

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7083459号
(P7083459)

(45)発行日 令和4年6月13日(2022.6.13)

(24)登録日 令和4年6月3日(2022.6.3)

(51)国際特許分類

A 6 1 L	27/34 (2006.01)	F I	A 6 1 L	27/34
A 6 1 M	25/00 (2006.01)		A 6 1 M	25/00 6 1 0
A 6 1 F	2/82 (2013.01)		A 6 1 F	2/82
A 6 1 F	2/07 (2013.01)		A 6 1 F	2/07
A 6 1 L	27/54 (2006.01)		A 6 1 L	27/54

請求項の数 15 (全19頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-553533(P2019-553533)
(86)(22)出願日	平成30年4月20日(2018.4.20)
(65)公表番号	特表2020-519317(P2020-519317)
	A)
(43)公表日	令和2年7月2日(2020.7.2)
(86)国際出願番号	PCT/IB2018/052764
(87)国際公開番号	WO2018/198003
(87)国際公開日	平成30年11月1日(2018.11.1)
審査請求日	令和2年9月9日(2020.9.9)
(31)優先権主張番号	15/496,473
(32)優先日	平成29年4月25日(2017.4.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関	
	米国(US)

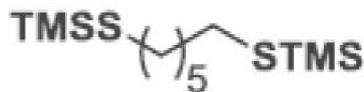
(73)特許権者	390009531
	インターナショナル・ビジネス・マシ
	ンズ・コーポレーション
	INTERNATIONAL BUSI
	NES MACHINES CORPO
	RATION
	アメリカ合衆国 10504 ニューヨー
	ク州 アーモンク ニュー オーチャード
	ロード
	New Orchard Road, A
	rmonk, New York 105
	04, United States of
	America
(73)特許権者	503231882
	エージェンシー フォー サイエンス, テ
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ポリエーテルコーティングの形成方法およびポリエーテルを含む化合物

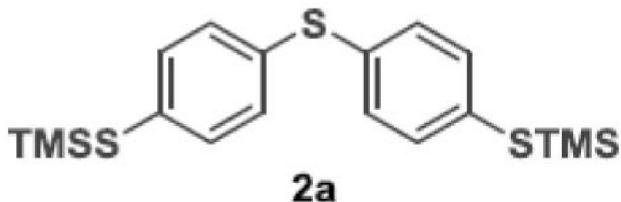
(57)【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ポリチオエーテルコーティングを形成する方法であって、
 ビスシリル化ジチオールおよびフルオロアレーンを含む第1の溶液を用意することと、ここで、前記ビスシリル化ジチオールが、下記の式1aで表される2,2,11,11-テトラメチル-3,10-ジチア-2,11-ジシラドデカン又は下記の式2aで表される4,4'-チオジベンゼンチオールである、

【化1】



1a



2a

有機触媒を含む第2の溶液を用意することと、前記有機触媒が、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1，5，7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(TBD)、N,N'-ジシクロヘキシリ-4-モルホリンホルムアミジン(DMC)、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、Et₃N、及びiPr₂NETから選択される。

前記第1の溶液および前記第2の溶液を混合して、混合溶液を形成することと、前記混合溶液を基材に塗布することと、

前記基材上の前記ビスシリル化ジチオールと前記フルオロアレーンとを硬化させることとを含む、前記方法。

【請求項2】

前記硬化が、前記基材を220°の温度で4ないし6時間加熱することによって行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記ビスシリル化ジチオールが、2，2，11，11-テトラメチル-3，10-ジシア-2，11-ジシラドデカンである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記フルオロアレーンがヘキサフルオロベンゼンである、請求項1ないし3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】

前記第1の溶液がN-メチル-2-ピロリドン(NMP)を更に含む、請求項1ないし4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記有機触媒が1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)である、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記有機触媒が1，5，7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(TBD)である、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

前記第2の溶液がN-メチル-2-ピロリドン(NMP)を更に含む、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

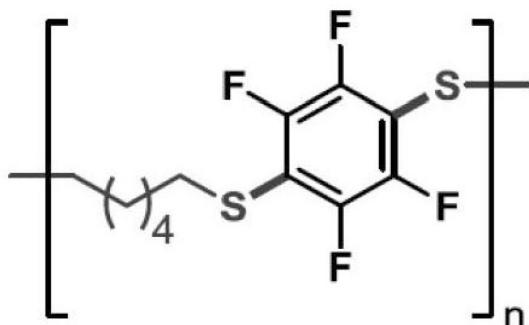
前記基材は、植込み型医療デバイスである、請求項1ないし8のいずれか1項に記載の方

法。

【請求項 10】

前記ポリチオエーテルコーティングが、下記の部分構造：

【化 2】



(1b)

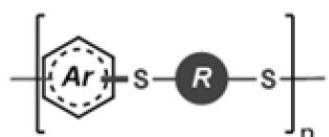
[式中、nは1を超える]

を含む、請求項1ないし9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 11】

前記ポリチオエーテルコーティングが、下記の部分構造：

【化 3】



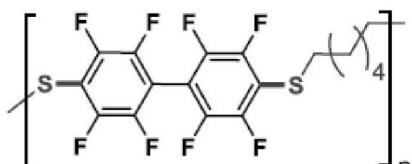
[式中、nは1を超え、Rは前記ビスシリル化ジチオールに由来する部分であり、Arは前記フルオロアレーンに由来する部分である]

を含む、請求項1ないし9のいずれか1項に記載の方法。

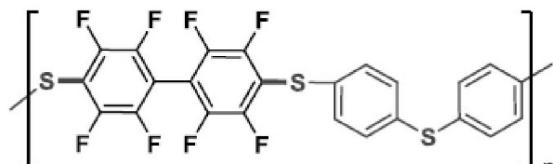
【請求項 12】

前記ポリチオエーテルコーティングが、下記の部分構造(2b)、(2c)、(2d)又は(2e)：

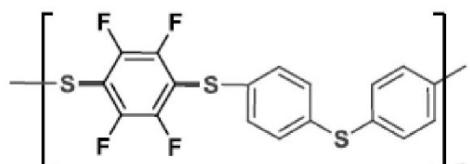
【化 4】



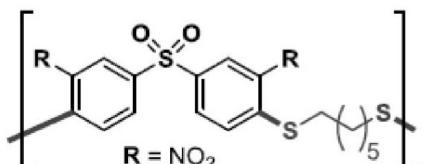
2b



2c



2d



2e

[式中、nは1を超える]

10

20

30

40

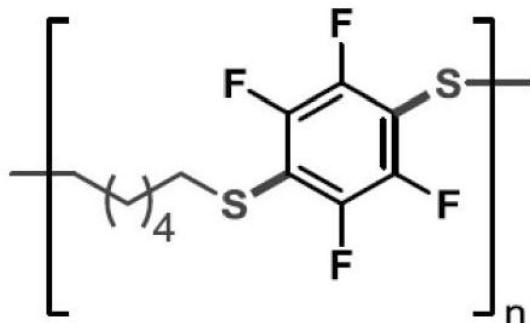
50

のいずれか 1 つを含む、請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

下記の部分構造：

【化 5】



(1b)

10

[式中、n は 1 を超える]

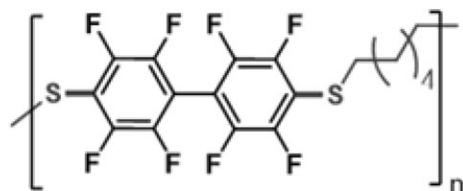
を含むポリチオエーテルポリマーを含む、化合物。

【請求項 1 4】

20

下記の部分構造：

【化 6】



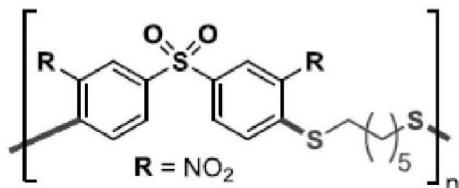
[式中、n は 1 を超える] を含むポリチオエーテルポリマーを含む、化合物。

30

【請求項 1 5】

下記の部分構造：

【化 7】



2e

40

[式中、n は 1 を超える] を含むポリチオエーテルポリマーを含む、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般に、医療デバイスおよび表面に関わる細菌および微生物のコロニー形成、バイオフィルム形成および感染を予防および処理する抗菌コーティングに関する。より詳細には、本発明は、有機触媒の存在下でのシリル保護ジチオールとペルフルオロアレーン (perfluoroarene) との反応を使用する、高度に疎水性のコーティングを形成する系および方法に関する。

50

【背景技術】**【0002】**

湿潤表面への微生物の蓄積または生物汚損 (biofouling) は、医療デバイス、海洋機器、食品加工、さらには家庭の排水管などの広範囲の用途における材料にとって普遍的な問題である。一般に、細菌は、バイオフィルムの形成を介して生物汚損を開始し、バイオフィルムは、高度に規則正しい接着性コロニーから形成され、最も頻繁には細胞外ポリマー物質の自己生成マトリックス内にある。

【0003】

例えば、人工関節、心臓弁、人工心臓、血管ステントおよびグラフト、心臓ペースメーカー、除細動器、神経刺激デバイス、胃ペーサー (gastric pacer)、血管カテーテルおよびポート (例えば、Port - A - Cath) を含む、様々な植込み型デバイスが存在する。感染は、全ての植込み型デバイスにとって潜在的な問題があり、植込み材料およびデバイスの表面は、細菌コロニー形成、その後のバイオフィルム形成を診断および処理することが困難である局所免疫不全の部分である。バイオフィルムは、持続感染の原因であり、処理に対する耐性、有害な毒素が放出される可能性および微生物が蔓延する容易さのために、これらが発生する植込み型デバイスの機能不全 (例えば、カテーテル閉塞)、または敗血症性塞栓播種微生物を遠隔部位にもたらす可能性がある。

10

【0004】

感染した植込みデバイスを患者の身体から取り出すなどの極限的な処置が、多くの場合に唯一の実現可能な対応の選択肢である。消毒技術および予防的抗生物質処理が、手術中のコロニー形成を予防するために使用されており、これを実行しても、周術期に細菌コロニー形成の予防に 100% 有効ではない。更に、人工関節における細菌コロニー形成の危険性は、その植え込みの後に長い時間たってから現れる。例えば、黄色ブドウ球菌性菌血症 (*S. aureus* bacteremia) では、人工関節におけるコロニー形成の危険性は 25 パーセントに近い。

20

【0005】

植込み型物質およびデバイスに関連するコロニー形成および感染を排除するための抗生物質処理は、これらの過程を伴う細菌および真菌を消滅させる能力に限界がある。これには多くの原因があり、限定された拡散に起因するバイオフィルム内部深くにおける低い抗生物質濃度、一般に抗生物質が「最後の」病原体細胞を除去できること (これは通常、免疫系によって達成されるが、免疫系は植込み型デバイスの設定では十分に機能しない)、および微生物が存続する、すなわち、代謝的に不活性になることによって、抗生物質に対して機能的に比較的耐性になる能力が含まれる。抗生物質耐性は、デバイス関連の感染の処理をさらにより困難にする。事実、抗生物質耐性は、デバイス関連の感染を引き起こす微生物 (例えば、腸球菌 (*Enterococci*)、ブドウ球菌 (*Staphylococci*)) によって頻繁に遭遇する。

30

【0006】

したがって、近年、抗菌表面を開発するために、多大な努力が払われてきた。そのような表面を 2 つの分野に分類することができ、(i) 微生物の接着を予防する防汚表面、および (ii) 細胞死滅を誘発する殺菌表面である。抗菌表面を設計する典型的な戦略は、表面の超分子 (非共有結合) コーティングまたは表面の改質 (すなわち、化学改質もしくは構造化) のいずれかを伴う。しかし、現在の技術は、不十分な長期間の抗菌性能および安定性、望ましくない細菌耐性の発生、または工業設定への拡張性の限界という不利な点がある。

40

【0007】

したがって、前述の問題に対処する必要性が従来技術において存在する。

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0008】**

本発明は、有機触媒の存在下でのシリル保護ジチオールとペルフルオロアレンとの反

50

応を使用して、高度に疎水性のコーティングを形成し、細菌および微生物のコロニー形成、バイオフィルム形成および感染を予防および処理する系および方法を対象とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

ある実施形態において、ビスシリル化ジチオールおよびフルオロアレーンは、有機触媒の存在下で重合されて、改善された抗微生物／防汚特性を有する高度に疎水性のコーティングを形成する。硬化した後、コーティングは、医療デバイスへの抗微生物材料の経済的な大規模適用のための汎用技術プラットフォームの利点を提供する。最終コーティングの抗微生物特性は、重合反応に異なるフルオロアレーンを選択することによって調整できる。

【0010】

この方法により形成されたコーティングは、そうでなければ植込み型デバイスの表面に接着する細菌を忌避する。同じ技術を使用して、内視鏡、腹腔鏡、内視鏡、ヘルスケアシステム（例えば、患者環境）の表面などの医療装置におけるコロニー形成を予防することができる。

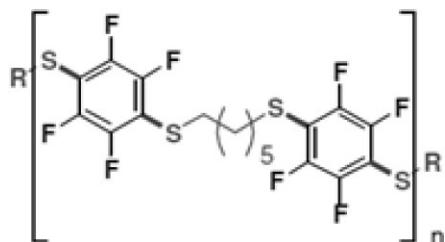
【0011】

本発明の実施形態によると、有機触媒介在された（organocatalyzed）ポリチオエーテルコーティングを形成する方法が提供される。この方法は、ビスシリル化ジチオールとフルオロアレーンの第1の溶液を用意することを含む。この方法は有機触媒の第2の溶液を用意することを更に含む。第1の溶液および第2の溶液を混合して、混合溶液を形成する。混合溶液を基材の表面に塗布し、基材上の前記ビスシリル化ジチオールと前記フルオロアレーンとを硬化させる。このコーティングは、植込み型および非植込み型医療デバイスの表面への防汚および殺菌材料の経済的な大規模適用のための汎用技術プラットフォームの技術的利益を提供する。

【0012】

本発明の実施形態によると、細菌および微生物のコロニー形成、バイオフィルム形成および感染を予防および処理する化合物が提供される。化合物は、部分構造：

【化1】

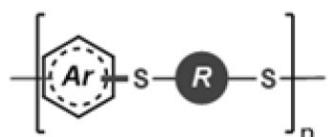


[式中、nは1を超える]を有するポリチオエーテルポリマーを含む。コーティングとして適用されるとき、該化合物は、改善された防汚性を有する高度に疎水性のコーティングの技術的利益を提供する。

【0013】

本発明の1つ以上の実施形態によると、細菌および微生物のコロニー形成、バイオフィルム形成および感染を予防および処理する化合物が提供される。化合物は、一般的部分構造：

【化2】



[式中、nは1を超え、Rは上記ビスシリル化ジチオールに由来する部分であり、Arは

10

20

30

40

50

[上記フルオロアレーンに由来する部分である]

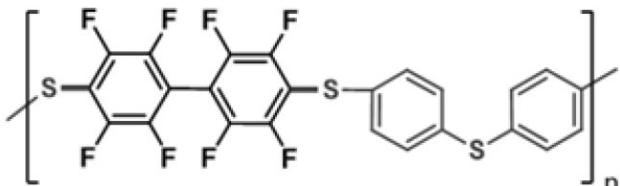
を有するポリチオエーテルポリマーを含む。コーティングとして適用される場合、該化合物は、改善された防汚性を有する高度に疎水性のコーティングの技術的利益を提供する。

【0014】

本発明の実施形態によると、細菌および微生物のコロニー形成、バイオフィルム形成および感染を予防および処理する化合物が提供される。化合物は、部分構造：

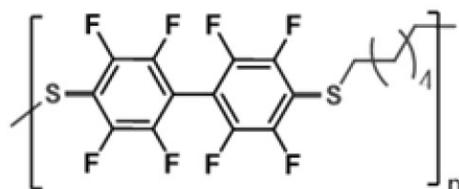
【化3】

(I):



10

または (II):



20

[式中、nは1を超える]を有するポリチオエーテルポリマーを含む。コーティングとして適用される場合、該化合物は、改善された防汚性を有する高度に疎水性のコーティングの技術的利益を提供する。

【0015】

本発明の実施形態によると、植込み型医療デバイス上にポリチオエーテルコーティングを形成する方法が提供される。この方法は、ビスシリル化ジチオールとフルオロアレーンの第1の溶液を用意することを含む。この方法は有機触媒の第2の溶液を用意することを更に含む。第1の溶液および第2の溶液を混合して、混合溶液を形成する。混合溶液を植込み型医療デバイスの表面に塗布し、混合溶液を硬化して、ポリチオエーテルコーティングを形成する。このように、高度に疎水性のコーティングの技術的利益が提供される。

30

【0016】

本発明のコーティングを適用することができる植込み型医療デバイスには、人工関節、血管ライン(vascularline)、ステントもしくはグラフト、静脈フィルタ、歯のインプラント、人工内耳、骨折内固定に使用される金属、尿路カテーテル、脳室腹腔短絡術、心臓もしくは神経ペースメーカー、心臓弁、または補助人工心臓が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0017】

本発明の他の利点および可能性は、本発明の実施形態および態様を示す添付図面と共に以下の記載から明白である。

【0018】

本発明の主題は、明細書の末尾の特許請求の範囲において特に指摘され、明確に定義されている。前述および他の特色および利点は、添付図面と共に以下の詳細な記載から明白である。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】本発明の実施形態による高度に疎水性のコーティングを作製する方法の中間操作の際の、シリル保護ジチオールの有機触媒重合の触媒サイクルを描寫する図である。

50

【図2】本発明の実施形態による高度に疎水性のコーティングを作製する方法の中間操作の際の、基材の表面にポリチオエーテルコーティングを形成した後の構造の断面図を描写する図である。

【図3】本発明の実施形態による、様々な有機触媒の存在下でのビストリメチルシリル保護ジチオールおよびヘキサフルオロベンゼンの重合を描写する図である。

【図4】本発明の実施形態による、有機触媒の存在下でのビストリメチルシリル保護ジチオールおよびフルオロアレン求電子剤の重合を描写する図である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明の実施形態は、芳香族求核置換(SNAr)を介する、有機触媒の存在下でのシリル保護ジチオールおよびペルフルオロアレンの化学的変換および重合を使用した高度に疎水性のコーティングの発見と、それに続く開発に関する。関連する図を参照しながら、本明細書に、本発明の様々な実施形態を記載する。本発明の範囲を逸脱することなく、代替的な実施形態が考案され得る。以下の記載および図の要素の間に、様々な接続および位置関係(例えば、上方、下方、隣接など)が記載されることに留意されたい。これらの接続または位置関係あるいはその両方は、特定されない限り、直接的または間接的である可能性があり、本発明は、この点に関して限定されることを意図しない。したがって、物質(entity)の結合(coupling)は、直接的または間接的な結合のいずれかを指すことができ、物質間の位置関係は、直接的または間接的な位置関係であり得る。間接的な位置関係の例としては、層「B」の上に層「A」を形成するという本記載の参照には、層「A」および層「B」の関連する特徴および機能性が中間層によって実質的に変化しない限り、1つ以上の中間層(例えば、層「C」)が層「A」および層「B」の間にある状況が含まれる。

10

【0021】

以下の定義および略語が、特許請求の範囲および明細書の解釈のために使用されるべきである。本明細書に使用されるとき、用語「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「含む/includes)」、「含む(including)」、「有する(has)」、「有する(having)」、「含有する(contains)」、または「含有する(containing)」、あるいはこれらの他の任意の変形は、非排他的包含を網羅することが意図される。例えば、要素の列挙を含む組成物、混合物、過程、方法、物品、または装置は、必ずしもこれらの要素のみに限定されず、列挙されていない、そのような組成物、混合物、過程、方法、物品、または装置に固有ではない他の要素を含むこともできる。

20

【0022】

加えて、用語「例示的」は、「例、実例、または説明として役立つ」ことを意味するために本明細書に使用される。本明細書に「例示的」と記載されている任意の実施形態またはデザインは、他の実施形態またはデザインより好ましい、または有利であると解釈される必要はない。用語「少なくとも1つ」および「1つ以上」は、1以上、すなわち、1、2、3、4などの任意の整数を含むことが理解される。用語「複数」は、2以上、すなわち、2、3、4、5などの任意の整数を含むことが理解される。用語「接続」は、間接的な「接続」および直接的な「接続」を含むことができる。

30

【0023】

明細書における「一実施形態」、「実施形態」、「例示実施形態」などの参照は、記載されている実施形態が特定の特色、構造、または特徴を含むことができるが、全ての実施形態が特定の特色、構造、または特徴を含んでも、含まなくてよいことを示す。更に、そのような語句は、必ずしも同じ実施形態を参照するとは限らない。更に、特定の特色、構造、または特徴が実施形態と関連して記載されるとき、明確に記載されている、またはいないようにわらず、そのような特色、構造、または特徴に、他の実施形態に関連して影響を与えることは当業者の知識の範囲内であることが提起されている。

40

【0024】

本明細書の以降の記載のために、用語「上側」、「下側」、「右側」、「左側」、「垂直」、「水平」、「上部」、「底部」、およびこれらの派生語は、図面に配置されているよ

50

うに記載された構造および方法に関する。用語「重なる」、「上に(atop)」、「上に(on top)」、「位置する」、または「上に位置する」は、第1の構造などの第1の要素が第2の構造などの第2の要素の上に存在することを意味し、界面構造などの介在要素が、第1の要素と第2の要素の間に存在することができる。用語「直接接触」は、第1の構造などの第1の要素および第2の構造などの第2の要素が、2つの要素の界面に中間の導電性、絶縁性、または半導体層を有することなく接続していることを意味する。例えば、「第2の要素に選択的な第1の要素」などの「選択的な」という用語は、第1の要素がエッチングされ、第2の要素がエッチストップ(etch stop)として作用し得ることを意味する。用語「コンフォーマル(conformal)」(例えば、コンフォーマル層)は、層の厚さが全ての面において実質的に同じであること、または厚さの変動が層の呼び厚さの15%未満であることを意味する。

10

【0025】

本明細書に使用されるとき、用語「約」、「実質的に」、「ほぼ」、およびこれらの変形は、願書を出願する時点で利用可能な機器に基づいた、特定の量の測定値に関する誤差の程度を含むことが意図される。例えば、「約」は、所定値の±8%または5%または2%の範囲を含むことができる。

【0026】

ここで、より特定的に本発明に関連する技術の記載では、本明細書に既に示されたように、進化し続けている治療法の結果として、新たな植込み型デバイスの使用および開発は増えている。健康をモニタリングするためのこれらの新たな植込み型デバイスの開発は、個別化医療および疾患診断を変革する可能性を有するが、これらのデバイスは、特に細菌感染およびバイオフィルム形成の予防に関して生体適合性であることが、ますます必須になっている。防汚または殺菌表面に影響を与える従来の抗菌材料は、不十分な長期間の抗菌性能および安定性、望ましくない細菌耐性の発生、または工業設定への拡張性の限界という不利な点がある。更に、殺生剤官能化表面による細菌細胞の溶解は、バイオフィルム形成率を低減するが、防汚および殺菌特性の両方の組み合わせは、表面の長期間の有効性を確実にするために望ましい。

20

【0027】

このため、高度に疎水性の表面は、細菌の接着およびバイオフィルムの形成を予防する可能性を有する。疎水性表面を生じる1つの手法は、デバイスを、それ自体が高度に疎水性の性質がある適切なポリマー材料で被覆することである。そのような材料には、高いフッ素含有量または長いアルキル鎖を含有するポリマーが含まれ、これらは両方とも材料に疎水性の特性を付与することができる。ジチオールおよび活性化フルオロアレーンが大量に市販されていることを考慮すると、芳香族求核置換(SNAr)を介して新たなポリチオエーテルを調製することは、新規の高度に疎水性の材料に広範囲な利用を提供する可能性を有する。

30

【0028】

ポリチオエーテルを調製する従来の方法は、ジチオールと活性化アレーンとの間のSNArを利用することに依存していた。しかし、これらの方法は、典型的には、化学量論量の塩基の使用および長い反応時間を必要とする。これらの条件は、有効であるが、特に化学量論量の塩の生成に関して、疎水性フィルムの調製にとって受け入れにくいものである。ジチオールと活性化アレーンの反応と対照的に、シリル化アルコールと活性化フルオロアレーンまたはフッ化スルホニルとの重合は、揮発性フッ化シリルを副産物として生成し、ポリマーフィルムの調製および硬化により適合性がある。しかし、これらの反応は比較的遅く、生成物は拡張することにあまり適していない。

40

【0029】

このように、伝統的なSNAr縮合を介した伝統的なポリチオエーテル合成の限界を克服するため、および高度に疎水性のコーティングを生成するために新たな材料および高い拡張性のある方法を提供するために、シリル化ジチオールと活性化フルオロアレーンとのSNAr縮合を利用してポリチオエーテルを急速に生じる、新たな重合反応が開発された。

50

この S N A r 反応を誘発するために有機触媒を使用すると、段階成長重合をもたらす。段階成長重合は、連鎖成長重合と異なり、二官能性または多官能性モノマーが反応して、二量体、三量体、より長いオリゴマー、最後には長鎖ポリマーを連続的に形成する重合機構を指す。

【 0 0 3 0 】

本発明の実施形態による、有機触媒の存在下でのシリル保護ジチオールとペルフルオロアレーンとの反応を使用して、高度に疎水性のコーティングを形成し、細菌のコロニー形成、バイオフィルム形成、または感染を予防および処理する例示的な方法、ならびにこれらからもたらされる構造が、図 1 ~ 4 の添付図面を参照しながら下記に詳細に記載される。

【 0 0 3 1 】

ある実施形態において、本発明は、有機触媒の存在下でのシリル保護ジチオールとペルフルオロアレーンとの反応を使用する、高度に疎水性のコーティング（すなわち、ポリチオエーテル）を形成する最適な条件に関する。本明細書において既に記述されているように、S N A r 縮合を介した伝統的なポリチオエーテル合成は、比較的遅く、拡張することが困難である。これらの限界を克服するため、触媒を使用する素早い重合のための条件を開発することに、労力が注がれてきた。シリル保護ジチオールとペルフルオロアレーンとの反応は、適切な有機触媒の存在下で非常に素早い反応速度（例えば、反応は室温で 2 分未満に完了する）を呈し得ることが発見された。図 1 は、本発明の実施形態によるシリル（ここでは、T M S ）保護ジチオールの有機触媒重合の触媒サイクルを描写する。

【 0 0 3 2 】

有機触媒重合の際に呈される素早い反応速度により、ポリマーコーティングが、従来のポリチオエーテル合成方法を使用して形成されたポリマーフィルムと比べて著しく上昇した速度で形成されることが可能になる。更に、有機触媒の存在下でのシリル化ジチオールとフルオロアレーンとの重合に利用可能な反応条件は、市販のペルフルオロアレーンの組み入れを可能にし、多様な種類の新たなフルオロポリマーの利用を可能にしている。新たなフルオロポリマーの利用可能性は、新たな高度に疎水性のフィルムの開発にとって重要であり、フッ素含有量が高いほど、得られる材料の疎水性を増加するからである。ある実施形態では、疎水性ポリマーフィルムコーティングを基材にキャストコートまたはスピンドルコートすることができる（例えば、図 2 を参照すること）。

【 0 0 3 3 】

図 2 は、実施形態による高度に疎水性のコーティングを作製する方法の中間操作中の、基材 1 0 4 の表面にポリチオエーテルコーティング 1 0 2 を形成した後の構造 1 0 0 の断面図を示している。ある実施形態において、コーティング 1 0 2 は、シリル化ジチオールとフルオロアレーンとを重合させ、硬化した後に、疎水性ポリマーコーティングを生じることによって形成される。ある実施形態において、シリル化ジチオールは、ビストリメチルシリル保護ジチオールであり、ヘキサフルオロベンゼンおよび有機触媒と混合される。ある実施形態において、ビストリメチルシリル保護ジチオールは、2 , 2 , 1 1 , 1 1 - テトラメチル - 3 , 1 0 - ジチア - 2 , 1 1 - ジシラドデカン（本明細書において、1 a と呼ばれる）であり、混合物は、図 3 に描写されている反応スキームに従って急速に重合して、アリールポリチオエーテル（本明細書において以下、ポリマー 1 b と呼ばれる）をもたらす。ある実施形態において、ビストリメチルシリル保護ジチオールは、4 , 4 ' - チオジベンゼンチオールのチオエーテル（本明細書において以下、ポリマー 2 a と呼ばれる）であり、混合物は、図 4 に描写されている反応スキームに従って急速に重合して、ポリマー - 2 b 、2 c 、2 d 、または 2 e をもたらす。

【 0 0 3 4 】

ある実施形態において、ビストリメチルシリル保護ジチオールは、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン（より一般的には、「D B U」）の存在下でヘキサフルオロベンゼンと重合する。ある実施形態において、ビストリメチルシリル保護ジチオールは、1 , 5 , 7 - トリアザビシクロ [4 . 4 . 0] デカ - 5 - エン（トリアザビシクロデセン、より一般的には「T B D」）の存在下でヘキサフルオロベンゼンと重合する。

10

20

30

40

50

なお他の実施形態において、ビストリメチルシリル保護ジチオールは、例えば、E t 3 Nなどの他の触媒の存在下で重合する。

【0035】

ある実施形態において、コーティング102は、基材104の表面に形成されたキャストフィルムであり得る。ある実施形態において、基材104はガラススライドである。ある実施形態では、第1の容器（例えば、8m1のバイアル）に1a（例えば、229μL、0.712mmol）、ヘキサフルオロベンゼン（例えば、80μL、0.712mmol）およびN-Methyl-2-ピロリドン（NMP）（例えば、1.5mL）を投入する。第2の容器にDBU（例えば、11μL、0.0712mmol）およびNMP（例えば、0.5mL）を投入する。ある実施形態では、第2の容器に入れられたDBU溶液を第1の容器の内容物に添加し、ピペットにより基材104の表面に投与する前に、短時間混合する（混合した後に、ポリマー1bをもたらす）。表面104が完全に被覆されたら、基材104をホットプレートに置き、硬化する。ある実施形態において、基材104は220°の温度で6時間硬化される。このように形成された硬化コーティング102は、99°の水接触角をもたらす。10

【0036】

ある実施形態において、基材104はシリコン・ウエハであり、コーティング102はウエハの表面にスピンドルコートされる。ある実施形態において、ポリマー1bの溶液は、本発明の実施形態によって前調製される。次にポリマー1bの溶液をテトラヒドロフラン（THF、オキソランとしても知られている）（例えば、100mg/mL）に溶解することができる。ある実施形態において、溶解した溶液を基材102上に配置し、公知のスピンドルコート技術を使用してスピンドルコートする（スピンドルコートした後、コーティング102をもたらす）。ある実施形態において、コーティング102は4000rpmで30秒間スピンドルコートされる。このように形成されたコーティング102は、88°の水接触角をもたらす。20

【0037】

図3は、実施形態による様々な有機触媒の存在下での1aとヘキサフルオロベンゼンとの重合によって、ポリマー1bを形成することを示す。有機触媒として5molパーセントのDBUを使用して、0.25~0.5mmolの1aを0.25~0.5mmolのヘキサフルオロベンゼンと室温で反応させることによって、フルオロトリメチルシラン（TMSCF）の形成、ならびに8456g/molのMnおよび4.88の分散度を有するポリマー材料の急速な沈殿と共に、即座の発熱が観察された（エントリ1）。触媒装填量を1~0.5molパーセントに低下することによって、対応するポリマーのMnおよび分散度が減少し、同時に短い反応時間をもたらした（エントリ2および3）。厳密に無水の条件下でグローブボックス内で反応を実施すると、より高いMnおよび分散度をもたらし、重合反応は水および周囲水分に対して敏感であることを示した（エントリ4）。ある実施形態において、反応は100°で実施した（エントリ11）。図3に描寫されたように、1aの重合は、例えば、N,N'-ジシクロヘキシル-4-モルホリンホルムアミジン（DMC）、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド（TBAF）および1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）などの様々な触媒を使用することが可能であった。30

【0038】

図4は、実施形態による有機触媒の存在下での1aまたは2aとフルオロアレーン求電子剤との重合によって、ポリマー2b、2c、2dおよび2eを形成することを示す。図4に描寫されている反応は、0.25~0.5mmolの濃度の1aまたは2a、0.25~0.5mmolの濃度のフルオロアレーン求電子剤（デカフルオロビフェニル、ヘキサフルオロベンゼンまたはビス（4-フルオロ-3-ニトロフェニル）スルホン）、0.25~1molパーセントの触媒、および1モルのDMFを使用して、室温で5~15分間にわたって、以下の表に従って実施される。40

【0039】

【表 1】

表 1: ポリ(アリールチオエーテル)の合成における求電子剤および求核剤の評価

エントリ	ポリマー	触媒	mol %	Mn	Mw	D	T _g (°C)
1	2b	DBU	1	15701	40353	2.57	16.7
2	2b	TBD	1	9585	27898	2.91	nd
3	2c	None	—	7768	47026	6.05	150.0
4	2d	DBU	0.25	—	—	—	48.0
5	2e	DBU	0.5	—	—	—	28.0

【0040】

デカフルオロビフェニルは、この反応において優れた基材であることを証明し、DBUまたはTBDのいずれかを触媒として使用して1aを求核剤として使用した場合、容易に重合してポリマー2bになった（エントリ1および2）。有利なことに、デカフルオロビフェニルをグローブボックス内で2aと共にコモノマーとして利用した場合、重合を開始させるのに触媒は必要なかった。むしろDMFへの両方のモノマーの溶解は、急速な重合（すなわち、反応時間の約5分）を誘導して、ポリマー2cをもたらすのに十分であった（エントリ3）。DBUの存在下での2aおよびヘキサフルオロベンゼンの重合は、ポリマー2dをもたらした（エントリ4）。ビス(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)スルホンなど、全フッ素置換されていないが依然として高度に活性化されているアリール求電子剤も、これらの条件下で急速に重合して、ポリマー2eを形成することができた（エントリ5）。

【0041】

本明細書において既に考察されたように、有機触媒の存在下でのシリル化ジチオールとフルオロアレーンとの重合に利用可能な反応条件は、広範囲の市販のペルフルオロアレーンの組み込みを可能にする。これらのペルフルオロアレーンのそれぞれを用いて、本発明の実施形態に従ってコーティング102を官能化することにより、多様な種類の新たなフルオロポリマーコーティングをもたらすことができる。更に、本発明の実施形態に従って選択された有機触媒の存在は、様々な活性化フルオロアレーンおよびシリル化チオール求核剤を図3および4に描写されている反応スキームに従って使用して、コーティングを形成することを可能にする。これらの結果は、新たなフッ素化材料入手するため、および疎水性コーティングにおけるこれらの使用のための、この新たに開発されたポリマー形成反応の有効性を実証している。広範囲の様々な活性化フルオロアレーンおよびシリル化チオール求核剤のためのこれらの条件の一般的な有効性を考慮すると（図4を参照すること）、このことは、広範囲の新たな疎水性材料の急速な開発を可能にすることができる。

【0042】

一般的な試薬および反応の情報

全ての反応は、特に示されない限り、ベンチトップ（benchtop）においてベンチトップ溶媒を空気雰囲気下で用いて実施した。全てのチオエーテルモノマーは、窒素充填グローブボックスに保管した。少量（約500mg）を取り出し、ベンチトップ実験の乾燥剤として硫酸カルシウムを用いる真空乾燥器に保管した。グローブボックス実験のDMFを2本の充填アルミナカラムに窒素下で通過させ、次にグローブボックス内の新たな活性3モレキュラーシーブの上で保管した。他の全ての試薬および溶媒は市販されており、受け取ったままで使用した。

【0043】

一般的な分析情報

ポリマーの¹H NMRは、溶媒のプロトン信号を内部基準として用いて400MHzで動作する、Bruker Avance 400分光計を使用して記録した。SECは、T

H F (1 . 0 m L / 分) を、ポリマー変換をモニタリングする溶出液として使用して実施した。T H F - S E C は、Optilab rEX示差屈折計 (Wyatt Technology Corporation, U.S.A.) およびWaters HR-4EとH R - 1 のカラム (Waters Corporation, USA) を備えたWaters 2695D (Waters Corporation, USA) Separation Moduleにより記録した。ポリマー溶液を公知の濃度 (約 3 mg / mL) で調製し、注入体積の 100 μL を使用した。データの収集および分析は、Astraソフトウェア (Wyatt Technology Corporation, USA; version 5.3.4.20) を使用して実施した。カラムをMp = 360Da ~ Mp = 778kDaの範囲の一連のポリスチレン基準 (Polymer Standard Service, USA) により較正した。
 熱重量分析 (TGA) をTA Instruments Q500により実施した。試料 (沈殿により単離された 7 ~ 9 mg のポリマー) を、N₂ 雰囲気下で 5 / 分の加熱速度により室温から 500 まで走査した。示差走査熱量測定 (DSC) 分析をTA Instruments Q2000により実施した。試料 (沈殿により単離された 7 ~ 9 mg のポリマー) を、閉鎖アルミニウムパン中において 5 / 分の加熱速度で走査した。試料を -80 ~ 300 の走査に付した。動的機械分析 (DMA) を、デュアルカンチレバー (dualcantilever) を使用するTA Instruments DMA 2980により実施した。試料 (およそ 12 * 6 * 1 mm) は、付着させる前に急速に混合した 1a およびヘキサフルオロベンゼンの NMP 溶液でブレード (braid) をコーティングし、220 で 1 時間硬化して NMP 溶媒および副生成物を排除することによって調製した。ブレードは、5 / 分の加熱速度で -80 から 300 まで 2 回加熱され、記載されたトレースは、第 2 の走査に対応する (第 1 および第 2 の走査は、類似した結果を示し、最大 tan は最大 ± 8 だった)。

【0044】

モノマーの合成

2 , 2 , 1 1 , 1 1 - テトラメチル - 3 , 1 0 - ジチア - 2 , 1 1 - ジシラドデカン (1a) : 磁気攪拌バーを備えた 500 mL の丸底フラスコに、窒素雰囲気下で 1 , 6 - ヘキサンジチオール (2 . 5 mL, 22 . 3 mmol) 、トリエチルアミン (6 . 2 mL, 49 . 2 mmol) およびヘキサン (90 mL) を投入した。TMS CI (6 . 9 mL, 49 . 2 mmol) をシリンドにより加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。18 時間後、固体を濾過により除去し、濾液を、ロータリーエバポレータを用いて濃縮した。追加のヘキサン (100 mL) を残留物に加え、混合物を再び濾過して、任意の残留固体を除去した。濾液を、ロータリーエバポレータを用いて濃縮して、所望の生成物を無色の油状物 (4 . 54 g, 69 %) として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.41 (m, 4 H), 1.52 (m, 4 H), 1.32 (m, 4 H), 0.22 (s, 18 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 32.8, 28.2, 26.2, 0.9.

【0045】

ビス (4 - ((トリメチルシリル)チオ)フェニル)スルファン (本明細書において、2a と呼ばれる) : 磁気攪拌バーを備えた 500 mL の丸底フラスコに、窒素雰囲気下で 4 , 4 ' - チオジベンゼンチオール (5 . 0 g, 20 mmol) 、Et₂O (100 mL) およびCH₂Cl₂ (40 mL) を投入した。TMS CI (5 . 6 mL, 44 mmol) 、続いて Et₃N (6 . 1 mL, 44 mmol) を加えた。室温で 18 時間攪拌した後、固体を濾過により除去し、濾液を、ロータリーエバポレータを用いて濃縮した。残留物を Et₂O (150 mL) に再溶解し、濾過し、濃縮して、所望の生成物をオフホワイトの固体 (6 . 6 g, 84 %) として得た。注：化合物が水分に対して敏感なので、化合物を更に精製することなく使用した。その結果、¹³C NMR では、残留不純物を含有することが観察され、おそらく少量の表記化合物の分解に起因すると思われた。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.42 (m, 4 H), 7.30-7.28 (m, 4 H), 0.37 (s, 18 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 134.3, 132.5, 131.2, 130.8, 130.4, 130.2, 1.0.

【0046】

10

20

30

40

50

シリル保護ジチオールおよびペルフルオロアレーンの重合手順

固体の場合では、磁気攪拌バーを備えた 8 mL のねじ蓋バイアルに、チオエーテルモノマー - 1 a または 2 a (1 当量) およびフルオロアレーン (1 ~ 1.05 当量) を投入した。次に溶媒を加え、続いて液体である任意のモノマー (チオエーテルまたはフルオロアレーン) を加えた。次に、反応混合物を攪拌プレートにより攪拌して、モノマーを完全に混合および溶解した。次に触媒 (0.5 ~ 1.0 mol 1%) を加え、反応混合物を、指示された時間にわたって特定の温度で攪拌した。反応が完了した後、メタノール (8 mL) を加えて、ポリマーを沈殿させた。固体を遠心分離により収集し、上澄みをデカントした。追加のメタノール (8 mL) を加え、このプロセスを再度繰り返した。乾燥した後、試料を NMR および SEC により分析した。

10

【0047】

ポリマー 1 b : 室素充填グローブボックス内で、一般的な手順に従って、1 a (8.4 μL、0.25 mmol)、ヘキサフルオロベンゼン (2.8 μL、0.25 mmol)、DBU (2.0 μL の、DMF 中 0.062 M 貯蔵溶液) および DMF (0.25 mL) の混合物を、室温で 15 分間攪拌した。15 分後、バイアルをグローブボックスから取り出し、一般的な手順に従って処理に付し、ポリマーを白色の固体として単離した。M_n = 33210 g/mol、M_w = 120743 g/mol、

【数1】

D

20

= 3.64。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.92 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.41 (m, 4H). ¹⁹F NMR (128 MHz, CDCl₃) -135.07. T_g (DSC) : -18°.

【0048】

ポリマー 2 b : 一般的な手順に従って、1 a (1.61 μL、0.48 mmol)、デカフルオロビフェニル (1.67 mg、0.5 mmol)、DBU (0.75 μL、0.005 mmol、0.1 mL の DMF 中の貯蔵溶液として添加) および DMF (0.5 mL) の混合物を、室温で 15 分間攪拌した。一般的な手順に従って処理した後、ポリマーを白色の固体として単離した。M_n = 15701 g/mol、M_w = 40353 g/mol、

【数2】

D

30

= 2.57。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.03 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.48 (m, 4H). ¹⁹F NMR (128 MHz, CDCl₃) -134.6 (m, 4F), -139.2 (m, 4F). T_g (DSC) : 16.7°.

【0049】

ポリマー 2 c : 室素充填グローブボックス内で、一般的な手順に従って、2 a (1.97 mg、0.50 mmol)、デカフルオロビフェニル (1.68 mL、0.50 mmol)、DBU (0.5 mmol) および DMF (0.5 mmol) の混合物を、室温で 5 分間攪拌した。一般的な手順に従って処理した後、ポリマーを白色の固体として単離した。注：ポリマーは、処理の後に残留 DMF を保持した。M_n = 7768 g/mol、M_w = 47026 g/mol、

【数3】

D

40

50

= 6 . 0 5 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.34 (m, 8H). ^{19}F NMR (128 MHz, CDCl₃) -132.8 (m, 4F), -133.0 (m, 0.5F), -137.9 (m, 4F), -138.1 (m, 0.5F). T_g (DSC) : 150 °C.

【0050】

ポリマー 2d : 窒素充填グローブボックス内で、一般的な手順に従って、2a (197 mg, 0.50 mmol)、ヘキサフルオロベンゼン (56 μL, 0.50 mmol)、DBU (20 μLの、DMF中0.062M貯蔵溶液) および DMF (0.50 mL) の混合物を、室温で10分間攪拌した。一般的な手順に従って処理した後、ポリマーを白色の固体として単離した。T_g (DSC) : 48 °C。注：得られたポリマーの低い溶解性がGPCまたはNMRによる完全な分析を妨げた。

10

【0051】

ポリマー 2e : 一般的な手順に従って、1a (168 μL, 0.50 mmol)、ビス(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)スルホン (172 mg, 0.50 mmol)、DBU (20 μLの、DMF中0.125M貯蔵溶液) および DMF (0.5 mL) の混合物を、室温で10分間攪拌した。一般的な手順に従って処理した後、ポリマーを薄黄色の固体として単離した。T_g (DSC) : 48 °C。注：得られたポリマーの低い溶解性がGPCまたはNMRによる完全な分析を妨げた。

【0052】

無触媒対照実験の手順

窒素充填グローブボックス内で、磁気攪拌バーを備えた8mLのねじ蓋バイアルに、1a (84 μL, 0.25 mmol)、ヘキサフルオロベンゼン (28 μL, 0.25 mmol) および DMF を投入した。反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応が完了した後、メタノール (8 mL) を加えるが、沈殿したポリマーはなかった。PhCF₃ (31 μL, 0.25 mmol) を加え、アリコートを ^{19}F NMR 分析のために取り出し、これはヘキサフルオロベンゼンの消費を示さなかった。

20

【0053】

DMAのブレードの調製手順

ねじ蓋バイアルに、1a (229 μL, 0.68 mmol)、ヘキサフルオロベンゼン (80 μL, 0.71 mmol) および NMP (1.5 mL) を投入した。別のバイアルに、DBU (10.6 μL, 0.071 mmol) および NMP (0.5 mL) を投入した。触媒およびモノマー溶液を混合し、ブレードを混合物で飽和した。ブレードを60 °Cで1時間加熱し、次に220 °Cで4時間硬化した。対照ブレードは、NMP溶液中に予め単離したポリマー (1aと同じ手順を使用して調製した) を使用する、同じ方法で調製した。

30

【0054】

キャストフィルムの調製手順

8mLのバイアルに、1a (229 μL, 0.712 mmol)、ヘキサフルオロベンゼン (80 μL, 0.712 mmol) および NMP (1.5 mL) を投入した。第2の8mLのバイアルに、DBU (11 μL, 0.0712 mmol) および NMP (0.5 mL) を投入した。DBU溶液を第1のバイアルの内容物に加え、ピペットによりガラススライドの表面に投与する前に、短時間混合した。スライドが完全に被覆されると、ホットプレートの上に置き、60 °Cで1時間、次に220 °Cで4時間硬化した。硬化が完了した後、次にフィルムの接触角を測定した。

40

【0055】

スピンドルフィルムの調製手順

本発明の実施形態により調製されたポリマー試料を THF (100 mg/mL) に溶解した。溶液をシリコン・ウエハの上に置き、4000 rpmで30秒間スピンドルした。完了した後、フィルムの接触角を分析した。

【0056】

本発明の様々な実施形態の記載が説明の目的で提示されてきたが、包括的であること、または記載された実施形態に限定されることを意図していない。多くの変更および修正が、

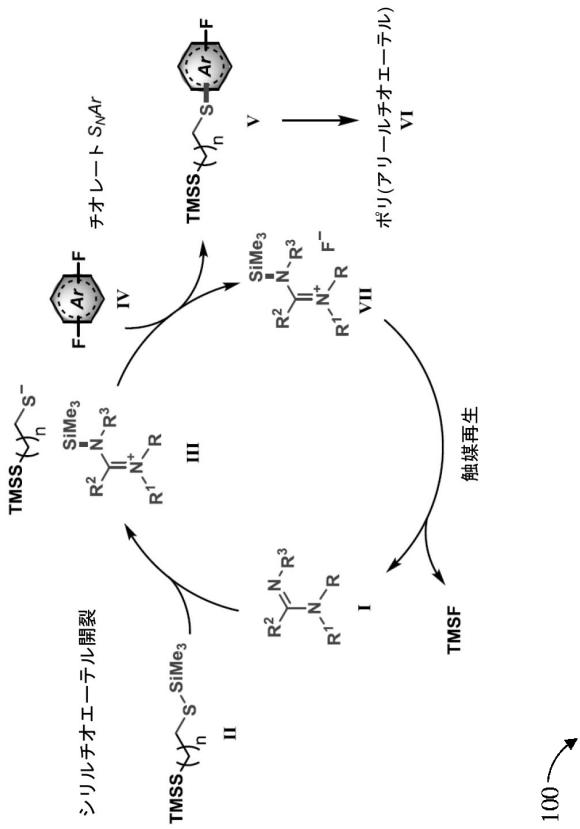
50

本発明の範囲を逸脱することなく当業者に明白である。本明細書に使用される用語は、実施形態の原理、実質的な用途、もしくは市場に見られる技術に対する技術的な改善を最適に説明するため、または本明細書に記載された実施形態を他の当業者が理解できるように選択された。

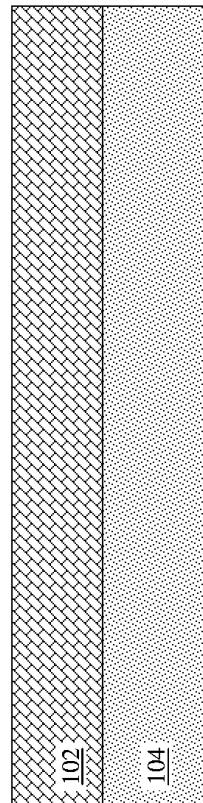
【図面】

【図 1】

TMS保護ジチオール(I)とフルオロアレーン(IV)との有機触媒重合の触媒サイクル



【図 2】



10

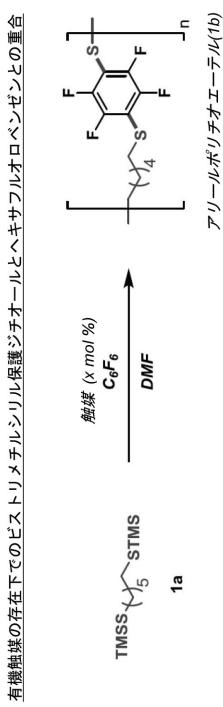
20

30

40

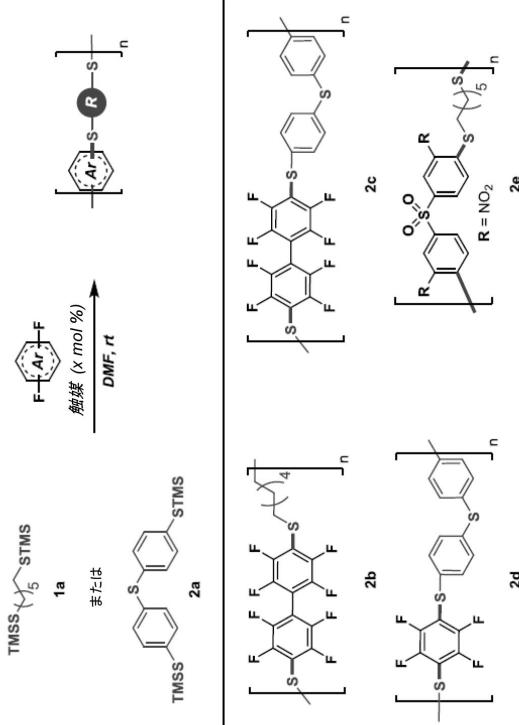
50

【図3】



エントリ	触媒	mol %	時間	M_n^a	D^b
1	DBU	5	15分	8456	41241
2	DBU	1	15分	7128	22597
3	DBU	0.5	15分	6926	17438
4 ^b	DBU	0.5	15分	33210	120743
5	TBD	0.5	15分	6017	24047
6	DMC	0.5	15分	6804	19075
7	TBAF	0.5	15分	7509	44617
8	Et ₃ N	10	14時間	2455	4159
9	iPr ₂ NEt	10	14時間	3043	5844
10	DABCO	10	14時間	2750	4704
11 ^c	iPr ₂ NEt	10	16時間	9267	22868
				2.47	

【図4】



フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I			
A 6 1 L 29/08 (2006.01)	A 6 1 L	29/08	1 0 0	
A 6 1 L 29/16 (2006.01)	A 6 1 L	29/16		
A 6 1 L 31/10 (2006.01)	A 6 1 L	31/10		
A 6 1 L 31/16 (2006.01)	A 6 1 L	31/16		
C 0 8 L 81/02 (2006.01)	C 0 8 L	81/02		
C 0 8 K 5/3465(2006.01)	C 0 8 K	5/3465		
C 0 8 G 75/02 (2016.01)	C 0 8 G	75/02		
B 0 5 D 7/00 (2006.01)	B 0 5 D	7/00	K	
B 0 5 D 7/24 (2006.01)	B 0 5 D	7/24	3 0 3 A	
B 0 5 D 3/12 (2006.01)	B 0 5 D	7/24	3 0 1 U	
	B 0 5 D	3/12	Z	
	B 0 5 D	7/24	3 0 1 B	
	B 0 5 D	7/24	3 0 2 R	
	B 0 5 D	7/24	3 0 2 Z	
	B 0 5 D	7/24	3 0 2 Y	
	B 0 5 D	7/24	3 0 2 L	

クノロジー アンド リサーチ

シンガポール国，138632 シンガポール，フージヨノポリス ウェイ 1，コネクシス ノース
タワー #20-10

(74)代理人 100112690

弁理士 太佐 種一

(72)発明者 カーハン、アモス

アメリカ合衆国10598 ニューヨーク州ヨークタウン・ハイツ キッチャワン・ロード1101

(72)発明者 ヘドリック、ジェームス

アメリカ合衆国95120-6099 カリフォルニア州サンノゼ ハリー・ロード650 アルマ
デン・リサーチ・センター

(72)発明者 フェブレ、マレバ

アメリカ合衆国95120-6099 カリフォルニア州サンノゼ ハリー・ロード650 アルマ
デン・リサーチ・センター

(72)発明者 パーク、ナタニエル

アメリカ合衆国95120-6099 カリフォルニア州サンノゼ ハリー・ロード650 アルマ
デン・リサーチ・センター

(72)発明者 ウォズテッキ、ルディ

アメリカ合衆国95120-6099 カリフォルニア州サンノゼ ハリー・ロード650 アルマ
デン・リサーチ・センター

(72)発明者 ファン ケッセル、テオドール

アメリカ合衆国10598 ニューヨーク州ヨークタウン・ハイツ キッチャワン・ロード1101

(72)発明者 ヤン、イー、ヤン

シンガポール共和国 138669 シンガポール バイオポリス・ウェイ 31 ザ・ナノス イン
スティテュート・オブ・バイオエンジニアリング・アンド・ナノテクノロジー

審査官 長谷川 茜

(56)参考文献 特開昭63-273646 (JP, A)

特開平01-153729 (JP, A)

国際公開第2016/060616 (WO, A1)

KELLMAN R. et al., Aromatic Substitution in Condensation Polymerization Catalyzed by Sol
id-Liquid Phase Transfer. , ACS Symposium Series , Vol.326, Chapter 11 , American Chemi
cal Society , 1987年 , pp.128-142

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

A 6 1 L 15/00 - 33/18

A 6 1 F 2/00 - 4/00

C 0 8 G 7 5 / 0 0 - 7 9 / 1 4
C 0 8 J 3 / 0 0 - 3 / 2 8 , 9 9 / 0 0
C 0 9 D 1 / 0 0 - 1 0 / 0 0 , 1 0 1 / 0 0 - 2 0 1 / 1 0
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)