



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0068041
(43) 공개일자 2008년07월22일

(51) Int. Cl.

C08K 5/34 (2006.01) C08K 5/3432 (2006.01)
C08L 101/00 (2006.01) A61L 29/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7010442

(22) 출원일자 2008년04월30일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년04월30일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/009265

국제출원일자 2006년09월23일

(87) 국제공개번호 WO 2007/039156

국제공개일자 2007년04월12일

(30) 우선권주장

10 2005 048 131.0 2005년10월06일 독일(DE)

(71) 출원인

바이엘 이노베이션 게엠베하

독일 40225 뒤셀도르프 메로빙거 플라츠 1

(72) 발명자

푸드라이너 하인즈

독일 47800 크레펠드 베텔스트라세 39

하이너 요아힘

독일 40764 랑겐펠드 아우구스타스트라세 26아

(74) 대리인

이은선, 최규필

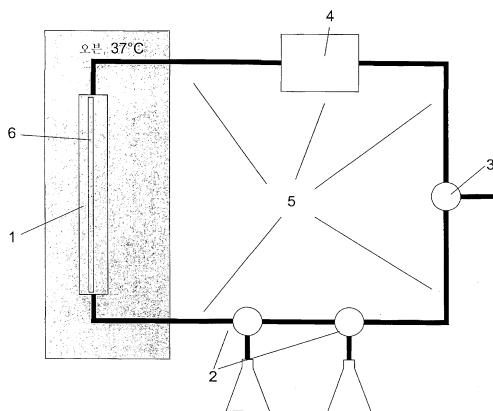
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 낮은 용출 속도를 가진 서방성 항균성 플라스틱 조성물

(57) 요 약

본 발명은 열가소성 탄성중합체 (TPE), 특히 열가소성 폴리우레탄 및 비스(4-아미노-1-파리디늄)알칸의 그룹의 적어도 하나의 항균성 활성 성분, 특히 옥티니딘으로 구성된 항균성 플라스틱 조성물 및 이들 조성물의 제조, 및 또한 카테터 및 다른 의료 기술 제품을 위한 이들 플라스틱 조성물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

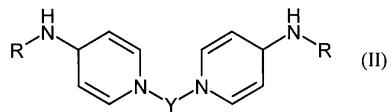
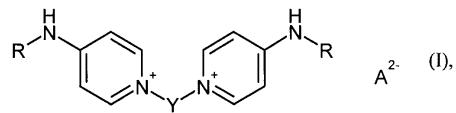
열가소성 탄성중합체를 포함하고, 비스(4-(치환된 아미노)-1-피리디늄)알칸의 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 플라스틱 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 열가소성 탄성중합체가 코폴리에스테르, 폴리에테르 블록 아미드 및 열가소성 폴리우레탄으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 플라스틱 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 활성 성분이 하기 일반식 (I) 및 (II)의 물질로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 플라스틱 조성물:



상기식에서,

Y는 4 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기이고,

R은 C₆-C₁₈-알킬, C₅-C₇-사이클로알킬 또는 할로겐-원자-치환 페닐이며,

A는 두개의 1가 음이온 또는 2가 음이온이다.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분의 농도가 장기간에 걸쳐 원하지 않는 미생물에 의한 군체형성을 억제하거나 또는 상당히 감소시키기에 충분한 것임을 특징으로 하는 플라스틱 조성물.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분의 농도가 활성 성분 및 열가소성 탄성중합체에 대하여 0.01 내지 5 중량%인 것을 특징으로 하는 플라스틱 조성물.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항중 어느 한 항에 있어서, 열가소성 폴리우레탄 및 옥테니딘 디하이드로클로라이드로 구성된 것을 특징으로 하는 플라스틱 조성물.

청구항 7

활성 성분 및 열가소성 탄성중합체로 구성된 용융물의 압출을 포함하는, 제 1항 내지 제 6항중 어느 한 항에 따른 플라스틱 조성물의 제조 방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 6항중 어느 한 항에 따른 플라스틱 조성물을 포함하는 몰딩.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 열가소성 탄성중합체 (TPE), 특히 열가소성 폴리우레탄 및 비스(4-아미노-1-페리디늄)알칸의 그룹의 적어도 하나의 항균성 활성 성분, 특히 옥티니딘으로 구성된 항균성 플라스틱 조성물 및 이를 조성물의 제조, 및 또한 카테터 및 다른 의료 기술 제품을 위한 이를 플라스틱 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 현재 중합성 유기 물질의 용도는 일상 생활에서 필수적인 부분이 되었다. 유기 물질로 구성된 가공대상물 (workpiece)은 그의 용도의 다양한 조건 하에서 매우 널리 다양한 미생물, 예를 들어 박테리아, 바이러스 또는 진균에 의한 군체형성 (colonization)을 자연히 허용한다. 이는 가공대상물의 환경 및 또한, 가공대상물 자체의 기능에서 위생 요소 및 의학적 요소와 연관된 위험을 내포하고, 후자는 물질의 원하지 않는 미생물학적 분해가 발생한다면 적용될 수 있다.

<3> 특히, 진단 및 치료용 중합성 물질의 용도는 현대 의학 기술에서 중요한 진보를 유도하였다. 한편, 의학에서 이들 물질의 잣은 사용은 이물질 감염 또는 중합체-관련 감염으로 알려진 것에서 심각한 상승을 유도하였다.

<4> 외상성 및 혈전색전성 합병증과 함께, 부폐까지 진행하는 카테터-관련 감염은 의약, 특히 집중 치료에서 정맥 억세스 장치 (venous access device)의 사용으로 인한 심각한 문제이다.

<5> 많은 연구는 코아글라제-음성 포도구균, 일시균 포도상구균 (*Staphylococcus aureus*), 표피포도상구균 (*Staphylococcus epidermidis*) 및 다양한 칸디다 종이 카테터-관련 감염의 주요 원인임을 나타내었다. 카테터의 적용 도중, 피부상에 편재하는 이들 미생물은 피부의 생리적 장벽에 침투하여 피하 지역 및 결국은 혈류내에 도달한다. 박테리아가 플라스틱 표면에 부착하는 것은 패테노제네시스 (pathogenesis)의 본질적인 단계로 간주된다. 피부 유기체가 중합체 표면에 부착되는 것에 이어서 중합체와 군체형성한 박테리아의 대사적으로 활성인 증식이 시작된다. 이는 세포외 당피 (extracellular glycocalix)의 박테리아 배설을 통한 균막 (biofilm)의 제조와 관련된다.

<6> 균막은 또한 병원균의 부착을 돋고, 면역 시스템의 특정한 세포에 의한 공격으로부터 그들을 보호한다. 또한, 막은 많은 항생제가 침투할 수 없는 장벽을 형성한다. 중합체 표면에서 병원성 미생물의 광범위한 증식에 이어서, 최종적으로 부폐성 균혈이 따를 수 있다. 이러한 감염의 치료는 항생제로의 화학요법이 비생리적으로 높은 투여량을 요할 수 있기 때문에, 감염된 카테터의 제거를 요한다.

<7> 중심 정맥 카테터로 박테리아 유도 감염이 발생하는 것은 평균하여 약 5%이다. 전체적으로 중심 정맥 카테터는 집중 치료에서 부폐의 모든 경우의 약 90%에 대하여 책임이 있다는 것을 증명한다. 따라서, 중심 정맥 카테터의 사용은 환자에 대한 감염의 더욱 높은 위험성을 포함할 뿐만 아니라, 매우 높은 추후 치료 비용 (이후의 치료, 병원에서의 장기간에 걸친 숙박, 및 때때로 폐질, 사망)을 야기한다.

<8> 전- (Pre-), 부근 (peri-) 또는 후- (post)-수술 측정 (operative measures) (예: 위생 측정, 등)은 이들 문제에 대한 부분적인 해법일 뿐이다. 중합체-관련 감염의 예방을 위한 합리적인 전략은 사용된 중합성 물질의 변형에 있다. 이러한 변형의 목적은 이물질 감염의 원인 예방을 위하여, 각각 박테리아 부착 및 존재하는 부착 박테리아의 증식을 억제하는 것이다. 예로서, 이는 중합체 기질 (예: 항생제 및 방부제)내로 적절한 화학치료제를 혼합시킴으로서 달성될 수 있고, 단, 혼합된 활성 성분은 또한, 중합체 기질 밖으로 발산될 수 있다. 이러한 경우, 항균성 활성 성분의 방출을 장기간에 걸쳐 연장시킬 수 있고, 따라서, 미생물의 부착 과정, 또는 더욱 정확하게는 박테리아의 부착, 및 각각, 그들의 중합체상의 증식하는, 대응하는 장기간 동안 억제한다.

<9> 이전에 공지된 항균적으로 변형된 중합체를 제조하는 방법이 있다. 여기에서, 살균제는 표면상에 또는 표면층상에 적용되거나, 또는 중합성 물질내에 도입된다. 하기 기술은 특히 의학적 응용에 사용되는 열가소성 폴리우레탄에 대하여 서술되었다:

<10> a) 중합체 표면상에 흡착 (수동적으로 또는 계면활성제를 통해)

<11> b) 몰딩의 표면에 적용되는 중합체 코팅내로의 도입

<12> c) 중합성 기판 물질의 벌크상으로의 도입

<13> d) 중합체 표면에의 공유 결합

<14> e) 반응 전 폴리우레탄-형성 성분과 혼합하여 완료된 중합체를 제공.

<15> 예로서, EP 0 550 875 B1호는 활성 성분을 의료 물품의 외부층에 도입하는 방법을 개시한다 (주입

(impregnation)). 이 방법에서, 중합성 물질로 구성된 삽입형 장치 (implantable apparatus)는 적절한 용매중에서 팽창한다. 이는 약제학적 활성 성분 또는 활성 성분 배합이 이식물 (implant)의 중합성 물질내에 침투할 수 있는 정도로 중합체 기질을 변경시킨다. 일단 용매가 제거되면, 활성 성분은 중합체 기질내에 포함되나. 생리적 배지와 접촉한 후, 그 다음에는 삽입형 장치중에 존재하는 활성 성분이 확산을 통해 방출된다. 여기에서, 방출 프로필은 용매의 선택 및 실험 조건의 변화를 통해 특정한 한계내에서 조절될 수 있다.

- <16> 의학적 응용을 위해 의도되고, 활성 성분을 포함하는 코팅이 있는 중합체 물질은 미국 특허 5,019,096호에서 예로써 언급된다. 프로세스는 항균적 활성 코팅의 제조를 위해 기술되고, 방법은 의료 기구의 표면에 적용하기 위해 기술된다. 코팅은 중합체 기질, 특히 폴리우레탄, 실리콘, 또는 생물분해성 중합체, 및 항균적 활성 물질, 바람직하게는 은 염과 클로르헥시딘 또는 항생제와의 상승적 배합으로 구성된다.
- <17> 미국 특허 5,281,677호는 복합-관 혈관 카테터의 제조에 바람직하게 사용되는 TPU로 구성된 블렌드 (blend)를 기술한다. 몰딩은 또한, 용융물중에서 처리되기 전 폴리우레탄의 하나에서 벌크-분포 (bulk-distributed) 될 수 있는 항균성 활성 성분을 포함할 수 있다고 한다.
- <18> 미국 특허 6,120,790호는 항균성 또는 정진균성 활성 성분을 포함하는 열가소성 수지를 기술하고, 여기에서, 중합체는 단위로 폴리에테르 쇄를 함유한다. 유기 화합물중에서, 피리딘이 또한 활성 성분으로 사용될 수 있으나, 이들은 예로서 구체화되지 않는다.
- <19> EP 927 222 A1호는 TPU의 제조를 위해 반응 혼합물에 항혈전 또는 항생 작용을 갖는 물질을 도입하는 것을 기술한다.
- <20> WO 03/009879 A1호는 중합체 기질중에 살균제를 가진 의약품을 기술하고, 여기에서 표면은 생계면활성제로 변형되었다. 활성 성분을 중합체에 도입하는데 다양한 기술이 사용될 수 있다. 계면활성제는 몰딩의 표면상의 박테리아 부착을 감소시키는 역할을 한다.
- <21> 미국 특허 5,906,825호는 중합체, 그중에서도 폴리우레탄을 기술하고, 여기에서, 각각 살생물체 및 항균제 (특정적인 점은 식물을 제외함)는 중합체와 접촉하는 미생물의 성장을 억제하기에 충분한 양으로 분산되었다. 이는 살생물체의 이동 및/또는 방출을 조절하는 약제의 첨가를 통해 최적화될 수 있다. 자연적으로 발생하는 물질, 예를 들어, 비타민 E가 언급된다. 음식물 패키징이 주된 응용이다.
- <22> Zbl. Bakt. 284, 390-401 (1996)는 표면에 증착 기술을 통해 적용된 항생제 또는 초기 팽창을 포함하는 기술을 통하여 표면 부근에 도입된 항생제와 비교하여, 실리콘 중합체 기질 또는 폴리우레탄 중합체 기질중에 분산된 항생제의 장기간에 걸친 개선된 작용을 기술한다. 이때, 표면으로부터 주변 수성 배지로의 항생제 방출의 높은 초기 속도는 매우 현저한, 비재현성의 변화를 겪는다.
- <23> 미국 특허 6,641,831호는 지연된 약리적 활성을 가진 의약품을 기술하고, 이는 다른 정도의 친유 특성을 가진 두개의 물질의 도입을 통해 조절된다. 본 발명의 핵심은 항균성 활성 성분의 방출 속도가 더욱 친유성인 물질의 첨가를 통해 감소되는 효과이고, 결과는 방출이 더욱 장기간에 걸쳐 유지된다는 것이다. 수성 매개체에서 높은 용해도를 갖지 않는 활성 성분이 바람직하다. 또한 살균소독제의 방출이 지연될 수 있고, 특히 여기에서 옥테니덴이 지명된다.
- <24> JP 08-157641호는 용융물중에서 중합체, 그중에서도 중합체의 특정 표면적은 $17 \text{ cm}^2/\text{g}$ 보다 크거나 갖는 폴리우레탄을 가루로 된 활성 성분, 바람직하게는 클로르헥시딘과의 반죽 (kneading)을 통해 항균성 물질을 제조하는 방법을 기술한다.
- <25> CN 1528470 A호는 폴리우레탄으로 구성된 카테터용 의료 항감염 삽입 가이드 튜브의 제조 방법을 기술하고, 여기에서, 항균제를 포함하는, 모재로 불리우는 마스터배치 (masterbatch)는 PU 미가공 물질과 혼합되고, 압출되어 몰딩을 제공한다.
- <26> WO 2004/017738 A호는 중합체 및 콜로이드성, 미량작용-제로 구성된 조성물을 기술하고, 이들은 표면상에 미생물막의 형성을 억제한다. 임의로, 이들은 또한 다른 약제학적 활성 성분을 포함할 수 있다. 예로 제공된 다수의 활성 성분의 목록중에서, 항균성 활성 성분이 전형적이고, 이들중에서도 옥테니딘 하이드로클로라이드가 언급된다.
- <27> 특정한 활성을 가진 항박테리아 활성 성분, 즉, 항생제의 사용을 통한 항균성 변형은 논쟁의 여지가 있고, 또한, 의학에서 그들의 국소적 적용도 마찬가지이며, 전신 투여 도중 내성의 발달 위험이 이유인 것으로 알려져

있다. WO 2005/009495 A호는 폴리메틸 메타크릴레이트 골 시멘트 (bone cement)에서 방부제의 사용을 개시함으로써, 이러한 문제에 대한 해법을 제시한다. 바람직한 것은 아니지만, 특히 언급될 수 있는 가능한 물질은 파리딘 유도체, 예를 들어, 옥테니딘 디하이드로클로라이드이나, 바람직한 것은 폴리헥사메틸렌 비구아니다이드 (PHMB)이다.

<28> 상기 언급된 방법 전체에서 공통된 인자는 중합성 물질, 특히 의약품으로 구성된 몰딩의 항균성 변형의 시간-제한적인 작용이 사용 도중 또는 환자에서 장기간에 걸쳐 최적화된다는 것이다. 그러나, 현재의 방법은 이것을 몰딩 자체, 또는 몰딩을 통한 인간 또는 동물의 초기 미생물 감염의 위험의 동시적인 제거를 함께 만족스럽게 달성시키지 않는다.

<29> 따라서, 본 출원은 특히, 주로 체내적으로 사용되는 의약품을 표적으로 한다. 예로서, 카테터는 그의 전체 사용 기간에 대하여 신체의 표면을 침투하고, 따라서, 상기에서 기술한 바와 같이 특히 미생물 감염의 높은 위험을 부과한다. 의약품을 신체에 도입할 때 미생물 오염을 통한 초기 감염의 위험은 항균성 변형의 공지된 방법을 통해 충분히 감소되지 않았다.

<30> DE 27 08 331 C2 (Sterling Drug Inc.)호는 비스(4-치환-아미노-1-페리디늄), 그중에서도 옥테니딘의 제조를 기술한다. 언급된 적용 부문은 치태의 형성 억제이다. 물질은 중합체 변형에 사용되지 않는다.

<31> EP 1 123 927 A1호는 비스(4-아미노-1-페리디늄)알칸의 그룹으로의 활성 성분, 그중에서도 옥테니딘의 제조를 위한 개선된 방법을 기술한다. 언급된 적용 부문은 비누, 샴푸, 살균소독제 (예를 들어, 수술전 피부의 소독을 위한), 페인트 및 락커이다. 카테터-관련 감염을 제거하기 위한 용도에 대한 상세 사항은 없다.

발명의 상세한 설명

<32> 본 발명의 목적은 항균적으로 변형된 플라스틱, 및 특히, 이들이 존재하는 특정한 의료 물품이고, 예를 들어, 장기간에 걸친 미생물의 표면 균체형성을 충분히 억제하고, 15일에 걸쳐 그들의 초기 활성 성분의 양의 5 % 미만을 방출하는 카테터이다.

<33> 이는 열가소성 탄성중합체로 구성된 플라스틱 조성물이 사용되고, 비스(4-(치환된 아미노)-1-페리디늄)알칸의 그룹으로부터 적어도 하나의 활성 성분을 포함할 때 달성될 수 있음이 발견되었다.

<34> 이들 플라스틱 조성물이 변형되는 방식은 바람직하게 활성 성분의 농도가 장기간에 걸쳐 원하지 않는 미생물에 의한 균체 형성을 억제하거나, 또는 적어도 상당히 감소시키기에 충분한 것이다. 이러한 장기간은 바람직하게, 적어도 2 주, 특히 바람직하게는 4 주 이상이다. 원하지 않는 미생물은 각각 특정한 박테리아, 바이러스 및 진균을 의미한다.

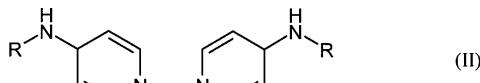
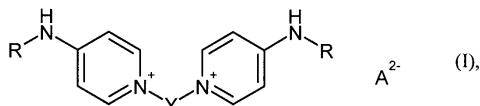
<35> 본 발명은 또한, 발명의 플라스틱 조성물로 구성된 몰딩을 제공한다. 이들 몰딩의 예는 카테터, 호스 (hose), 호일 (foil), 커넥터 (connector), 섬유 (fibre) 및 부직포이다.

<36> 본 발명은 추가로 발명의 플라스틱 조성을 제공한다. 발명의 플라스틱 조성물은 바람직하게, 열가소성 처리 및 추가적인 처리를 통해 제조된다.

<37> 본 발명은 추가로 카테터, 호스, 호일, 커넥터, 섬유 및 부직포를 위한 발명의 플라스틱 조성물의 용도를 제공한다.

<38> 사용될 수 있는 활성 성분은 원칙적으로, DE 27 08 331 C2의 청구항 1 내지 4에 정의된 임의의 활성 성분이다. 실시예 1-82 (p. 5 ~ p. 18, 줄번호 19)의 화합물을 사용하는 것이 바람직하고, 옥테니딘 또는 그의 하이드로클로라이드를 사용하는 것이 특히 바람직하거나, 또는 매우 바람직하게는 디하이드로클로라이드 1,1'-(1,10-데칸디일)비스[4-(옥틸아미노)페리디늄] 디클로라이드이다.

<39> 비스(4-(치환된 아미노)-1-페리디늄)알칸으로 불리는 이들 활성 성분은 일반식 (I) 및 (II)를 통해 정의된다:



<40>

<41> 상기식에서,

<42>

Y는 4 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기이고,

<43>

R은 C₆-C₁₈-알킬, C₅-C₇-사이클로알킬 또는 할로겐-원자-치환 폐닐이며,

<44>

A는 두개의 1가 음이온 또는 하나의 2가 음이온이고,

<45>

Y는 바람직하게, 1,10-데실렌 또는 1,12-도데실렌, 특히 바람직하게는 1,12-도데실렌이며,

<46>

R은 바람직하게, n-헥실, n-헵틸 또는 n-옥틸, 특히 바람직하게는 n-옥틸이고,

<47>

A는 예를 들어, 설페이트 또는 각각의 경우 2개의 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 또는 메탄설포네이트 이온, 바람직하게는 각각의 경우 2개의 플루오라이드, 클로라이드, 또는 브로마이드 이온, 특히 바람직하게는 2개의 클로라이드 이온이다.

<48>

일반식 (II)는 일반식 (I)의 염으로부터 유기 화학의 통상적인 방식에 의한 중화를 통해 제조될 수 있는 대응하는 유리 염기를 나타낸다. 일반식 (I)의 염은 또한, 일반식 (III)의 형태로 문헌에서 종종 보여진다:

<49>

일반식 (II) x H₂A (III),

<50>

여기에서, "일반식 (II)" 및 A는 상기 언급한 바와 같이 정의된다. 화학식은 본래 실체의 단순화된 표현일 뿐이다. 이러한 경우, 통상적인 조건 및 온도하에서 구분되지 않는 토토머이다. 그럼에도 불구하고, 옥테니딘 디하이드로클로라이드에 대하여, 2개의 화합물 요약집 등록 번호 (Chemical Abstracts Registry number) 및 승인 물질의 유럽 목록 (European list of approved substance)에서 2개의 숫자가 있다. 본 발명에서, 일반식 (I) 또는 일반식 (III)의 화합물이 사용되는지, 또는 이들이 중합체 조성물중에서 어떤 형태를 취하는지는 아무런 연관이 없다. 일반식 (I) 또는 (III)의 염을 사용하는 것이 바람직하다.

<51>

특히 적절한 물질은 열가소성 탄성중합체 (TPE)이다. TPE는 열가소성적으로 처리할 수 있는 중합체에 혼합시켜 물리적으로 포함되거나, 또는 거기에 화학적 결합으로 포함된 탄성중합체상을 포함하는 물질이다. 물리적 혼합으로 포함된 탄성중합체상이 존재하는 중합체 블렌드와 탄성중합체상이 중합성 구조의 성분인 블록 공중합체 사이가 구별된다. 열가소성 탄성중합체의 구조에 의해, 서로 옆에 존재하는 경질 및 연질 영역이 있다. 여기에서, 경질 영역은 결정성 네트워크 구조 또는 틈이 탄성중합체 조각으로 채워진 연속상을 형성한다. 이러한 구조 덕분에 이들 물질은 고무와 같은 특성을 갖는다.

<52>

열가소성 탄성중합체의 3개의 주요 그룹이 구별될 수 있다:

<53>

1. 코폴리에스테르 (copolyester)

<54>

2. 폴리에테르 블록 아미드 (PEBA)

<55>

3. 열가소성 폴리우레탄 (TPU)

<56>

DE-A 22 39 271, DE-A 22 13 128, DE-A 24 49 343 및 미국 특허 3,023,192호는 이러한 유형의 코폴리에스테르의 합성 방법을 개시한다. 본 발명의 목적을 위해, 적절한 코폴리에스테르의 예는 테레프탈산과 특정한 비율의 이소프탈산, 또는 다른 부탄디올 및 폴리에테르, 바람직하게는 C₄ 폴리에테르에 기초한 것, 테트라하이드로푸란에 기초한 것, 예를 들어, Du Pont사의 상표명 Hytrel, Toyobo사의 Pelpren, Akzo사의 Arnitel 또는 Eastman Kodak사의 Ectel이다.

<57>

프랑스 특허 7 418 913 (공개 번호 2 273 021), DE-A 28 02 989, DE-A 28 37 687, DE-A 25 23 991, EP 0 095

893 B2, DE-A 27 12 987 및 DE-A 27 16 004호는 PEBA 중합체의 합성 방법을 개시한다. 본 발명에 따르면, 특히 적합한 PEBA중합체는 상술된 것들과 달리 랜덤 구조를 갖는다. 단위의 예는 아디프산, 아미노도데칸산, 헥사메틸렌디아민의 부분, 폴리테트라하이드로푸란, 및 폴리에틸렌 글리콜의 부분이다.

<58> 본 발명에 따라 사용될 수 있는, 열가소성적으로 처리할 수 있는 폴리우레탄은 하기 폴리우레탄-형성 성분의 반응을 통해 얻어질 수 있다:

A) 유기 디이소시아네이트,

B) 분자량이 500 내지 10000인 선형 하이드록시-종단 폴리올,

C) 분자량이 60 내지 500인 쇄 증량제,

<62> 여기에서, A)의 NCO 기 대 B) 및 C)의 이소시아네이트에 대한 반응성 기의 몰비는 0.9 내지 1.2이다.

<63> 사용될 수 있는 유기 디이소시아네이트 A)의 예는 Justus Liebigs Annalen der Chemie, 562, pp. 75-136에 기술된 바와 같이, 지방족, 사이클로지방족, 헤테로사이클릭 및 방향족 디이소시아네이트이다. 지방족 및 사이클로지방족 디이소시아네이트가 바람직하다.

<64> 예로서 언급될 수 있는 개별적인 화합물은 지방족 디이소시아네이트, 예를 들어, 헥사메틸렌 디이소시아네이트, 사이클로지방족 디이소시아네이트, 예를 들어, 이소포론 디이소시아네이트, 사이클로헥산 1,4-디이소시아네이트, 1-메틸사이클로헥산 2,4-디이소시아네이트 및 1-메틸사이클로헥산 2,6-디이소시아네이트, 및 또한, 대응하는 이성질체 혼합물, 디사이클로헥실메탄 4,4'-디이소시아네이트, 디사이클로헥실메탄 2,4'-디이소시아네이트 및 디사이클로헥실메탄 2,2'-디이소시아네이트, 및 또한, 대응하는 이성질체 혼합물, 방향족 디이소시아네이트, 예를 들어, 톨릴렌 2,4-디이소시아네이트, 톨릴렌 2,4-디이소시아네이트 및 톨릴렌 2,6-디이소시아네이트로 구성된 혼합물, 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트, 디페닐메탄 2,4'-디이소시아네이트 및 디페닐메탄 2,2'-디이소시아네이트, 디페닐메탄 2,4'-디이소시아네이트 및 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트로 구성된 혼합물, 우레탄-변형 액체 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트 및 디페닐메탄 2,4'-디이소시아네이트, 4,4'-디이소시아네이트-(1,2)-디페닐메탄 및 나프틸렌 1,5-디이소시아네이트이다. 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트 및 특히, 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트 및 나프틸렌 1,5-디이소시아네이트의 함량이 > 96 중량%인 헥사메틸렌 1,6-디이소시아네이트, 이소포론 디이소시아네이트, 디사이클로헥실메탄 디이소시아네이트, 디페닐메탄 디이소시아네이트 이성질체 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다. 언급된 디이소시아네이트는 개별적으로, 또는 서로 혼합물인 형태로 사용될 수 있다. 이들은 함께 폴리이소시아네이트, 예를 들어 트리페닐메탄 4,4',4"-트리이소시아네이트 또는 폴리페닐 폴리메틸렌 폴리이소시아네이트의 최대 15 중량% (디이소시아네이트의 총량에 대하여)까지 사용될 수 있다.

<65> 사용되는 성분 B)는 평균 분자량 Mn이 500 내지 10000, 바람직하게는 500 내지 5000, 특히 바람직하게는 600 내지 2000인 선형 하이드록시-종단 폴리올을 포함한다. 제조 과정의 결과에 따라, 이는 종종 소량의 분지된 화합물을 포함한다. 따라서, 종종 사용되는 용어는 "실제적으로 선형인 폴리올"이다. 폴리에테르디올, 폴리카보네이트디올, 입체장애를 가지는 (sterically hindered) 폴리에스테르디올, 하이드록시-종단 폴리부타디엔, 및 이들의 혼합물이 바람직하다.

<66> 사용될 수 있는 다른 연질 조각은 하기 일반식 (IV)의 폴리실록산디올을 포함한다:



<68> 상기식에서,

<69> R^1 은 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 페닐 기를 갖는 알킬 기이고,

<70> m 은 1 내지 30, 바람직하게는 10 내지 25, 및 특히 바람직하게는 15 내지 25이며,

<71> n 은 3 내지 6이고,

<72> 이들은 단독으로, 또는 상기 언급된 디올과 혼합물로 사용될 수 있다. 이들은 공지된 제품이고, 그 자체로 공지된 합성 방법에 의해, 예를 들어, 일반식 (V)의 실란의 반응을 통해 제조될 수 있다:



- <74> 상기식에서, R^1 및 m 은 상기에서 정의된 바와 같이, 불포화, 지방족 또는 사이클로지방족 알콜, 예를 들어, 알릴 알콜, 부텐-(1)-올 또는 펜텐-(1)-올과 촉매, 예를 들어, 6염화백금산의 존재하에서 1:2의 비율이다.
- <75> 적절한 폴리에테르디올은 알킬렌 라디칼에 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 옥사이드를 두개의 활성 수소 원자를 함유한 출발 분자 (starter molecule)와 반응시켜 제조될 수 있다. 언급될 수 있는 알킬렌 옥사이드의 예는, 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 1,2-옥사이드, 에피클로로하이드린 및 부틸렌 1,2-옥사이드 및 부틸렌 2,3-옥사이드이다. 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드 및 프로필렌 1,2-옥사이드 및 에틸렌 옥사이드로 구성된 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다. 알킬렌 옥사이드는 개별적으로, 또는 교대로 연속하여 (alternating succession), 또는 혼합물의 형태로 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 출발 분자의 예는, 물, 아미노 알콜, 예를 들어, N-알킬디에탄올아민, 예를 들어, N-메틸디에탄올아민, 및 디올, 예를 들어, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 1,3-글리콜, 1,4-부탄디올 및 1,6-헥산디올이다. 출발 분자의 혼합물이 또한 필요하다면 사용될 수 있다. 다른 적절한 폴리에테르디올은 하이드록시 기를 함유한 테트라하이드로푸란-중합화 생성물이다. 또한 2작용기성 폴리에테르, 3작용기성 폴리에테르에 대하여 0 내지 30 중량%의 비율을 사용하는 것이 가능하지만, 그의 양은 단지 열가소성적으로 처리할 수 있는 생성물을 제공한다. 실제적으로 선형인 폴리에테르디올은 개별적으로, 또는 서로 혼합물의 형태로 사용될 수 있다.
- <76> 적절한 입체장애를 가지는 폴리에스테르디올의 예는 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 4 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 디카복실산, 및 다가알콜로부터 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 디카복실산의 예는, 지방족 디카복실산, 예를 들어, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 수베린산, 아젤라인산 및 세바신산 (sebacic acid) 및 방향족 디카복실산, 예를 들어, 프탈산, 이소프탈산 및 테레프탈산이다. 디카복실산은 개별적으로, 또는 혼합물의 형태, 예를 들어, 숙신산, 글루타르산 및 아디프산의 혼합물의 형태로 사용될 수 있다. 폴리에스테르 디올을 제조하기 위해, 필요하다면, 디카복실산 대신 대응하는 디카복실산 유도체, 예를 들어, 알콜 라디칼에서 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 디카복실산 에스테르, 카복실산 무수물, 또는 카보닐 클로라이드를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 다가알콜의 예는 2 내지 10개, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 하이드록시 기에 대하여 베타 위치에서 적어도 하나의 알킬 라디칼을 가진 입체장애를 가지는 글리콜이고, 예를 들어, 2,2-디메틸-1,3-프로판디올, 2-메틸-2-프로필-1,3-프로판디올, 2,2-디에틸-1,3-프로판디올, 2-에틸-1,3-헥산디올, 2,5-디메틸-2,5-헥산디올, 2,2,4-트리메틸-1,3-펜탄디올, 또는 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 1,4-부탄디올, 1,5-펜탄디올, 1,6-헥산디올, 1,10-데칸디올, 1,3-프로판디올 및 디프로필렌 글리콜과의 혼합물이다. 요구되는 특성에 따라, 다가알콜은 단독으로, 또는 필요하다면 서로 혼합물로 사용될 수 있다. 다른 적절한 화합물은 탄산과 언급된 디올의 에스테르이고, 특히, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것이며, 예를 들어, 2,2-디메틸-1,3-프로판디올 또는 1,6-헥산디올, 하이드록시카복실산의 농축물, 예를 들어, 하이드록시카프로산, 및 락톤의 중합화 생성물, 예를 들어, 비치환 또는 치환 카프로락톤이 있다. 바람직하게 사용되는 폴리에스테르디올은 네오펜틸 글리콜 폴리아디페이트 및 1,6-헥산디올 네오펜틸 글리콜 폴리아디페이트이다. 폴리에스테르디올은 개별적으로 또는 서로 혼합물의 형태로 사용될 수 있다.
- <77> 필요하다면, 다른 폴리올이 폴리에스테르디올과 함께 사용될 수 있고, 예를 들어, 폴리카보네이트디올, 폴리에테르디올 및 이들의 혼합물이다.
- <78> 하이드록시 기를 가지고, 사용될 수 있는 폴리카보네이트는 그 자체로 공지된 유형의 것들이고, 예를 들어, 디올, 예를 들어, (1,3)-프로판디올, (1,4)-부탄디올 및/또는 (1,6)-헥산디올, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 테트라에틸렌 글리콜 또는 티오디글리콜과 카보네이트, 예를 들어, 디페닐 카보네이트 또는 포스겐 (DE-B 16 94 080, DE-A 22 21 751)의 반응을 통한 제조로 가능하다.
- <79> 폴리에스테르 폴리올 및 폴리카보네이트 디올과 함께, 폴리에테르 폴리올 및 폴리에스테르 폴리올의 혼합물 및 폴리에테르 폴리올 및 폴리카보네이트디올의 혼합물을 사용하는 것도 또한 가능하고, 각각은 600 내지 5000 g/mol, 바람직하게는 700 내지 4200 g/mol의 수평균 몰 질량을 갖는다.
- <80> 사용된 쇄 중량제 C)는 분자량이 60 내지 500인 디올, 디아민 또는 아미노알콜, 바람직하게는 2 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 지방족 디올, 예를 들어, 에탄디올, 1,6-헥산디올, 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜 및 특히, 1,4-부탄디올을 포함한다. 그러나, 다른 적절한 화합물은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 테레프탈산과 글리콜의 디에스테르이고, 예를 들어, 비스(에틸렌 글리콜) 테레프탈레이트 또는 비스(1,4-부탄디올) 테레프탈레이트, 하이드로퀴논의 하이드록시알킬렌 에테르, 예를 들어, 1,4-디(하이드록시에틸)하이드로퀴논, 예특시화된 비스페놀, (사이클로)지방족 디아민, 예를 들어, 이소포론디아민, 에틸렌디아민, 1,2-프로필렌디아민, 1,3-프로필렌디아민, N-메틸-1,3-프로필렌디아민, 1,6-헥사메틸렌디아민, 1,4-디아미노사이클로헥산, 1,3-디아미노사이

클로헥산, N,N'-디메틸에틸렌디아민 및 4,4'-디사이클로헥실메탄디아민 및 방향족 디아민, 예를 들어, 2,4-톨릴렌디아민 및 2,6-톨릴렌디아민, 3,5-디에틸-2,4-톨릴렌디아민 및 3,5-디에틸-2,6-톨릴렌디아민 및 1차 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라알킬-치환 4,4'-디아미노디페닐메탄 또는 아미노알콜, 예를 들어, 에탄올아민, 1-아미노프로판올, 2-아미노프로판올이다. 상기 언급된 쇄 중량제의 혼합물을 사용하는 것 또한 가능하다. 이와 함께, 3개 이상의 기능성의 가교제를 상대적으로 소량 사용하는 것도 또한 가능하고, 예를 들어, 글리세롤, 트리메틸올프로판, 펜타에리트리톨, 소르비톨이다. 1,4-부탄디올, 1,6-헥산디올, 이소포론디아민 및 이의 혼합물을 사용하는 것이 특히 바람직하다.

<81> 통상적인 일기능성 화합물을 매우 적은 양으로 사용하는 것도 또한 가능하고, 예를 들어, 쇄 중지제 (chain terminator) 또는 몰드 이형제 (mould-release agent)이다. 예로서, 알콜이 언급될 수 있고, 예를 들어, 옥탄올 및 스테아릴 알콜, 또는 아민, 예를 들어, 부틸아민 및 스테아릴아민이다.

<82> 구조적 성분의 몰 비는 광범위하게 변화될 수 있고, 따라서, 생성물의 특성을 조절할 수 있다. 폴리올 대 쇄 중량제의 몰 비 1:1 내지 1:12는 성공적인 것으로 나타났다. 디이소시아네이트 및 폴리올의 몰 비는 바람직하게는 1.2:1 내지 30:1이다. 2:1 내지 12:1의 비율이 특히 바람직하다. 상당량의 구조적 성분, 보조제 및 첨가제를 필요하다면 촉매의 존재하에서 반응시키는 TPU 제조는 NCO 그룹 대 NCO-반응성 그룹 전체, 특히 저분자량 디올/트리올 및 아민의 하이드록시 또는 아미노 그룹 및 폴리올의 당량의 비가 0.9:1 내지 1.2:1, 바람직하게는 0.98:1 내지 1.05:1, 특히 바람직하게는 1.005:1 내지 1.01:1이 되도록 할 수 있다.

<83> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 폴리우레탄은 촉매없이 제조될 수 있으나, 일부 경우에서, 촉매를 사용하는 것이 권장될 수 있다. 일반적으로 사용되는 촉매량은 출발 물질의 총량에 대하여, 최대 100 ppm이다. 본 발명에 따른 적절한 촉매는 해당 분야에 공지된 통상적인 3차 아민이고, 예를 들어, 트리에틸아민, 디메틸사이클로헥실아민, N-메틸모폴린, N,N'-디메틸피페라진, 2(디메틸아미노에톡시)에탄올, 디아자비사이클로[2.2.2]옥탄 등이고, 또한, 특정한 유기 금속 화합물, 예를 들어, 티탄 에스테르 (titanic ester), 철 화합물, 주석 화합물, 예를 들어 주석 디아세테이트 (stannous diacetate), 주석 디옥토에이트 (stannous dioctoate), 주석 디라우레이트 (stannous dilaurate) 또는 지방족 카복실산의 디알킬주석 염이다. 디부틸주석 디아세테이트 및 디부틸주석 디라우레이트가 바람직하다. 이들의 1 내지 10 ppm의 양은 반응을 촉진시키기에 충분하다.

<84> TPU 성분 및 촉매와 함께, 다른 보조제 및 첨가제를 첨가하는 것도 또한 가능하다. 예로서, 윤활제, 예를 들어, 지방산 에스테르, 이의 금속 비누, 지방산 아미드 및 실리콘 화합물, 블로킹 방지제, 억제제, 가수분해, 빛, 열 및 변색에 대한 안정제, 내연제, 염료, 안료, 무기 또는 유기 충전제 및 강화제가 있다. 강화제는 특히, 무기 섬유와 같은 섬유 강화제가 있고, 이는 종래 기술에 따라 제조되고, 평가될 수도 있다. 언급된 보조제 및 첨가제에 관한 추가적인 상세한 사항은 기술 문헌에서 발견되고, 예를 들어, J. H. Saunders, K. C. Frisch: "High Polymers", Volume XVI, Polyurethane [Polyurethane], Part 1 and 2, Interscience Publishers 1962 and 1964, R. Gachter, H. Muller (Ed.): Taschenbuch der Kunststoff-Additive [Plastics additives], 3rd Edition, Hanser Verlag, Munich 1989, 또는 DE-A29 01 774이다.

<85> 열가소성적으로 처리가능한 폴리우레탄 탄성중합체는 바람직하게, 프레폴리머 (prepolymer) 프로세스로 공지된 단계에서 구성된다. 프레폴리머 프로세스에서, 이소시아네이트-함유 프레폴리머는 폴리올 및 디이소시아네이트로부터 형성되고, 제2 단계에서는 쇄 중량제와 반응된다. TPU는 연속적으로, 또는 회분식 (batchwise)으로 제조될 수 있다. 가장 잘 공지된 산업적 제조 프로세스는 벨트 프로세스 및 압출기 프로세스이다.

<86> 발명의 몰딩은 중합체 및 활성 성분으로 구성된 용융물의 압출을 통해 제조될 수 있다. 용융물은 활성 성분을 0.01 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 5 중량%로 포함할 수 있다. 성분은 임의의 방식으로, 공지된 기술에 의해 혼합될 수 있다. 예로서, 활성 성분은 고체 형태로 중합체 용융물중에 직접적으로 포함될 수 있다. 다른 방법은 활성 성분을 포함하는 마스터배치를 직접적으로 중합체 또는 미리 제조된 중합체 용융물과 혼합한다. 다른 방법은 심지어, 중합체의 용해 전, 활성 성분을 공지된 기술로써 중합체에 적용한다 (텀블링 (tumbling), 분무 적용 등). 다른 가능한 방법은 성분을 공지된 방법에 의해 반죽기 또는 스크류 기계로, 바람직하게는 싱글- 또는 트윈-스크류 압출기에서 150 내지 200 °C의 온도 범위에서 혼합/균일화하는 것이다. 압출 프로세스 도중 성분을 혼합하는 것은 부가적인 작업에 대한 어떤 다른 필요없이 중합체 기질 내에서 분자 수준에서 활성 성분을 균일하게 분산시킨다.

<87> 하기의 실시예는 본 발명의 예시하기 위함이지 제한하는 것이 아니다.

실 시 예

<88> 실시예 1 (비교예)

<89> 20 중량%의 바륨 설페이트를 가진 상업적으로 구입할 수 있는 방향족 폴리에테르우레탄: 쇼어 경도 85 A의 Tecothane TT 2085 A-B20 (Noveon, Woburn MA)

<90> 활성 성분을 포함하지 않은 원통형의 펠렛을 ZSK 트윈-스크류 압출기에서 압출하였다. 이는 투명한 용융물을 제공하였고, 물/공기 배스에서 냉각 및 가닥 펠렛화 (strand pelletization) 후, 무색의 투명한 원통형 펠렛을 제공하였다.

<91> 동적 시험 모델에서 미생물학의 시험관내 연구를 위해, 또한 포함된 활성 성분의 방출 프로필의 측정을 위해 압출 견본 (extrudate specimen) (직경 2 mm 및 길이 약 17 cm)을 취하고, 펠렛을 사출-몰딩시켜, 시험 견본 (시트)을 제공하였다.

<92> 직경 5 mm의 플라크 (plaque)를 시트로부터 절단하였다. 시트 및 압출 견본을 25 kGr의 감마 조사로 살균하였다.

<93> 실시예 2

<94> 인텐시브 믹서 (intensive mixer)중에서 옥테니딘 디하이드로클로라이드 5 g을 활성 성분을 포함하지 않는 Tecothane TT2085A-B20 995 g에 적용하였다. 활성 성분을 포함하는 원통형의 펠렛을 ZSK 트윈-스크류 압출기에서 압출하였다. 이는 투명한 용융물을 제공하였고, 물/공기 배스에서 냉각 및 가닥 펠렛화 후, 무색의 투명한 원통형 펠렛을 제공하였다.

<95> 동적 시험 모델에서 미생물학의 시험관내 연구를 위해, 또한 포함된 활성 성분의 방출 프로필의 측정을 위해 압출 견본 (직경 2 mm 및 길이 약 17 cm)을 취하고, 펠렛을 사출-몰딩시켜, 시험 견본 (시트)을 제공하였다.

<96> 직경 5 mm의 플라크를 시트로부터 절단하였다. 시트 및 압출 견본을 25 kGr의 감마 조사로 살균하였다.

<97> 실시예 3

<98> 인텐시브 믹서중에서 옥테니딘 디하이드로클로라이드 10 g을 활성 성분을 포함하지 않는 Tecothane TT2085A-B20 990 g에 적용하였다. 활성 성분을 포함하는 원통형의 펠렛을 ZSK 트윈-스크류 압출기에서 압출하였다. 이는 투명한 용융물을 제공하였고, 물/공기 배스에서 냉각 및 가닥 펠렛화 후, 무색의 투명한 원통형 펠렛을 제공하였다.

<99> 동적 시험 모델에서 미생물학의 시험관내 연구를 위해, 또한 포함된 활성 성분의 방출 프로필의 측정을 위해 압출 견본 (직경 2 mm 및 길이 약 17 cm)을 취하고, 펠렛을 사출-몰딩시켜, 시험 견본 (시트)을 제공하였다.

<100> 직경 5 mm의 플라크를 시트로부터 절단하였다. 시트 및 압출 견본을 25 kGr의 감마 조사로 살균하였다.

<101> 실시예 4

<102> 인텐시브 믹서중에서 옥테니딘 디하이드로클로라이드 15를 활성 성분을 포함하지 않는 Tecothane TT2085A-B20 985 g에 적용하였다. 활성 성분을 포함하는 원통형의 펠렛을 ZSK 트윈-스크류 압출기에서 압출하였다. 이는 투명한 용융물을 제공하였고, 물/공기 배스에서 냉각 및 가닥 펠렛화 후, 무색의 투명한 원통형 펠렛을 제공하였다.

<103> 동적 시험 모델에서 미생물학의 시험관내 연구를 위해, 또한 포함된 활성 성분의 방출 프로필의 측정을 위해 압출 견본 (직경 2 mm 및 길이 약 17 cm)을 취하고, 펠렛을 사출-몰딩시켜, 시험 견본 (시트)을 제공하였다.

<104> 직경 5 mm의 플라크를 시트로부터 절단하였다. 시트 및 압출 견본을 25 kGr의 감마 조사로 살균하였다.

<105> 실시예 5 (비교예)

<106> 미세 입자 금속성 은, 백금 및 탄소로 항균적으로 변형된 상업적으로 구입할 수 있는 카테터.

<107> 실시예 6

<108> 크로노플렉스 (Chronoflex) AL 85A-B20을 -40 °C에서 분쇄하여 분말을 제공하였고, 그 후, 이것을 체로 걸러 두 개의 분획을 제공하였다: 제1 분획 100 μ m 내지 300 μ m; 제2 분획 > 300 μ m

<109> 실시예 7

<110> 인텐시브 믹서중에서 옥테니딘 디하이드로클로라이드 400 g을 활성 성분을 포함하지 않는 실시예 6의 크로노플렉스 AL 85A-B20 분말 (100 내지 300 μm) 3600 g과 혼합하였다. 크로노플렉스 AL 85A-B20 펠렛 16 kg 및 중합체/활성 성분 분말 혼합물 4000 g을 압출기의 배럴 섹션 1에 공급하였고, 압출기의 공급량은 3 kg/hour였다. 활성 성분을 포함하는 원통형의 펠렛을 브라벤더 (Brabender) ZSK 트윈-스크류 압출기에서 압출하였다. 이는 백색 용융물을 제공하였고, 물/공기 배스에서 냉각 및 가닥 펠렛화 후, 2 중량%의 옥테니딘 디하이드로클로라이드를 가진 백색의 원통형 펠렛을 제공하였다.

<111> 포함된 활성 성분의 방출 프로필의 측정을 위해 펠렛을 사출-몰딩시켜, 시험 견본 (시트)을 제공하였다.

<112> 실시예 8

<113> 하기 구조를 실험에 선택하여, 활성을 확인하였다:

<114> 물질의 항균 활성을 나타내기 위한 동적 모델

<115> 나타낸 모델은 물질의 항균 활성을 나타내고, 물질상에서 균막 형성 억제를 나타내기 위한 것이다. 실험 장치는 하기 성분 (참조: 또한, 도 1)으로 구성된다:

1	반응 챔버
2	영양분 배지를 교환하기 위한 시스템 (2 커플 3-웨이 밸브)
3	샘플링 챔버
4	연동성 펌프 (peristaltic pump)
5	관 시스템
6	견본

<117> 조사할 한 조각의 암출 견본을 반응 챔버에 넣고, 양쪽 가장자리를 수축가능한 판으로 단단히 고정시켰다. 시험 시간 도중 반응 챔버의 위치는 배양기내이다.

<118> 관 시스템은 영양분 배지를 위한 교환 시스템으로 안내한다. 출구대 (outlet setting)를 가진 하나의 3-웨이 밸브를 사용하여, 영양분 배지는 회로의 밖으로 펌핑될 수 있고, 입구대 (inlet setting)를 가진 제2의 3-웨이 밸브를 사용하여 영양분 배지는 회로의 안으로 도입될 수 있다.

<119> 관 시스템은 미생물 수 측정 및 박테리아 혼탁액의 첨가를 위해 샘플링 챔버를 경우하여 견본-제거 시스템으로 안내한 후, 연동성 펌프를 경우하여 반응 챔버로 돌아간다.

<120> 1. 방법

<121> 동적 균막 모델을 장기간에 걸친 샘플 견본 (샘플 관) 및 카테터의 항균성 활성 조사에 사용하였다.

<122> 1.1. 시험 시트

<123> 뮐러-힌튼 아가 플레이트 (Mueller-Hinton agar plate)를 미생물 수 측정을 위한 배양 혼합물에 사용하였다. 이러한 목적을 위해, 18 ml의 뮐러-힌튼 아가 (Merck KGaA Darmstadt/Batch VM132437 339)를 직경 9 cm의 페트리 접시에 부었다.

<124> 1.2. 배지

<125> 뮐러-힌튼 부용 (bouillon) (Merck KGaA Darmstadt/Batch VM205593 347)을 동적 균막 모델용 배지로 사용하였다.

<126> 1.3. 박테리아 혼탁액

<127> 시험 균주를 동적 균막 모델에 혼탁액의 형태로 첨가하였다. 0.85% 강도에서 NaCl 용액중에 맥퍼랜드 (McFarland) 0.5에 대응하는 밀도를 가진 혼탁액을 콜럼비아 블러드 아가 (Columbia blood agar)상에서 시험 균주의 밤샘 배양으로 제조하였다. 접종 루프로 스포팅 (spotting)하여 적용된 3 내지 4개의 접락으로 구성된 "접락 풀 (colony pool)"을 혼탁액에 사용하였다. 혼탁액을 1:100의 비율로 두번 희석시켰다. 모델을 충전하기 위해 이러한 희석을 사용하였다.

<128> 1.4. 시험 혼합물

<129> 각각 분리된 모델 회로 (반응 챔버 + 관 시스템)를 그의 연관된 공급 플라스크 (배지 1.2)의 배지 약 16 ml로

채웠다. 그 후, 박테리아 혼탁액 (1.3) 100 μl 를 샘플링 챔버를 거쳐 모델 회로로 피펫을 사용하여 첨가하였다. 이와 동시에, 박테리아 혼탁액 100 μl 를 미생물 수 (1.1)을 측정하기 위해 평판 배양하였다.

<130> 박테리아 혼탁액의 각각의 첨가 후, 모델 회로중에 존재하는 미생물의 평균개수는 적어도 200 CPU/ml였다.

<131> 연동성 펌프를 5 rpm (revolutions per minute)의 속도로 설정하고, 실험에서 사용된 관속에 옮겨진 수득량은 0.47 ml/min였다.

<132> 결과는 모델 회로의 내용물이 교환되었고, 각각 충분한 반 시간에 걸쳐 반응 챔버에서 카테터를 한번 통과하였다.

<133> 24 시간 후, 처음으로 모델 회로로부터 4 ml (전체 액체의 25 %)를 제거하고, 그 후, 매일 또는 다양한 간격을 두고 신선한 배지로 대체하였다.

<134> 각각 분리된 모델 회로에서 박테리아 농도를 견본이 제거되었을 때 측정하였다. 견본에서 50 μl 를 접종 루프에 의해 시험 플레이트에서 스트리크하였고 (streaked), 37 °C에서 24 시간 동안 배양하였다. 미생물 수를 표본내에서의 성장으로 추정하거나, 또는 50 μl 를 피펫으로 시험 플레이트상에 접종시키고, 스패셜러리를 사용하여 분산시키고, 37 °C에서 24 시간 동안 배양하고, 계산은 접락 계산에 기초하였다.

<135> 배지 교환 외에, 100 μl 의 박테리아 혼탁액을 피펫으로 모델 회로에 매일 또는 다양한 간격을 두고 샘플링 챔버를 통해 첨가하였다. 박테리아 혼탁액중에 첨가된 미생물 수를 ml당 1800 내지 15000 박테리아로 변화시켰다. 일정하고, 항상 동일한 양의 박테리아를 첨가하는 것은 실제적으로 카테터와 접촉할 수 있는 병원균의 수가 또한 변화할 수 있을 것으로 예상되기 때문에, 의도적으로 회피하였다.

<136> 실험 시간의 끝에서, 30일 후, 조사할 카테터 및 압출 견본을 반응 용기로부터 제거하고, 각각의 경우에 길이 2 cm의 3개 조각으로 절단하였고, 하기와 같이 처리하였다:

<137> MAKI 시험: 각각의 카테터 섹션을 컬럼비아 블러드 아가 플레이트에서 앞뒤로 4회 회전시켰다.

<138> 소용돌이 시험 (VORTEX Test): 각각의 카테터 섹션을 3000 rpm의 소용돌이 진탕기에서 중류수 3 ml중에 3회 세척하였다 (IKA Minishaker). 세척 용액 50 μl 를 3회 컬럼비아 블러드 아가 플레이트에서 접종 루프를 사용하여 스트리크하였다.

<139> 초음파 시험: 각각의 카테터 섹션을 초음파처리 하고, 초음파 배스에서 10 분간 중류수 3 ml중에서 세척하였다. 세척 용액 50 μl 를 3회 컬럼비아 블러드 아가 플레이트에서 접종 루프를 사용하여 스트리크하였다.

<140> 2. 물질

<141> 2.1. 물질 견본

<142> 비교예 1 및 발명의 실시예 2-4 및 비교예 5의 조사로 제공된 압출 견본을 시험하였다.

비교예 1	압출 견본
실시예 2	압출 견본
실시예 3	압출 견본
실시예 4	압출 견본
비교예 5	카테터 조각

<144> 2.2. 시험 균주

<145> 균막 형성을 위해 설계한 표피포도상구균 (*Staphylococcus epidermidis*) 균주 ATCC 35984를 동적 균막 모델용 시험 균주로 사용하였다. 균주는 Medical College of Hanover에서 제공받았다.

<146> 3. 평가

<147> 3.1 균막 형성

<148> 2 관 샘플의 경우 [실시예 1 및 실시예 6 (둘다 비교예)], 박테리아 군체형성, 즉 균막을 관찰하였으나, 다른 관 샘플의 경우, 반응 배지에서 검출가능한 박테리아 성장, 검출가능한 군체형성 및 검출가능한 균막이 없었다.

<149> 3.2 결과의 논의

- <150> 동적 균막 모델은 물질 또는 완료된 카테터의 항균 작용을 통해 균막 형성의 시연 또는 균막 형성 억제의 시연하는 것을 가능하게 한다.
- <151> 실험 장치 (experimental arrangement)는 피부내에서 카테터의 자연적인 상태에 대한 근사를 가능하게 한다.
- <152> 하기 인자의 근사 시뮬레이션이 가능하다:
- <153> · 배지는 박테리아 성장을 위하여, 피부 조직액에 대응하는 모든 인자를 포함한다.
 - <154> · 활성 성분은 카테터로부터 환경으로 천천히 방출될 수 있고, 거기에서 또는 카테터상에서 직접적으로 항균 활성이 나타난다.
 - <155> · 유도되는 박테리아의 양은 변할 수 있고, 자연적으로 발생하는 양의 수준 또는 감염 투여량의 수준으로 조절될 수 있다.
- <156> 독점적으로 비교예 1의 압출 견본의 경우에서, 다양한 많은 수의 미생물을 반응 챔버 배지에서 30일의 전체 조사 시간에 걸쳐 나타내었다. 비교예 5의 카테터의 경우에서, 박테리아를 실험 7일째 날부터 항상 검출할 수 있었다. 이들 견본의 경우에서, 균막을 항상 관찰할 수 있었다.
- <157> 발명의 실시예 2 내지 4의 압출 견본의 경우에서 약간의 예외는 있지만, 30일의 전체 조사 시간에 걸쳐 반응 챔버 배지에서 박테리아를 검출할 수 없었다.
- <158> 발명의 실시예 2 내지 4의 압출 견본의 경우에서, 실험 28일째 날에 높은 박테리아 농도의 첨가 후, ml당 CFU당 102의 농도에서 박테리아를 실험 29번째 날에 반응 챔버 배지에서 발견하였다. 그럼에도 불구하고, 다음날, 즉, 실험 30일째 날에 박테리아를 그 후 관찰할 수 없었고, 또한 관찰할 수 있는 샘플 관에 대한 부착도 없었으며, 따라서 관찰할 수 있는 균막도 없었다.
- <159> 실시예 9
- <160> 아가 확산 시험
- <161> 1. 방법
- <162> 아가 확산 시험을 사용하여 항균 작용을 조사하였다.
- <163> 1.1. 시험 플레이트
- <164> NCCLS 뮐러-힌튼 아가 18 ml (Merck KGaA Darmstadt/Batch ZC217935 430)을 직경 9 cm의 페트리 접시에 부었다.
- <165> 1.2. 박테리아 혼탁액
- <166> 0.85% 강도에서 NaCl 용액중에 맥퍼랜드 0.5에 대응하는 밀도를 가진 혼탁액을 컬럼비아 블러드 아가상에서 시험 균주의 밤샘 배양으로 제조하였다. 접종 루프로 스포팅 (spotting)하여 적용된 3 내지 4개의 접락으로 구성된 "접락 풀"을 혼탁액에 사용하였다.
- <167> 1.3. 시험 혼합물
- <168> 살균한 코튼-울 패드 (cotton-wool pad)를 혼탁액에 담궜다. 과량의 액체를 유리 에지에서 압력하에서 유출시켰다. 패드를 사용하여 뮐러-힌튼 아가 플레이트를 균일하게 세 방향으로, 각각의 사이의 각도를 60°로 하여 접종시켰다. 물질 플라크 및 시험 플라크를 그 후 시험 플레이트상에 두었다. 시험 플레이트를 37 °C에서 24 시간 동안 배양하였다.
- <169> 견본의 항균 작용을 억제 영역을 기반으로 하여 평가하였다.
- <170> 항균 작용에 대한 모든 견본을 시험함으로서 아가 확산 시험의 조사와 비교하는 것은 이 조사에서 항균작용을 거의 나타내지 않거나, 또는 전혀 나타내지 않는 견본이 마찬가지로, 항균 작용을 나타내지 않고, 심각한 균막을 수반하는 것을 나타낸다 (참조: 표 1).

시험 균주	대장균 (E. coli)	미라비리스 변형균 (P. mirabilis)	녹농균 (P. aeruginosa)	포도상구균 (S. aureus)	MRSA	칸디다 알비坎스 (C. albicans)	
물질	35218	35695	27853	29213	0134-93	14053	균막
비교예 1	-	-	-	-	-	-	+
실시예 2	+	+	+	+	+	+	-
실시예 3	+	+	+	+	+	+	-
실시예 4	+	+	+	+	+	+	-
비교예 5	-	-	-	-	-	-	+

<171>

- 활성 없음 (최종 컬럼: 균막 형성 없음)

+ 활성 (최종 컬럼: 균막 형성)

표 1: 아가 확산 시험에서 다양한 미생물에 비교한 미생물학적 활성

발명의 실시예 2 내지 4의 견본은 또한 그램-음성 및 그램 양성 박테리아에 의한 균체 형성뿐만 아니라 효모에 의한 균체형성을 억제하는 능력을 가진다.

<176>

실시예 10

<177> 1 cm^2 크기의 조각으로 절단한 사출-몰딩 시트에서 용출 실험을 수행하였다. 각각의 견본은 약 2.2 g이었고, 20.5 cm^2 의 표면적을 가졌다. 16 ml의 탈광물수를 용리액으로 사용하였다. 각각 1 시간, 4 시간, 8 시간, 24 시간, 48 시간, 120 시간 및 360 시간 (15일) 후, 수성 용리액을 새로운 용리액으로 대체하고, 용액중의 활성 성분 함량을 측정하였다.

시간	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 7
1	0.089%	0.227%	0.100%	0.023%
4	0.207%	0.459%	0.310%	0.025%
12	0.326%	0.615%	0.506%	0.027%
24	0.622%	1.067%	0.972%	0.029%
48	1.096%	1.600%	1.497%	0.031%
120	2.296%	3.059%	2.980%	0.039%
360	5.200%	6.711%	6.340%	0.108%

<178>

표 2: 초기에 존재하는 양에 대한 활성 성분의 용리 양

<180> 전체 7개의 이들 용액 모두에 걸쳐서 취한, 활성 성분의 초기 양의 추출된 양은 실시예 2의 플라크에서 5.200 %, 실시예 3의 플라크에서 6.711 %, 실시예 4의 플라크에서 6.34 % 및 실시예 7의 플라크에서 겨우 0.108 %이었다.

도면의 간단한 설명

<181> 도 1: 견본과 함께 실시예 8의 동적 모델을 위한 실험 장치의 성분

<182>

1	반응 챔버
2	영양분 배지를 교환하기 위한 시스템 (2 커플 3-웨이 밸브)
3	샘플링 챔버
4	연동성 펌프
5	관 시스템
6	견본

도면

도면1

