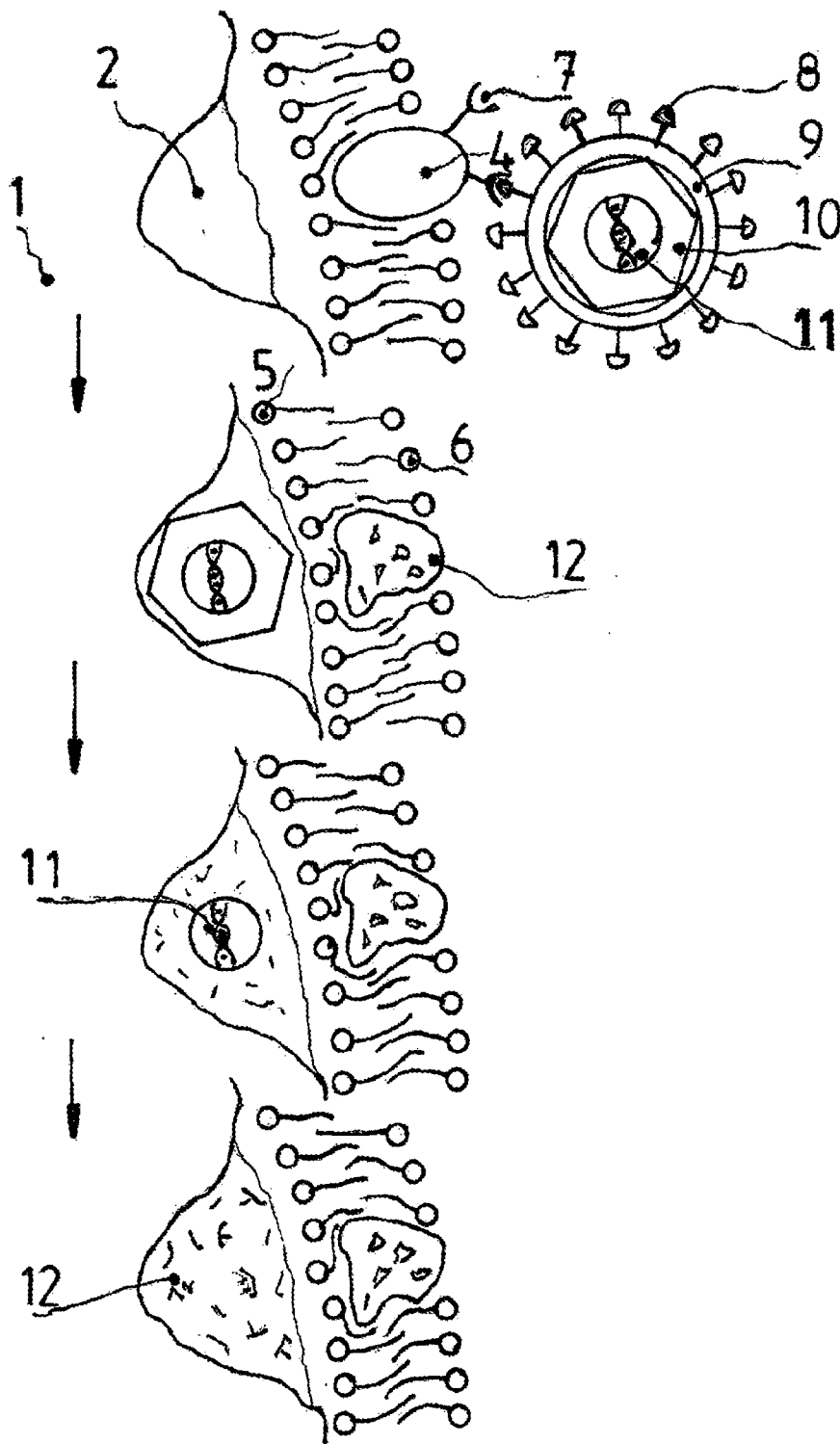
- получение (15) наногранул из холестерина (4) и ганглиозидов (7) с сиаловыми кислотами с использованием смеси, указанной в п. 1, абзац 3, с растворением в воде до достижения размера 200 нм;
- введение (16) холестериновых наногранул (4), осуществляемое при 50°C с раствором, полученным на предыдущем третьем этапе (15);
- формирование (17) второго слоя (6) покрытия (3), осуществляемое при 45°C с использованием смеси, указанной в п. 1, абзац с),
- охлаждение (18) раствора при 20°C.



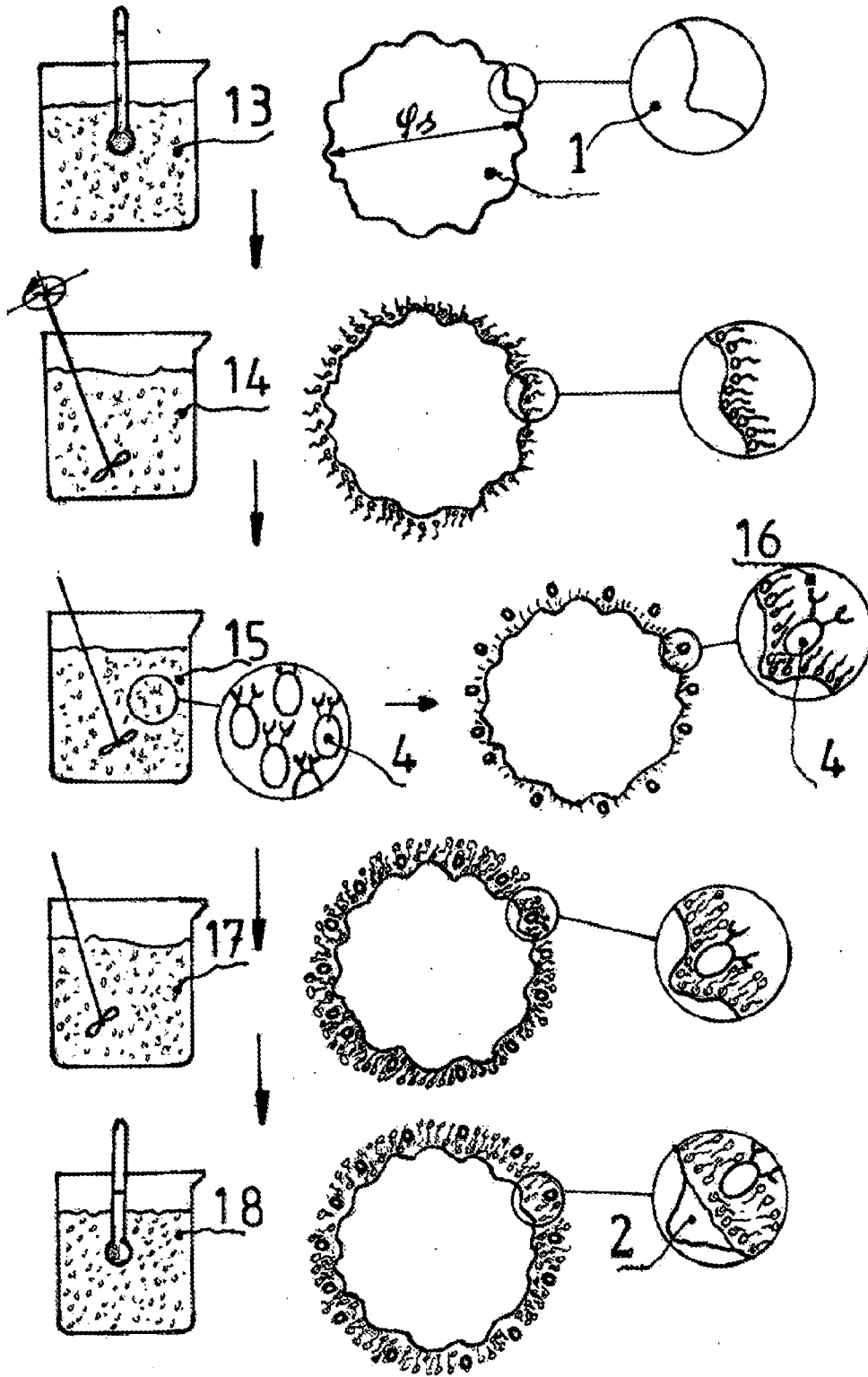
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4