



등록특허 10-2246242



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월28일
(11) 등록번호 10-2246242
(24) 등록일자 2021년04월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08J 3/12 (2006.01) *A01N 25/10* (2006.01)
A01N 25/28 (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
C08J 9/28 (2006.01) *C08J 9/34* (2006.01)
C08J 9/36 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C08J 3/126 (2013.01)
A01N 25/10 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7035227
- (22) 출원일자(국제) 2014년05월13일
심사청구일자 2019년04월16일
- (85) 번역문제출일자 2015년12월11일
- (65) 공개번호 10-2016-0010506
- (43) 공개일자 2016년01월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/037799
- (87) 국제공개번호 WO 2014/186336
국제공개일자 2014년11월20일
- (30) 우선권주장
61/824,412 2013년05월17일 미국(US)
61/990,348 2014년05월08일 미국(US)

- (56) 선행기술조사문헌
US3921636 A
US5316774 A
Fluidized-bed spray coated porous hydrogel
beads(Journal of Controlled Release 47 (1997)
247-260)

전체 청구항 수 : 총 2 항

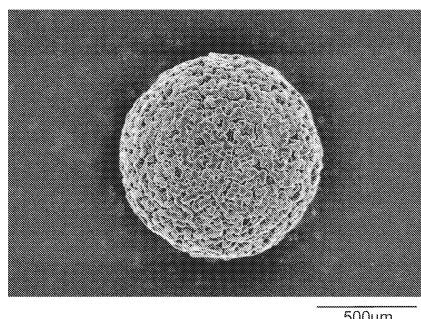
심사관 : 김은정

(54) 발명의 명칭 중합체 복합 입자로부터의 생물 활성제의 빙출

(57) 요 약

다양한 생물 활성제의 저장 및 전달에 사용될 수 있는 중합체 복합 입자가 제공된다. 중합체 복합 입자는 다공성 중합체 코어 및 다공성 중합체 코어 주위의 코팅 층을 함유한다. 다공성 중합체 복합 입자는 전형적으로, 다공성 중합체 코어 내에 위치되어 있지만 다공성 중합체 코어에 공유 결합되지 않은 생물 활성제를 추가로 포함한

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1a

다. 생물 활성제는 다공성 중합체 코어로부터 코팅 층을 통해 확산됨으로써 중합체 복합 입자로부터 방출될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A01N 25/28 (2013.01)

A61K 9/5031 (2013.01)

C08J 9/286 (2013.01)

C08J 9/34 (2013.01)

C08J 9/365 (2013.01)

(72) 발명자

하인첸 루크 이.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스

33427 쓰리엠 센터

엘 해독 이브라힘 에이.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스

33427 쓰리엠 센터

명세서

청구범위

청구항 1

a) 하기 i) 및 ii)를 포함하는 반응 혼합물의 중합 생성물을 포함하는 다공성 중합체 코어 입자:

i) 하기 1) 또는 2); 또는 이들의 혼합물을 포함하는 제1 상(phase):

1) 물과 상기 물 중에 용해된 다당;

2) 계면활성제와 화학식 I의 화합물:

[화학식 I]

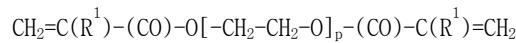


상기 식에서, n은 1 이상의 정수임;

ii) 상기 제1 상에 분산된 제2 상 - 상기 제1 상의 부피는 상기 제2 상의 부피보다 더 크고, 상기 제2 상은

1) 화학식 II의 단량체를 포함하는 제1 단량체 조성물:

[화학식 II]



상기 식에서,

p는 30 이하의 정수이고;

R^1 은 수소 또는 알킬이고;

화학식 II의 단량체는 제1 상과 불 hòa화성임; 및

2) 중량 평균 분자량이 500 g/mol 이상인 폴리(프로필렌 글리콜)을 포함하며,

상기 폴리(프로필렌 글리콜)은 상기 중합 생성물로부터 제거되어 상기 다공성 중합체 코어를 제공함 -;

b) 상기 다공성 중합체 코어 내에 위치되고, 상기 다공성 중합체 코어에 공유 결합되지 않은 생물 활성제; 및

c) 상기 다공성 중합체 코어 입자 주위의 코팅 층을 포함하며, 상기 코팅 층은 열가소성 중합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 중합체 복합 입자.

청구항 2

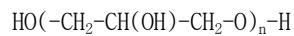
a) 하기 i) 및 ii)를 포함하는 반응 혼합물의 중합 생성물을 포함하는 다공성 중합체 코어 입자:

i) 하기 1) 또는 2)를 포함하는 제1 상:

1) 물과 상기 물 중에 용해된 다당;

2) 계면활성제와 화학식 I의 화합물:

[화학식 I]



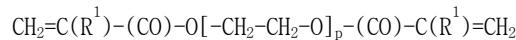
상기 식에서, n은 1 이상의 정수임;

ii) 상기 제1 상에 분산된 제2 상 - 상기 제1 상의 부피는 상기 제2 상의 부피보다 더 크고, 상기

제2 상은

1) 화학식 II의 단량체를 포함하는 제1 단량체 조성물:

[화학식 II]



상기 식에서,

p 는 30 이하의 정수이고;

R^1 은 수소 또는 알킬이고;

화학식 II의 단량체는 제1 상과 불흔화성임; 및

2) 중량 평균 분자량이 500 g/mol 이상인 폴리(프로필렌 글리콜)을 포함하며,

상기 폴리(프로필렌 글리콜)은 상기 중합 생성물로부터 제거되어 상기 다공성 중합체 코어를 제공함 -;

b) 상기 다공성 중합체 코어 내에 위치되고, 상기 다공성 중합체 코어에 공유 결합되지 않은 생물 활성제; 및

c) 상기 다공성 중합체 코어 입자 주위의 코팅 층을 포함하며, 상기 코팅 층은 열가소성 중합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 중합체 복합 입자를 제공하는 단계; 및

상기 코팅 층을 통한 확산에 의해 상기 중합체 복합 입자로부터 상기 생물 활성제를 방출하는 단계를 포함하는, 생물 활성제의 전달 방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 다양한 생물 활성제의 저장 및 전달에 사용될 수 있는 종합체 복합 입자가 제공된다.

[0002] 관련 출원과의 상호 참조

[0003] 본 출원은, 개시 내용이 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된, 2014년 5월 8일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/990348호 및 2013년 5월 17일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/824412호에 대한 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0004] 생물 활성제의 전달 방법은 매우 큰 관심을 받고 있다. 다양한 활성제의 저장 및 전달을 위해 다양한 입자가 개발되어 왔다. 일부 입자는, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO 2006/135519 A1호(피니(Finnie) 등)에 기재된 바와 같은 무기 입자이다. 다른 입자는 활성제로 충전될 수 있는 중공 코어를 둘러싸는 종합체 셀을 갖는다. 그러한 입자는, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2010/0104647 A1호(팅(Ting)) 및 미국 특허 출원 공개 제2011/0123456호(판디트(Pandidt) 등)에 기재되어 있다. 또 다른 입자는 활성제와 접촉된 상태로 놓여질 때 팽윤되는 하이드로겔이다. 그러한 하이드로겔은, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO 2007/146722호(赖特(Wright) 등)에 기재되어 있다.

발명의 내용

[0005] 다양한 생물 활성제의 저장 및 전달에 사용될 수 있는 종합체 복합 입자가 제공된다. 종합체 복합 입자는 다공성 종합체 코어 및 다공성 종합체 코어 주위의 코팅 층을 함유한다. 다공성 종합체 복합 입자는 종종, 다공성 종합체 코어 내에 위치되어 있지만 다공성 종합체 코어에 공유 결합되지 않은 생물 활성제를 추가로 포함한다. 생물 활성제는 다공성 종합체 코어로부터 코팅 층을 통해 확산됨으로써 종합체 복합 입자로부터 방출될 수 있다.

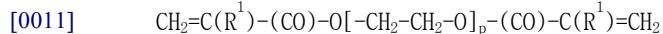
[0006] 제1 태양에서, 종합체 복합 입자가 제공되며, 본 종합체 복합 입자는 a) 다공성 종합체 코어, b) 다공성 종합체 코어 내에 위치되어 있으며, 다공성 종합체 코어에 공유 결합되지 않은 생물 활성제, 및 c) 다공성 종합체 코어 주위의 코팅 층을 포함하며, 코팅 층은 열가소성 종합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 다공성 종합체 코어는 i) 제1 상(phase) 및 ii) 제1 상에 분산된 제2 상을 포함하는 반응 혼합물의 종합 생성물을 함유하며, 여기서 제1 상의 부피는 제2 상의 부피보다 더 크다. 제1 상은 1) 물과 물 중에 용해된 다당 (polysaccharide) 또는 2) 계면활성제와 화학식 I의 화합물을 포함한다:

[화학식 I]



[0009] 상기 식에서, 변수 n은 1 이상의 정수임. 제2 상은 1) 화학식 II의 제1 단량체를 포함하는 단량체 조성물:

[0010] [화학식 II]



[0012] 상기 식에서, p 는 1 이상의 정수이고, R^1 은 수소 또는 알킬임; 및 2) 중량 평균 분자량이 500 g/mol 이상인 폴리(프로필렌 글리콜)을 포함하며, 폴리(프로필렌 글리콜)이 중합 생성물로부터 제거되어 다공성 중합체 코어를 제공한다.

[0013] 제2 태양에서, 생물 활성제의 전달 방법이 제공된다. 본 방법은 a) 다공성 중합체 코어, b) 다공성 중합체 코어 내에 위치되어 있으며, 다공성 중합체 코어에 공유 결합되지 않은 생물 활성제, 및 c) 다공성 중합체 코어 주위의 코팅 층을 포함하며, 코팅 층은 열가소성 중합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 전술된 바와 같은 중합체 복합 입자를 제공하는 단계를 포함한다. 본 방법은 코팅 층을 통한 확산에 의해 중합체 복합 입자로부터 생물 활성제를 방출하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1a, 도 1b, 및 도 1c는 예비 실시예 1에서 제조된 다공성 중합체 코어 입자의 주사 전자 현미경 사진이다. 3개의 주사 전자 현미경 사진은 배율이 상이하다.

도 2는 실시예 2B에서 제조된 다공성 중합체 복합 입자의 주사 전자 현미경 사진이다.

도 3은 실시예 4에서 제조된 다공성 중합체 복합 입자의 주사 전자 현미경 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 다양한 생물 활성제의 저장 및 전달에 사용될 수 있는 중합체 복합 입자가 제공된다. 중합체 복합 입자는 중합체 코어 및 중합체 코어 주위의 코팅 층을 함유한다. 중합체 복합 입자의 중합체 코어는 다공성이다. 즉, 중합체 코어 내에 공극(void)들 또는 자유 부피(free volume)가 있다. 중합체 코어는 전형적으로 그의 외부 표면상의 기공 및/또는 내부 영역 내로의 채널을 갖는다. 적어도 일부 실시 형태에서, 중합체 코어는 중공이다. 용어 "다공성 중합체 코어", "다공성 중합체 코어 입자", "중합체 코어", 및 "중합체 코어 입자"는 상호교환 가능하게 사용된다. 중합체 복합 입자는 다공성 중합체 코어를 포함하기 때문에, 중합체 복합 입자는 그 자체가 다공성인 것으로 여겨질 수 있다. 용어 "다공성 중합체 복합 입자", "중합체 복합 입자", 및 "복합 입자"는 상호교환 가능하게 사용된다.

[0016] 생물 활성제를 함유하는 다공성 중합체 코어 입자(즉, 다공성 중합체 코어 입자 내에 위치되거나 로딩된 생물 활성제)는 "로딩된 입자", "로딩된 코어 입자", "로딩된 중합체 코어 입자", 및 "로딩된 다공성 중합체 코어 입자"로 상호교환 가능하게 지칭될 수 있다. 생물 활성제는 로딩된 중합체 코어 입자 내의 중합체 코어 입자에 공유 결합되지 않는다. 적합한 조건 하에서, 생물 활성제는 로딩된 중합체 코어 입자로부터 방출(즉, 전달)되고 중합체 복합 입자를 형성할 수 있다.

[0017] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "중합체" 및 "중합체의", 및 "중합체 재료"는 단일중합체, 공중합체, 삼원공중합체 등을 지칭하기 위해 상호교환 가능하게 사용된다.

[0018] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "및/또는"은 하나 또는 둘 모두를 의미한다. 예를 들어, 열가소성 중합체 및/또는 왁스라는 표현은 열가소성 중합체 단독, 왁스 단독, 또는 열가소성 중합체 및 왁스 둘 모두를 지칭한다.

[0019] 다공성 중합체 입자 주위의 코팅 층은 열가소성 물질, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 열가소성 중합체 및 왁스 둘 모두는 열에 노출될 때 연화되고 실온으로 냉각될 때 그들의 원래 형태로 되돌아온다. 용어 "열가소성 물질"은 통상 합성 중합체 재료에 적용되지만, 또한 분자량이 대부분의 천연 발생 왁스보다 더 큰 천연 발생 중합체 재료도 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "왁스"는 전형적으로 열가소성 물질로 분류되는 중합체 재료보다 더 낮은 분자량을 갖는 재료를 지칭한다. 왁스는 통상 적어도 하나의 알킬 장쇄(예를 들어, 4 내지 24개의 탄소 원자)를 가지며, 종종 지질로 분류된다. 일부 왁스는 탄화수소(예를 들어, 파라핀 및 폴리에틸렌)이며, 한편 많은 천연 왁스는 지방산과 장쇄 알코올(예를 들어, 4 내지 24개의 탄소 원자)의 에스테르이다. 분자량의 차이 때문에, 왁스는 전형적으로 뚜렷이 구별되는 용점을 갖는 반면, 열가소성 물질은 유리 전이 온도를 갖는다.

- [0020] 다공성 중합체 코어 입자는 전형적으로 제1 상 및 제1 상에 분산된 제2 상을 포함하는 반응 혼합물로부터 형성되며, 이때 제1 상의 부피는 제2 상의 부피보다 더 크다. 즉, 제1 상은 연속상인 것으로 여겨질 수 있고, 제2 상은 연속상 내의 분산상인 것으로 여겨질 수 있다. 제1 상은 제2 상을 반응 혼합물 내에 소적(droplet)으로서 혼탁시키기 위한 비-중합성 매체를 제공한다. 제2 상 소적은 중합을 거칠 수 있는 단량체 조성물 및 폴리(프로필렌 글리콜)인 포로겐(porogen)을 포함한다.
- [0021] 달리 말하면, 다공성 중합체 코어 입자를 형성하기 위해 사용되는 반응 혼합물은 비-중합성 매체를 포함하는 제1 상 및 소적으로서 제1 상에 혼탁된 제2 상을 포함한다. 제2 상은 적어도 화학식 II의 단량체 및 포로겐으로서 기능하기에 적합한 크기를 갖는 폴리(프로필렌 글리콜)을 포함한다. 중합 생성물은 세척하여 폴리(프로필렌 글리콜)을 제거하여, 다공성 중합체 코어 입자를 제공한다.
- [0022] 반응 혼합물의 제1 상은 전형적으로 1) 물과 물 중에 용해된 다당 또는 2) 계면활성제와 화학식 I의 화합물을 포함한다.
- [0023] [화학식 I]
- [0024] HO[-CH₂-CH(OH)-CH₂-O]_n-H
- [0025] 화학식 I에서, 변수 n은 1 이상의 정수이다. 제1 상은 전형적으로, 제1 상 내에 제2 상을 소적으로서 분산시키기에 적합한 점도 및 부피를 제공하도록 제형화된다. 제1 상의 점도가 너무 높으면, 제2 상을 분산시키는데 필요한 전단을 제공하기가 어려울 수 있다. 그러나, 점도가 너무 낮으면, 제2 상을 혼탁시키고/시키거나 비교적 균일하고 서로 잘 분리된 중합체 코어들을 형성하기가 어려울 수 있다.
- [0026] 일부 실시 형태에서, 제1 상은 물과 물 중에 용해된 다당의 혼합물을 함유한다. 다당은, 예를 들어 수용성 전분 또는 수용성 셀룰로스일 수 있다.
- [0027] 적합한 수용성 전분 및 수용성 셀룰로스는 종종 실온(즉, 20 내지 25°C)에서의 물 중 2 중량% 용액에 대한 점도가 6 내지 10 센티푸아즈의 범위이다. 수용성 전분은 전형적으로 전분의 부분 산 가수분해에 의해 제조된다. 수용성 전분의 예에는, 예를 들어 로께뜨(Roquette)(프랑스 레스트렘 소재)로부터 상표명 리코트(LYCOAT)로 구매가능한 것들이 포함된다. 수용성 셀룰로스의 예에는 알킬 셀룰로스(예를 들어, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 에틸 메틸 셀룰로스), 하이드록실알킬 셀룰로스(예를 들어, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 에틸 셀룰로스), 및 카르복실알킬 셀룰로스(예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로스)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0028] 이들 실시 형태에서, 제1 상은 제1 상의 총 중량을 기준으로 최대 50 중량%의 다당을 함유할 수 있다. 예를 들어, 제1 상은 최대 40 중량%, 최대 30 중량%, 최대 25 중량%, 최대 20 중량%, 최대 15 중량%, 또는 최대 10 중량%의 다당을 함유할 수 있다. 제1 상은 전형적으로 적어도 5 중량%, 적어도 10 중량%, 또는 적어도 15 중량%의 다당을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 상은 제1 상의 총 중량을 기준으로 5 내지 50 중량%, 5 내지 40 중량%, 10 내지 40 중량%, 5 내지 30 중량%, 10 내지 30 중량%, 5 내지 25 중량%, 10 내지 25 중량%, 또는 15 내지 25 중량%의 다당을 함유한다. 제1 상의 나머지 부분(즉, 다당이 아닌 제1 상의 부분)은 전형적으로 물 또는 주로 물이다.
- [0029] 일부 예에서, 제1 상은 5 내지 50 중량%의 다당과 50 내지 95 중량%의 물, 5 내지 40 중량%의 다당과 60 내지 95 중량%의 물, 10 내지 40 중량%의 다당과 60 내지 90 중량%의 물, 5 내지 30 중량%의 다당과 70 내지 90 중량%의 물, 10 내지 30 중량%의 다당과 70 내지 90 중량%의 물, 5 내지 25 중량%의 다당과 75 내지 95 중량%의 물, 10 내지 25 중량%의 다당과 75 내지 90 중량%의 물, 또는 15 내지 25 중량%의 다당과 75 내지 85 중량%의 물을 함유한다. 중량%는 제1 상의 총 중량을 기준으로 한다. 많은 예에서, 제1 상은 물과 용해된 다당만을 포함한다. 다른 예에서, 제1 상에 포함된 유일한 다른 재료는 선택적인 유기 용매이다.
- [0030] 선택적인 유기 용매가 물 / 다당 제1 상에 사용되는 경우, 유기 용매는 물과 혼화성이 되도록 선택된다. 적합한 유기 용매는, 예를 들어 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 또는 아이소프로판올) 또는 폴리올, 예컨대 화학식 I의 화합물을 포함한다. 선택적인 유기 용매의 양은 제1 상의 총 중량을 기준으로 통상 10 중량% 이하, 5 중량% 이하, 또는 1 중량% 이하이다. 일부 예에서, 제1 상에는 선택적인 유기 용매가 없거나 사실상 없다. 제1 상에서의 선택적인 유기 용매와 관련하여 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "사실상 없는"은 유기 용매가 제1 상에 의도적으로 첨가되지 않지만 제1 상 내의 다른 성분들 중 하나에 불순물로서 존재

할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 선택적인 유기 용매의 양은 제1 상의 총 중량을 기준으로 1% 미만, 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만이다.

[0031] 다른 실시 형태에서, 제1 상은 물과 용해된 다당의 혼합물 대신에 화학식 I의 화합물과 계면활성제의 혼합물을 함유한다. 적어도 일부의 제2 상 조성물의 경우, 화학식 I의 화합물과 계면활성제를 함유하는 제1 상을 사용하여 더 큰 다공성(예를 들어, 더 큰 기공 부피)을 갖는 중합체 코어 입자가 얻어질 수 있다.

[0032] 적합한 화학식 I의 화합물은 전형적으로 n 값이 1 내지 20의 범위, 1 내지 16의 범위, 1 내지 12의 범위, 1 내지 10의 범위, 1 내지 6의 범위, 또는 1 내지 4의 범위이다. 많은 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 변수 n이 1인 글리세롤이다. 다른 예시적인 화학식 I의 화합물은 다이글리세롤(n이 2임), 폴리글리세롤-3(n이 3임), 폴리글리세롤-4(n이 4임), 또는 폴리글리세롤-6(n이 6임)이다. 폴리글리세린으로 지칭될 수 있는 폴리글리세롤은 종종 다양한 분자량을 갖는 재료들(즉, n에 대해 상이한 값을 갖는 재료들)의 혼합물이다. 폴리글리세롤, 다이글리세롤, 및 글리세롤은, 예를 들어 솔베이 케미칼(Solvay Chemical)(벨기에 브뤼셀 소재) 및 윌셔 테크놀로지즈(Wilshire Technologies)(미국 뉴저지주 프린스턴 소재)로부터 구매 가능하다.

[0033] 전형적으로, 계면활성제가 제1 상에서 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용된다. 계면활성제는 종종 비이온성 계면활성제이다. 비이온성 계면활성제는 통상 최종 중합체 입자의 표면 상에서의 다공성을 증가시킨다. 제1 상에는 종종 제2 상 내의 단량체들의 중합 반응을 방해할 수 있는 이온성 계면활성제가 없거나 사실상 없다. 이온성(즉, 음이온성 또는 양이온성) 계면활성제와 관련하여 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "사실상 없는"은 어떠한 이온성 계면활성제도 제1 상에 의도적으로 첨가되지 않지만 제1 상 내의 다른 성분들 중 하나에 미량의 불순물로서 존재할 수 있음을 의미한다. 임의의 불순물은 제1 상의 총 중량을 기준으로 전형적으로 0.5 중량% 이하, 0.1 중량% 이하, 또는 0.05 중량% 이하의 양으로 존재한다.

[0034] 임의의 적합한 비이온성 계면활성제가 제1 상에 사용될 수 있다. 비이온성 계면활성제는 종종 분자의 일부분에 하나 이상의 하이드록실 기 또는 에테르 결합(예를 들어, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)을 가지며, 이들은 반응 혼합물의 다른 성분들과 수소 결합할 수 있다. 적합한 비이온성 계면활성제는 알킬 글루코사이드, 알킬 글루카미드, 알킬 폴리글루코사이드, 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체, 및 폴리소르베이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 알킬 글루코사이드의 예에는 옥틸 글루코사이드(옥틸-베타-D-글루코파라노사이드로도 지칭됨) 및 테실 글루코사이드(테실-베타-D-글루코파라노사이드로도 지칭됨)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 알킬 글루카미드의 예에는 옥타노일-N-메틸글루카미드, 노나노일-N-메틸글루카미드, 및 테카노일-N-메틸글루카미드가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이를 계면활성제는 예를 들어 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)(미국 미주리주 세인트루이스 소재) 또는 스펙트럼 케미칼즈(미국 뉴저지주 뉴브런즈윅 소재)로부터 얻어질 수 있다. 적합한 알킬 폴리글루코사이드의 예에는 코그니스 코포레이션(Cognis Corporation)(미국 오하이오주 신시내티 소재)로부터 상표명 APG로 구매 가능한 것들(예를 들어, APG 325) 및 다우 케미칼(Dow Chemical)(미국 미시간주 미들랜드 소재)로부터 상표명 트리톤(TRITON)으로 구매 가능한 것들(예를 들어, 트리톤 BG-10 및 트리톤 CG-110)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르의 예에는 시그마 알드리치(미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 상표명 브리즈(BRIJ)로 구매 가능한 것들(예를 들어, 브리즈 58 및 브리즈 98)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체의 예에는 바스프(BASF)(미국 뉴저지주 플로햄파크 소재)로부터 상표명 플루로닉(PLURONIC)으로 구매 가능한 것들이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 폴리소르베이트의 예에는 아이씨아이 아메리칸, 인크.(ICI American, Inc.)(미국 델라웨어주 월밍턴 소재)로부터 상표명 트윈(TWEEN)으로 구매 가능한 것들이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0035] 제1 상이 화학식 I의 화합물과 계면활성제의 혼합물을 함유하는 경우, 계면활성제는 임의의 적합한 양으로 존재할 수 있다. 종종, 계면활성제는 제1 상의 총 중량을 기준으로 적어도 0.5 중량%, 적어도 1 중량%, 또는 적어도 2 중량%의 양으로 존재한다. 계면활성제는 제1 상의 총 중량을 기준으로 최대 15 중량%, 최대 12 중량%, 또는 최대 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 계면활성제는 제1 상의 총 중량을 기준으로 종종 0.5 내지 15 중량%의 범위, 1 내지 12 중량%의 범위, 0.5 내지 10 중량%의 범위, 또는 1 내지 10 중량%의 범위의 양으로 제1 상에 존재한다. 제1 상의 나머지 부분(계면활성제가 아닌 제1 상의 부분)은 전형적으로 화학식 I의 화합물 또는 주로 화학식 I의 화합물이다.

[0036] 일부 예에서, 제1 상은 0.5 내지 15 중량%의 계면활성제와 85 내지 99.5 중량%의 화학식 I의 화합물, 1 내지 12 중량%의 계면활성제와 88 내지 99 중량%의 화학식 I의 화합물, 0.5 내지 10 중량%의 계면활성제와 90 내지 99.5 중량%의 화학식 I의 화합물, 또는 1 내지 10 중량%의 계면활성제와 90 내지 99 중량%의 화학식 I의 화합물을 함

유할 수 있다. 중량%는 제1 상의 총 중량을 기준으로 한다. 많은 예에서, 제1 상은 계면활성제와 화학식 I의 화합물만을 함유한다. 다른 예에서, 제1 상에 포함된 유일한 다른 재료는 선택적인 유기 용매 또는 선택적인 물이다.

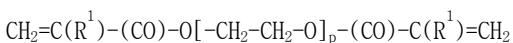
[0037] 제1 상이 화학식 I의 화합물과 계면활성제를 함유하는 경우, 화학식 I의 화합물과 혼화성인 선택적인 유기 용매가 반응 혼합물에 존재할 수 있다. 적합한 유기 용매는, 예를 들어 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 또는 아이소프로판올을 포함한다. 추가적으로, 선택적인 물이 제1 상에 첨가될 수 있다. 임의의 선택적인 물 또는 유기 용매의 양은 제1 상의 원하는 점도가 달성될 수 있도록 선택된다. 선택적인 물 또는 유기 용매의 양은 제1 상의 총 중량을 기준으로 통상 10 중량% 이하, 5 중량% 이하, 또는 1 중량% 이하이다. 더 많은 양의 물이 포함된다면, 다공성이 감소될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 상에는 선택적인 물 또는 유기 용매가 없거나 사실상 없다. 제1 상에서의 선택적인 물 또는 유기 용매와 관련하여 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "사실상 없는"은 물 또는 유기 용매가 제1 상에 의도적으로 첨가되지 않지만 제1 상 내의 다른 성분들 중 하나에 불순물로서 존재할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 선택적인 물 또는 유기 용매의 양은 제1 상의 총 중량을 기준으로 1% 미만, 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만이다.

[0038] 반응 혼합물은 제1 상에 분산된 제2 상을 포함한다. 제1 상의 부피는 제2 상의 부피보다 더 크다. 제1 상의 부피는 제2 상의 부피에 비하여 충분히 커서, 제2 상이 제1 상 내에 소적의 형태로 분산될 수 있도록 한다. 각각의 소적 내에서, 단량체 조성물은 중합되어 중합 생성물을 형성한다. 제2 상으로부터 중합체 입자를 형성하기 위하여, 제1 상 대 제2 상의 부피비는 전형적으로 2:1 이상이다. 부피비가 증가함에 따라(예를 들어, 이 비가 3:1 이상, 4:1 이상, 또는 5:1 이상일 때), 비교적 균일한 크기 및 형상을 갖는 중합체 입자가 형성될 수 있다. 그러나, 부피비가 너무 크면, 반응 효율이 감소된다(즉, 더 작은 양의 중합체 입자가 생성된다). 부피비는 일반적으로 25:1 이하, 20:1 이하, 15:1 이하, 또는 10:1 이하이다.

[0039] 제2 상은 단량체 조성물 및 중량 평균 분자량이 500 g/mol 이상인 폴리(프로필렌 글리콜) 둘 모두를 포함한다. 폴리프로필렌 글리콜은, 중합 조성물이 단량체 조성물로부터 형성됨에 따라 중합 생성물 내에 부분적으로 혼입되게 되는 포로젠으로서 기능한다. 폴리프로필렌 글리콜은 중합성 기를 갖지 않기 때문에, 이 재료는 중합 생성물의 형성 후에 제거될 수 있다. 사전에 혼입된 폴리프로필렌 글리콜이 제거될 때, 기공(즉, 공극 부피 또는 자유 부피)이 생성된다. 혼입된 폴리프로필렌 글리콜의 제거로부터 생성되는 중합체 코어 입자는 다공성이다. 적어도 일부 실시 형태에서, 이들 다공성 중합체 코어 입자는 중공 중심부를 갖는다. 기공의 존재 또는 기공 및 중공 중심부 둘 모두의 존재는 중합체 코어 입자를 다양한 생물 활성제의 저장 및 전달에 매우 적합하게 한다.

[0040] 제2 상 내의 단량체 조성물은 화학식 II의 제1 단량체를 함유한다:

[화학식 II]



[0043] 상기 식에서, 변수 p는 1 이상의 정수임. 일부 실시 형태에서, 변수 p는 30 이하, 20 이하, 16 이하, 12 이하, 또는 10 이하의 정수이다. 이 단량체의 에틸렌 옥사이드 부분(즉, 기 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2-\text{O}]_p-$)의 수평균 분자량은 종종 1200 g/mol(달톤) 이하, 1000 g/mol 이하, 800 g/mol 이하, 600 g/mol 이하, 400 g/mol 이하, 200 g/mol 이하, 또는 100 g/mol 이하이다. 기 R^1 은 수소 또는 메틸이다. 제2 상 내의 화학식 II의 단량체는 전형적으로 제1 상과 불혼화성이다.

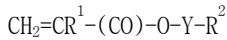
[0044] 적합한 화학식 II의 제1 단량체는 사토머(Sartomer)(미국 펜실베이니아주 액스턴 소재)로부터, 에틸렌 글리콜 다이메타크릴레이트를 위해서는 상표명 SR206, 다이에틸렌 글리콜 다이메타크릴레이트를 위해서는 SR231, 트라이에틸렌 글리콜 다이메타크릴레이트를 위해서는 SR205, 테트라에틸렌 글리콜 다이메타크릴레이트를 위해서는 SR206, 폴리에틸렌 글리콜 다이메타크릴레이트를 위해서는 SR210 및 SR210A, 폴리에틸렌 글리콜 (200) 다이아크릴레이트를 위해서는 SR259, 폴리에틸렌 글리콜 (400) 다이(메트)아크릴레이트를 위해서는 SR603 및 SR344, 폴리에틸렌 글리콜 (600) 다이(메트)아크릴레이트를 위해서는 SR252 및 SR610, 및 폴리에틸렌 글리콜 (1000) 다이메타크릴레이트를 위해서는 SR740으로 구매가능하다.

[0045] 일부 실시 형태에서, 화학식 II의 제1 단량체는 제2 상의 단량체 조성물 내의 유일한 단량체이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 II의 제1 단량체는 적어도 하나의 제2 단량체와 조합하여 사용될 수 있다. 제2 단량체는 단

일 에틸렌계 불포화 기를 가지며, 이러한 기는 종종 화학식 $\text{H}_2\text{C}=\text{CR}^1-(\text{CO})-$ (여기서, R^1 은 수소 또는 메틸임)의 (메트)아크릴로일 기이다. 적합한 제2 단량체는 통상 제1 상과는 불Hon화성이지만 화학식 II의 제1 단량체와는 혼화성 또는 불Hon화성일 수 있다.

[0046] 일부 예시적인 제2 단량체는 화학식 III을 갖는다.

[화학식 III]



[0049] 이 화학식에서, 기 R^1 은 수소 또는 메틸이다. 많은 실시 형태에서, R^1 은 수소이다. 기 Y 는 단일 결합, 알킬렌, 옥시알킬렌, 또는 폴리(옥시알킬렌)이다. 기 R^2 는 탄소환식 기 또는 복소환식 기이다. 이들 제2 단량체는 제2 상 내의 화학식 I의 제1 단량체와는 혼화성인 경향이 있지만 제1 상과는 불Hon화성이다.

[0050] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬렌"은 알칸의 라디칼인 2가 기를 지칭하며, 선형, 분지형, 환형, 이환식(bicyclic), 또는 이들의 조합인 기를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "옥시알킬렌"은 알킬렌 기에 직접 결합된 옥시 기인 2가 기를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리(옥시알킬렌)"은 다수의 옥시알킬렌 단위를 갖는 2가 기를 지칭한다. 적합한 Y 알킬렌 및 옥시알킬렌 기는 전형적으로 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 옥시알킬렌은 종종 옥시에틸렌 또는 옥시프로필렌이다. 적합한 폴리(옥시알킬렌)기는 전형적으로 2 내지 20개의 탄소 원자, 2 내지 16개의 탄소 원자, 2 내지 12개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 폴리(옥시알킬렌)은 종종 폴리(옥시에틸렌)이며, 이는 폴리(에틸렌 옥사이드) 또는 폴리(에틸렌 글리콜)로 지칭될 수 있다.

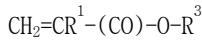
[0051] 탄소환식 R^2 기는 단일 고리를 가질 수 있거나, 또는 융합 고리 또는 이환식 고리와 같은 다수의 고리를 가질 수 있다. 각각의 고리는 포화, 부분 불포화, 또는 불포화될 수 있다. 각각의 고리 탄소 원자는 비치환되거나 알킬 기로 치환될 수 있다. 탄소환식 기는 종종 5 내지 12개의 탄소 원자, 5 내지 10개의 탄소 원자, 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 탄소환식 기의 예에는 페닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 아이소보르닐 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이들 탄소환식 기 중 어느 것도 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기로 치환될 수 있다.

[0052] 복소환식 R^2 기는 단일 고리를 가질 수 있거나, 또는 융합 고리 또는 이환식 고리와 같은 다수의 고리를 가질 수 있다. 각각의 고리는 포화, 부분 불포화, 또는 불포화될 수 있다. 복소환식 기는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다. 복소환식 기는 종종 3 내지 10개의 탄소 원자와 1 내지 3 개의 헤�테로원자, 3 내지 6개의 탄소 원자와 1개 또는 2개의 헤�테로원자, 또는 3 내지 5개의 탄소 원자와 1개 또는 2개의 헤�테로원자를 갖는다. 복소환식 고리의 예에는 테트라하이드로푸르푸릴이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0053] 제2 단량체로서 사용하기 위한 예시적인 화학식 III의 단량체는 벤질 (메트)아크릴레이트, 2-페녹시에틸 (메트)아크릴레이트(사토미로부터 상표명 SR339 및 SR340으로 구매가능함), 아이소보르닐 (메트)아크릴레이트, 테트라하이드로푸르푸릴 (메트)아크릴레이트(사토미로부터 상표명 SR285 및 SR203으로 구매가능함), 3,3,5-트라이메틸사이클로헥실 (메트)아크릴레이트(사토미로부터 상표명 CD421 및 CD421A로 구매가능함), 및 에톡실화 노닐페놀 아크릴레이트(사토미로부터 상표명 SR504, CD613, 및 CD612로 구매가능함)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0054] 다른 예시적인 제2 단량체는 화학식 IV의 알킬 (메트)아크릴레이트이다.

[화학식 IV]



[0057] 화학식 IV에서, 기 R^1 은 수소 또는 메틸이다. 많은 실시 형태에서, R^1 은 수소이다. 기 R^3 은 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는

분지형 알킬이다. 이들 제2 단량체는 제2 상 내의 화학식 I의 제1 단량체와는 혼화성인 경향이 있지만 제1 상과는 불혼화성이다.

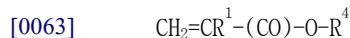
[0058] 화학식 IV의 알킬(메트)아크릴레이트의 예에는 메틸(메트)아크릴레이트, 에틸(메트)아크릴레이트, n-프로필(메트)아크릴레이트, 아이소프로필(메트)아크릴레이트, n-부틸(메트)아크릴레이트, 아이소부틸(메트)아크릴레이트, n-펜틸(메트)아크릴레이트, 2-메틸부틸(메트)아크릴레이트, n-헥실(메트)아크릴레이트, 4-메틸-2-펜틸(메트)아크릴레이트, 2-에틸헥실(메트)아크릴레이트, 2-메틸헥실(메트)아크릴레이트, n-옥틸(메트)아크릴레이트, 아이소옥틸(메트)아크릴레이트, 2-옥틸(메트)아크릴레이트, 아이소노닐(메트)아크릴레이트, 아이소아밀(메트)아크릴레이트, n-데실(메트)아크릴레이트, 아이소데실(메트)아크릴레이트, 2-프로필헵틸(메트)아크릴레이트, 아이소트라이데실(메트)아크릴레이트, 아이소스테아릴(메트)아크릴레이트, 옥타데실(메트)아크릴레이트, 2-옥틸데실(메트)아크릴레이트, 도데실(메트)아크릴레이트, 라우릴(메트)아크릴레이트, 및 헵타데카닐(메트)아크릴레이트가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0059] 일부 실시 형태에서, 단량체 조성물 내의 단량체들은 오직 화학식 II의 제1 단량체 및 화학식 III, 화학식 IV, 또는 둘 모두의 제2 단량체뿐이다. 제1 단량체 및 제2 단량체의 임의의 적합한 양이 사용될 수 있다. 단량체 조성물은 단량체 조성물 내의 단량체들의 총 중량을 기준으로 종종 10 내지 90 중량%의 제1 단량체 및 10 내지 90 중량%의 제2 단량체를 함유한다. 예를 들어, 제2 상은 단량체 조성물 내의 단량체들의 총 중량을 기준으로 20 내지 80 중량%의 제1 단량체 및 20 내지 80 중량%의 제2 단량체, 25 내지 75 중량%의 제1 단량체 및 25 내지 75 중량%의 제2 단량체, 30 내지 70 중량%의 제1 단량체 및 30 내지 70 중량%의 제2 단량체, 또는 40 내지 60 중량%의 제1 단량체 및 40 내지 60 중량%의 제2 단량체를 함유할 수 있다.

[0060] 중합체 코어 입자 내에 위치되게 될 특정 생물 활성제에 따라, 단량체 조성물 내에 적어도 하나의 친수성 제2 단량체를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 친수성 제2 단량체의 첨가는 중합체 코어 입자를 친수성 생물 활성제의 저장 및 전달에 더 적합하게 하는 경향이 있다. 친수성 제2 단량체는 이것이 제1 상과 불혼화성이 되도록 선택된다. 이들 단량체는 화학식 II의 제1 단량체와 혼화성일 수 있거나 불혼화성일 수 있다.

[0061] 일부 예시적인 친수성 제2 단량체는 화학식 V의 하이드록실-함유 단량체이다.

[화학식 V]

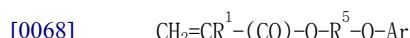


[0064] 화학식 V에서, 기 R^1 은 수소 또는 메틸이다. 많은 실시 형태에서, R^1 은 수소이다. 기 R^4 는 화학식 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (여기서, q는 1 이상의 정수임)의 기 또는 하나 이상의 하이드록실 기로 치환된 알킬이다. 알킬기는 전형적으로 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 하이드록실 기의 개수는 종종 1 내지 3의 범위이다. 변수 q는 종종 1 내지 20의 범위, 1 내지 15의 범위, 1 내지 10의 범위, 또는 1 내지 5의 범위이다. 많은 실시 형태에서, 화학식 IV의 제2 단량체는 단일 하이드록실 기를 갖는다.

[0065] 예시적인 화학식 V의 단량체는 2-하이드록시에틸(메트)아크릴레이트, 2-하이드록시프로필(메트)아크릴레이트, 3-하이드록시프로필(메트)아크릴레이트, 및 4-하이드록시부틸(메트)아크릴레이트, 2-하이드록실부틸(메트)아크릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노(메트)아크릴레이트(예를 들어, 사토미(미국 웬슬베이니아주 엑스턴 소재)로부터 상표명 CD570, CD571, 및 CD572로 구매가능한 단량체), 및 글리콜 모노(메트)아크릴레이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0066] 다른 예시적인 친수성 제2 단량체는 화학식 VI의 하이드록실-함유 단량체이다.

[화학식 VI]



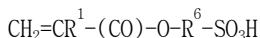
[0069] 화학식 VI에서, 기 R^1 은 수소 또는 메틸이다. 많은 실시 형태에서, R^1 은 수소이다. 기 R^5 는 적어도 하나의 하이드록실 기로 치환된 알킬렌이다. 적합한 알킬렌기는 종종 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬렌 기 R^5 는 1 내지 3개의 하이드록실 기로 치환될 수 있지만, 종종 단일 하이드록실 기로 치환된다. 기 Ar은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 기이다. 많은 실시 형태

에서, Ar 기는 페닐이다. 하나의 예시적인 화학식 VI의 단량체는 2-하이드록시-2-페녹시프로필 (메트)아크릴레이트이다.

[0070] 제2 단량체가 화학식 V 또는 화학식 VI - 이들은 하이드록실-함유 단량체를 함유함 - 를 가질 경우, 화학식 II의 제1 단량체와 조합될 수 있는 이 단량체의 양은 단량체 조성물 내의 단량체들의 총 중량을 기준으로 종종 2 중량% 이하이다. 화학식 V 또는 화학식 VI의 제2 단량체가 약 2 중량%를 초과하여 사용된다면, 생성된 중합체 입자는 감소된 다공성을 갖는 경향이 있다.

[0071] 다른 친수성 단량체가 생성된 중합체 코어 입자의 다공성을 감소시키지 않고서 화학식 V 또는 화학식 VI의 제2 단량체보다 더 큰 양으로 제2 단량체로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 VII의 설포닐-함유 단량체 또는 그의 염이 화학식 II의 제1 단량체와 함께 단량체 조성물 내에 포함될 수 있다.

[화학식 VII]



[0074] 화학식 VII에서, 기 R^1 은 수소 또는 메틸이다. 많은 실시 형태에서, R^1 은 수소이다. 기 R^6 은 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌이다. 화학식 VII의 설포닐-함유 단량체의 예에는 설포에틸 (메트)아크릴레이트 및 설포프로필 (메트)아크릴레이트가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 설포닐-함유 단량체는 일부 pH 조건 하에서 염일 수 있다. 즉, 단량체는 음전하를 가지며, 양으로 하전된 반대 이온과 회합될 수 있다. 예시적인 반대 이온은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 이온, 및 테트라알킬 암모늄 이온을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0075] 제2 단량체가 화학식 VII의 설포닐-함유 단량체인 경우, 단량체 조성물은 단량체 조성물 내의 단량체들의 총 중량을 기준으로 이 단량체를 최대 20 중량% 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 단량체 조성물 내의 단량체들은 오직 화학식 II의 제1 단량체 및 화학식 VII의 제2 단량체뿐이다. 제1 단량체 및 제2 단량체의 임의의 적합한 양이 사용될 수 있다. 단량체 조성물은 단량체 조성물 내의 단량체들의 총 중량을 기준으로 종종 80 내지 99 중량%의 화학식 II의 제1 단량체 및 1 내지 20 중량%의 화학식 VII의 제2 단량체를 함유한다. 예를 들어, 단량체 조성물은 단량체 조성물 내의 단량체들의 총 중량을 기준으로 85 내지 99 중량%의 제1 단량체 및 1 내지 15 중량%의 제2 단량체, 90 내지 99 중량%의 제1 단량체 및 1 내지 10 중량%의 제2 단량체, 및 95 내지 99 중량%의 제1 단량체 및 1 내지 5 중량%의 제2 단량체를 함유할 수 있다.

[0076] 다른 실시 형태에서, 단량체 조성물은 화학식 II의 제1 단량체 및 2개의 제2 단량체를 포함하는데, 이들 제2 단량체는 설포닐-함유 단량체, 예컨대 화학식 VII의 것들, 및 하이드록실-함유 단량체, 예컨대 화학식 V 또는 화학식 VI의 것들이다. 하이드록실-함유 단량체가 설포닐-함유 단량체와 조합되는 경우, 더 많은 양의 하이드록실-함유 단량체가 생성된 중합체 입자의 다공성을 사실상 감소시키지 않고서 단량체 조성물에 첨가될 수 있다. 즉, 하이드록실-함유 단량체의 양은 단량체 조성물 내의 단량체들의 중량을 기준으로 2 중량% 초과일 수 있다. 그러한 단량체 조성물은 종종 80 내지 99 중량%의 화학식 II의 제1 단량체 및 1 내지 20 중량%의 제2 단량체를 함유하며, 여기서 제2 단량체는 설포닐-함유 단량체와 하이드록실-함유 단량체의 혼합물이다. 제2 단량체의 최대 50 중량%, 최대 40 중량%, 최대 20 중량%, 또는 최대 10 중량%가 하이드록실-함유 단량체일 수 있다.

[0077] 또 다른 실시 형태에서, 단량체 조성물은 화학식 II의 제1 단량체 및 2개의 제2 단량체를 포함하는데, 이들 제2 단량체는 설포닐-함유 단량체, 예컨대 화학식 VII의 것들, 및 화학식 III의 단량체이다. 그러한 단량체 조성물은 종종 1 내지 20 중량%의 화학식 VII의 단량체 및 80 내지 99 중량%의 화학식 II의 단량체와 화학식 III의 단량체의 혼합물을 함유한다. 예를 들어, 단량체 조성물은 1 내지 10 중량%의 화학식 VII의 단량체 및 90 내지 99 중량%의 화학식 II의 단량체와 화학식 III의 단량체의 혼합물을 함유할 수 있거나, 또는 1 내지 5 중량%의 화학식 VII의 단량체 및 95 내지 99 중량%의 화학식 II의 단량체와 화학식 III의 단량체의 혼합물을 함유할 수 있다. 이들 조성물은 그들이 소수성 또는 친수성 생물 활성제를 로딩하는 데 사용될 수 있기 때문에 유리할 수 있다.

[0078] 일부 더 구체적인 예에서, 단량체 조성물은 1 내지 20 중량%의 화학식 VII의 단량체, 1 내지 98 중량%의 화학식 II의 단량체, 및 1 내지 98 중량%의 화학식 III의 단량체를 함유할 수 있다. 다른 예에서, 단량체 조성물은 1 내지 20 중량%의 화학식 VII의 단량체, 5 내지 95 중량%의 화학식 II의 단량체, 및 5 내지 95 중량%의 화학식 III의 단량체를 함유할 수 있다. 다른 예에서, 단량체 조성물은 1 내지 10 중량%의 화학식 VII의 단량체, 20 내지 80 중량%의 화학식 II의 단량체, 및 20 내지 80 중량%의 화학식 III의 단량체를 함유한다. 또 다른 예에

서, 단량체 조성물은 1 내지 10 중량%의 화학식 VII의 단량체, 30 내지 70 중량%의 화학식 II의 단량체, 및 30 내지 70 중량%의 화학식 III의 단량체를 함유한다. 또 다른 예에서, 단량체 조성물은 1 내지 10 중량%의 화학식 VII의 단량체, 40 내지 60 중량%의 화학식 II의 단량체, 및 40 내지 60 중량%의 화학식 III의 단량체를 함유한다.

[0079] 화학식 VII, 화학식 II, 및 화학식 III을 함유하는 이들 단량체 조성물에서, 화학식 VII의 단량체의 양은 다공성 중합체 코어 입자의 평균 크기를 제어하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 약 5 중량%의 화학식 VII의 단량체가 단량체 조성물 내에 포함되는 경우, 생성된 다공성 중합체 코어 입자는 평균 직경이 대략 10 마이크로미터이다. 약 1 중량%의 화학식 VII의 단량체가 단량체 조성물 내에 포함되는 경우, 생성된 다공성 중합체 코어 입자는 평균 직경이 대략 3 마이크로미터이다.

[0080] 또 다른 예시적인 제2 단량체는 카르복실산 기(-COOH) 또는 그의 염을 갖는 카르복실-함유 단량체이다. 이들 카르복실-함유 단량체의 예에는 (메트)아크릴산 및 카르복시알킬 (메트)아크릴레이트, 예컨대 2-카르복시에틸 (메트)아크릴레이트, 3-카르복시프로필 (메트)아크릴레이트 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 카르복실-함유 단량체는 일부 pH 조건 하에서 염일 수 있다. 즉, 이들 단량체는 음전하를 가지며, 양으로 하전된 반대 이온과 회합될 수 있다. 예시적인 반대 이온은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 이온, 및 테트라알킬 암모늄 이온을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0081] 또 다른 제2 단량체는 4차 암모늄 염, 예컨대 이를테면 (메트)아크릴아미도알킬트라이메틸암모늄 염(예를 들어, 3-메타크릴아미도프로필트라이메틸암모늄 클로라이드 및 3-아크릴아미도프로필트라이메틸암모늄 클로라이드) 및 (메트)아크릴옥시알킬트라이메틸암모늄 염(예를 들어, 2-아크릴옥시에틸트라이메틸암모늄 클로라이드, 2-메타크릴옥시에틸트라이메틸암모늄 클로라이드, 3-메타크릴옥시-2-하이드록시프로필트라이메틸암모늄 클로라이드, 3-아크릴옥시-2-하이드록시프로필트라이메틸암모늄 클로라이드, 및 2-아크릴옥시에틸트라이메틸암모늄 메틸 설피이트)이다.

[0082] 화학식 II의 제1 단량체에 더하여, 또는 화학식 II의 제1 단량체와 전술된 제2 단량체들 중 하나 이상의 혼합물에 더하여, 단량체 조성물은 선택적으로 적어도 2개의 중합성 기를 갖는 제3 단량체를 함유할 수 있다. 중합성 기들은 전형적으로 (메트)아크릴로일 기이다. 많은 실시 형태에서, 제3 단량체는 2개 또는 3개의 (메트)아크릴로일 기를 갖는다. 제3 단량체는 전형적으로 제1 상파는 불혼화성이고, 화학식 II의 제1 단량체와는 혼화성일 수 있거나 불혼화성일 수 있다.

[0083] 일부 제3 단량체는 하이드록실 기를 갖는다. 그러한 단량체들은 화학식 II의 제1 단량체와 같은 가교결합제로서 기능할 수 있지만, 중합체 입자에 증가된 친수성 특징을 제공할 수 있다. 이는 친수성 활성제의 저장 및 전달에 바람직 할 수 있다. 예시적인 하이드록실-함유 제3 단량체는 글리세롤 디(메트)아크릴레이트이다.

[0084] 일부 제3 단량체는 적어도 3개의 중합성 기를 갖도록 선택된다. 그러한 제3 단량체들은 생성된 중합체 입자에 더 많은 강성을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 제3 단량체의 첨가는 활성제에 노출될 때 또는 수분에 노출될 때 중합체 입자의 팽윤을 최소화하는 경향이 있다. 적합한 제3 단량체는 에톡실화 트라이메틸올프로판 트라이(메트)아크릴레이트, 예컨대 에톡실화 (15) 트라이메틸올프로판 트라이아크릴레이트(사토미로부터 상표명 SR9035로 구매가능함) 및 에톡실화 (20) 트라이메틸올프로판 트라이아크릴레이트(사토미로부터 상표명 SR415로 구매가능함); 프로폭실화 트라이메틸올프로판 트라이(메트)아크릴레이트, 예컨대 프로폭실화 (3) 트라이메틸올프로판 트라이아크릴레이트(사토미로부터 상표명 SR492로 구매가능함) 및 프로폭실화 (6) 트라이메틸올프로판 트라이아크릴레이트(사토미로부터 상표명 CD501로 구매가능함); 트리스(2-하이드록시에틸) 아이소시아누레이트 트라이(메트)아크릴레이트, 예컨대 트리스(2-하이드록시에틸) 아이소시아누레이트 트라이아크릴레이트(사토미로부터 상표명 SR368 및 SR368D로 구매가능함); 및 프로폭실화 글리세릴 트라이(메트)아크릴레이트, 예컨대 프로폭실화 (3) 글리세롤 트라이아크릴레이트(사토미로부터 상표명 SR9020 및 SR9020HP로 구매가능함)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0085] 제3 단량체가 단량체 조성물에 존재하는 경우, 임의의 적합한 양이 사용될 수 있다. 제3 단량체는 단량체 조성물 내의 단량체들의 총 중량을 기준으로 종종 최대 20 중량%의 양으로 사용된다. 일부 실시 형태에서, 제3 단량체의 양은 최대 15 중량%, 최대 10 중량%, 또는 최대 5 중량%이다.

[0086] 단량체 조성물은 단량체 조성물 내의 단량체들의 총 중량을 기준으로 종종 10 내지 100%의 제1 단량체, 0 내지 90 중량%의 제2 단량체, 및 0 내지 20 중량%의 제3 단량체를 함유한다. 예를 들어, 단량체 조성물은 10 내지 90 중량%의 제1 단량체, 10 내지 90 중량%의 제2 단량체, 및 0 내지 20 중량%의 제3 단량체를 함유할 수 있다.

단량체 조성물은 단량체 조성물의 단량체들의 총 중량을 기준으로 10 내지 89 중량%의 제1 단량체, 10 내지 89 중량%의 제2 단량체, 및 1 내지 20 중량%의 제3 단량체를 함유할 수 있다.

[0087] 단량체 조성물에 더하여, 제2 상은 폴리(프로필렌 글리콜)을 함유하는데, 이는 포로겐으로서 기능한다. 폴리(프로필렌 글리콜)은 제2 상 내의 단량체 조성물에는 가용성이지만 제1 상 내에는 분산성이다. 달리 말하면, 폴리(프로필렌 글리콜)은 제2 상과는 완전히 혼화성이고, 제1 상과는 부분 혼화성이다. 폴리(프로필렌 글리콜)은 단량체 조성물의 중합 후에 제거되어 중합체 코어 입자 내에 기공(예를 들어, 공극 부피 또는 자유 부피)을 제공한다. 폴리(프로필렌 글리콜)은 어떠한 중합성 기도 갖지 않으며(즉, 이는 단량체가 아니며), 일반적으로, 제2 상 내에 형성되는 중합체 코어 입자에 공유결합적으로 부착되지 않는다. 폴리(프로필렌 글리콜) 중 일부는 중합 생성물 내에 혼입될 수 있는 것으로 여겨진다. 혼입된 폴리(프로필렌 글리콜)의 제거는 중공 중합체 코어 입자의 형성을 가져올 수 있다. 폴리(프로필렌 글리콜) 중 일부는 중합 생성물이 제2 상 내에 형성됨에 따라 제1 상과 제2 상 사이의 계면 상에 위치될 수 있는 것으로 추가로 여겨진다. 형성 중인 중합 생성물의 표면에서의 폴리(프로필렌 글리콜)의 존재는 표면 다공성을 갖는 중합체 입자의 형성을 가져올 수 있다. 표면 다공성은 도 1a, 도 1b, 및 도 1c에서와 같은 중합체 입자의 전자 현미경 사진으로부터 관찰될 수 있다.

[0088] 임의의 적합한 분자량의 폴리(프로필렌 글리콜)이 포로겐으로서 사용될 수 있다. 분자량은 중합체 코어 입자 내에 형성되는 기공의 크기에 영향을 줄 수 있다. 즉, 기공 크기는 폴리(프로필렌 글리콜)의 분자량에 따라 증가되는 경향이 있다. 중량 평균 분자량은 종종 500 g/mol 이상, 800 g/mol 이상, 또는 1000 g/mol 이상이다. 폴리(프로필렌 글리콜)의 중량 평균 분자량은 최대 10,000 g/mol 또는 그 이상일 수 있다. 사용 용이성을 위하여, 실온에서 액체인 폴리(프로필렌 글리콜)이 종종 선택된다. 중량 평균 분자량이 최대 약 4000 g/mol 또는 5000 g/mol인 폴리(프로필렌 글리콜)이 실온에서 액체인 경향이 있다. 실온에서 액체가 아닌 폴리(프로필렌 글리콜)은 그것이 초기에 적합한 유기 용매, 예컨대 알코올(예를 들어, 에탄올, n-프로판올, 또는 아이소프로판올) 중에 용해된다면 사용될 수 있다. 폴리(프로필렌 글리콜)의 중량 평균 분자량은 종종 500 내지 10,000 g/mol의 범위, 1000 내지 10,000 g/mol의 범위, 1000 내지 8000 g/mol의 범위, 1000 내지 5000 g/mol의 범위, 1000 내지 4000 g/mol의 범위이다.

[0089] 제2 상은 최대 50 중량%의 폴리(프로필렌 글리콜)을 함유할 수 있다. 더 많은 양의 폴리(프로필렌 글리콜)이 사용된다면, 제2 상 내에 포함되는 단량체 조성물의 양이, 균일하게 형상화된 중합체 코어 입자를 형성하기에 불충분할 수 있다. 많은 실시 형태에서, 제2 상은 제2 상의 총 중량을 기준으로 최대 45 중량%, 최대 40 중량%, 최대 35 중량%, 최대 30 중량%, 또는 최대 25 중량%의 폴리(프로필렌 글리콜)을 함유할 수 있다. 제2 상은 전형적으로 적어도 5 중량%의 폴리(프로필렌 글리콜)을 함유한다. 더 적은 양의 폴리(프로필렌 글리콜)이 사용된다면, 생성된 중합체 입자의 다공성이 불충분할 수 있다. 즉, 중합체 코어 입자의 공극 부피가 유효량의 생물 활성제를 로딩 및 전달하기에 불충분할 수 있다. 제2 상은 전형적으로 적어도 10 중량%, 적어도 15 중량%, 또는 적어도 20 중량%의 폴리(프로필렌 글리콜)을 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 상은 제2 상의 총 중량을 기준으로 5 내지 50 중량%, 10 내지 50 중량%, 10 내지 40 중량%, 10 내지 30 중량%, 20 내지 50 중량%, 20 내지 40 중량%, 또는 25 내지 35 중량%의 폴리(프로필렌 글리콜)을 함유한다.

[0090] 일부 실시 형태에서, 제2 상은 제2 상의 총 중량을 기준으로 50 내지 90 중량%의 단량체 조성물 및 10 내지 50 중량%의 폴리(프로필렌 글리콜), 60 내지 90 중량%의 단량체 조성물 및 10 내지 40 중량%의 폴리(프로필렌 글리콜), 50 내지 80 중량%의 단량체 조성물 및 20 내지 50 중량%의 폴리(프로필렌 글리콜), 또는 60 내지 80 중량%의 단량체 조성물 및 20 내지 40 중량%의 폴리(프로필렌 글리콜)을 함유한다.

[0091] 단량체 조성물 및 폴리(프로필렌 글리콜)에 더하여, 제2 상은 종종 단량체 조성물의 자유 라디칼 중합을 위한 개시제를 함유한다. 당업계에 알려진 임의의 적합한 개시제가 사용될 수 있다. 개시제는 열 개시제, 광개시제, 또는 둘 모두일 수 있다. 사용되는 구체적인 개시제는 종종 제2 상에서의 그의 용해도에 기초하여 선택된다. 개시제는 단량체 조성물 내의 단량체들의 중량을 기준으로 종종 0.1 내지 5 중량%, 0.1 내지 3 중량%, 0.1 내지 2 중량%, 또는 0.1 내지 1 중량%의 농도로 사용된다.

[0092] 열 개시제가 반응 혼합물에 첨가되는 경우, 중합체 입자는 실온(즉, 섭씨 20 내지 25도)에서 또는 승온에서 형성될 수 있다. 종종, 중합에 필요한 온도는 사용되는 특정 열 개시제에 따라 좌우된다. 열 개시제의 예에는 유기 과산화물 및 아조 화합물이 포함된다.

[0093] 광개시제가 반응 혼합물에 첨가되는 경우, 중합체 입자는 화학 방사선의 적용에 의해 형성될 수 있다. 적합한 화학 방사선은 적외선 영역, 가시선 영역, 자외선 영역 또는 이들의 조합에서의 전자기 방사선을 포함한다.

- [0094] 자외선 영역에서 적합한 광개시제의 예에는 벤조인, 벤조인 알킬 에테르(예를 들어, 벤조인 메틸 에테르 및 치환된 벤조인 알킬 에테르, 예컨대 아니소인 메틸 에테르), 폐논(예를 들어, 치환된 아세토페논, 예컨대 2,2-다이메톡시-2-페닐아세토페논 및 치환된 알파-케톨, 예컨대 2-메틸-2-하이드록시프로피오페논), 포스핀 옥사이드, 중합체 광개시제 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0095] 구매 가능한 광개시제는 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온(예를 들어, 상표명 다로쿠르(DAROCUR) 1173으로 시바 스페셜티 케미칼즈(Ciba Specialty Chemicals)로부터 구매가능함), 2,4,6-트라이메틸벤조일-다이페닐-포스핀 옥사이드와 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온의 혼합물(예를 들어, 상표명 다로쿠르 4265로 시바 스페셜티 케미칼즈로부터 구매가능함), 2,2-다이메톡시-1,2-다이페닐에탄-1-온(예를 들어, 상표명 이르가큐어 (IRGACURE) 651로 시바 스페셜티 케미칼즈로부터 구매가능함), 비스(2,6-다이메톡시벤조일)-2,4,4-트라이메틸-펜틸포스핀 옥사이드와 1-하이드록시-사이클로헥실-페닐-케톤의 혼합물(예를 들어, 상표명 이르가큐어 1800으로 시바 스페셜티 케미칼즈로부터 구매가능함), 비스(2,6-다이메톡시벤조일)-2,4,4-트라이메틸-펜틸포스핀 옥사이드의 혼합물(예를 들어, 상표명 이르가큐어 1700으로 시바 스페셜티 케미칼즈로부터 구매가능함), 2-메틸-1[4-(메틸티오)페닐]-2-모르폴리노프로판-1-온(예를 들어, 상표명 이르가큐어 907로 시바 스페셜티 케미칼즈로부터 구매가능함), 1-하이드록시-사이클로헥실-페닐-케톤(예를 들어, 상표명 이르가큐어 184로 시바 스페셜티 케미칼즈로부터 구매가능함), 2-벤질-2-(다이메틸아미노)-1-[4-(4-모르폴리닐)페닐]-1-부타논(예를 들어, 상표명 이르가큐어 369로 시바 스페셜티 케미칼즈로부터 구매가능함), 비스(2,4,6-트라이메틸벤조일)-페닐포스핀 옥사이드(예를 들어, 상표명 이르가큐어 819로 시바 스페셜티 케미칼즈로부터 구매가능함), 에틸 2,4,6-트라이메틸벤조일다이페닐 포스피네이트(예를 들어, 미국 노스캐롤라이나주 샬롯 소재의 바스프로부터 상표명 루시린 TPO-L로 구매가능함), 및 2,4,6-트라이메틸벤조일다이페닐포스핀 옥사이드(예를 들어, 미국 노스캐롤라이나주 샬롯 소재의 바스프로부터 상표명 루시린 TPO로 구매가능함)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0096] 반응 혼합물은 종종 적어도 5 중량%의 제2 상(분산상) 및 최대 95 중량%의 제1 상(연속상)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 반응 혼합물은 5 내지 40 중량%의 제2 상 및 60 내지 95 중량%의 제1 상, 5 내지 30 중량%의 제2 상 및 70 내지 95 중량%의 제1 상, 10 내지 30 중량%의 제2 상 및 70 내지 90 중량%의 제1 상, 또는 5 내지 20 중량%의 제2 상 및 80 내지 95 중량%의 제1 상을 함유한다. 중량%는 반응 혼합물의 총 중량을 기준으로 한다.
- [0097] 중합체 코어 입자를 제조하기 위하여, 제2 상의 소적이 제1 상 내에 형성된다. 제2 상의 성분들은 제1 상에 대한 첨가 전에 종종 함께 혼합된다. 예를 들어, 단량체 조성물, 개시제, 및 폴리(프로필렌 글리콜)은 함께 블렌딩될 수 있으며, 이어서 제2 상인 이 블렌딩된 조성물이 제1 상에 첨가될 수 있다. 생성된 반응 혼합물은 종종 고전단 하에서 혼합되어서 마이크로-애밀젼을 형성한다. 분산된 제2 상 소적의 크기는 전단량, 혼합 속도, 및 조성에 의해 제어될 수 있다. 소적의 크기는 혼합물의 샘플을 중합 전에 광학 현미경 하에 놓음으로써 결정될 수 있다. 임의의 원하는 소적 크기가 사용될 수 있기는 하지만, 평균 소적 직경은 종종 200 마이크로미터 미만, 100 마이크로미터 미만, 50 마이크로미터 미만, 25 마이크로미터 미만, 10 마이크로미터 미만, 또는 5 마이크로미터 미만이다. 예를 들어, 평균 소적 직경은 1 내지 200 마이크로미터, 1 내지 100 마이크로미터, 5 내지 100 마이크로미터, 5 내지 50 마이크로미터, 5 내지 25 마이크로미터, 또는 5 내지 10 마이크로미터의 범위일 수 있다.
- [0098] 광개시제가 사용되는 경우, 반응 혼합물은 종종 원하는 화학 방사선에 의해 침투될 수 있는 두께로 비반응성 표면 상에 펼쳐진다. 반응 혼합물은 소적들이 합체되게 하지 않는 방법을 사용하여 펼쳐진다. 예를 들어, 반응 혼합물은 압출 방법을 사용하여 형성될 수 있다. 종종, 화학 방사선은 전자기 스펙트럼의 자외선 영역 내에 있다. 자외 방사선이 반응 혼합물 층의 상부 표면으로부터만 적용되는 경우, 층의 두께는 최대 약 10 밀리미터일 수 있다. 반응 혼합물 층이 상부 표면 및 하부 표면 둘 모두로부터 자외 방사선에 노출되는 경우, 두께는 더 클 수 있으며, 예컨대 최대 약 20 밀리미터일 수 있다. 반응 혼합물은, 단량체 조성물을 반응시켜 중합체 입자를 형성하기에 충분한 시간 동안 화학 방사선에 노출시킨다. 반응 혼합물 층은 종종 화학 방사선원의 강도 및 반응 혼합물 층의 두께에 따라 5분 이내, 10분 이내, 20분 이내, 30분 이내, 45분 이내, 또는 1시간 이내에 중합된다.
- [0099] 열 개시제가 사용되는 경우, 반응 혼합물을 계속 혼합하면서 소적들을 중합할 수 있다. 대안적으로, 반응 혼합물은 임의의 원하는 두께로 비반응성 표면 상에 펼쳐질 수 있다. 반응 혼합물 층은 상부 표면으로부터, 하부 표면으로부터, 또는 둘 모두로부터 가열되어 중합체 코어 입자를 형성할 수 있다. 두께는 종종 화학 방사선, 예컨대 자외 방사선을 사용할 때의 그러한 사용 두께와 비견되도록 선택된다.

- [0100] 많은 실시 형태에서, 광개시제가 열 개시제에 비하여 바람직한데, 그 이유는 더 낮은 온도가 중합에 사용될 수 있기 때문이다. 즉, 화학 방사선, 예컨대 자외 방사선의 사용은 열 개시제의 경우에 필요한 사용 온도에 민감할 수 있는 반응 혼합물의 다양한 성분들의 분해를 최소화하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 전형적으로 열 개시제의 사용과 관련된 온도는 제1 상과 분산된 제2 상 사이에서의 반응 혼합물의 다양한 성분들의 용해도를 바람직하지 않게 변경시킬 수 있다.
- [0101] 중합 반응 동안, 단량체 조성물은 제1 상에 혼탁된 분산된 제2 상 내에서 반응한다. 중합이 진행됨에 따라, 제2 상 내에 포함된 폴리(프로필렌 글리콜)은 중합 생성물 내에 부분적으로 혼입되게 된다. 폴리(프로필렌 글리콜)의 일부 부분이 사슬 이동 반응을 통해 중합체 생성물에 공유결합적으로 부착될 수 있는 것이 가능하기는 하지만, 바람직하게는 폴리(프로필렌 글리콜)은 중합체 생성물에 결합되지 않는다. 중합 생성물은 입자 형태이다. 일부 실시 형태에서, 입자는 비교적 균일한 크기 및 형상을 갖는 중합체 비드이다.
- [0102] 중합 생성물(즉, 혼입된 폴리(프로필렌 글리콜)을 함유하는 중합체 입자)의 형성 후에, 중합 생성물은 제1 상으로부터 분리될 수 있다. 임의의 적합한 분리 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 물을 종종 첨가하여 제1 상의 절도를 낮춘다. 중합 생성물의 입자는 경사분리(decantation), 여과, 또는 원심분리에 의해 분리될 수 있다. 중합 생성물의 입자는 물 중에 이를 혼탁시키고 재차 경사분리, 여과, 원심분리, 또는 건조에 의해 이를 수집함으로써 추가로 세척될 수 있다.
- [0103] 이어서, 중합 생성물의 입자에 하나 이상의 세척 단계를 거쳐서 폴리(프로필렌 글리콜) 포로겐을 제거할 수 있다. 폴리(프로필렌 글리콜)을 제거하기에 적합한 용매는, 예를 들어 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 톨루엔, 및 알코올, 예컨대 에탄올, n-프로판올, 또는 아이소프로판올을 포함한다. 달리 말하면, 혼입된 폴리(프로필렌 글리콜)은 용매 추출 방법을 사용하여 중합 생성물로부터 제거된다. 이전에 폴리(프로필렌 글리콜)이 있던 곳에서 기공이 생성된다.
- [0104] 많은 실시 형태에서, 생성된 다공성 중합체 코어 입자(폴리(프로필렌 글리콜) 포로겐의 제거 후의 중합 생성물)는 평균 직경이 200 마이크로미터 미만, 100 마이크로미터 미만, 50 마이크로미터 미만, 25 마이크로미터 미만, 10 마이크로미터 미만, 또는 5 마이크로미터 미만이다. 예를 들어, 다공성 중합체 코어 입자는 평균 직경이 1 내지 200 마이크로미터, 1 내지 100 마이크로미터, 5 내지 100 마이크로미터, 5 내지 50 마이크로미터, 5 내지 25 마이크로미터, 또는 5 내지 10 마이크로미터의 범위일 수 있다.
- [0105] 중합체 코어 입자는 통상 도 1a, 도 1b 및 도 1c에서 보여지는 바와 같이 입자의 표면에 걸쳐 분포된 다수의 기공을 갖는다. 입자의 직경 및 기공의 치수에 기초하여, 중합체 코어 입자는 마이크로-입자(평균 직경이 전형적으로 1 내지 200 마이크로미터의 범위, 1 내지 100 마이크로미터의 범위, 또는 1 내지 50 마이크로미터의 범위임) 및 나노-다공성(기공이 나노미터 범위의 치수를 가지며, 예컨대 1 내지 200 나노미터의 범위, 10 내지 200 나노미터의 범위, 20 내지 200 나노미터의 범위, 또는 50 내지 200 나노미터의 범위임)인 것으로 기재될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 중합체 코어 입자는 입자의 표면에 걸쳐 분포된 다수의 기공을 갖는 것에 더하여 중공이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "중공"은 중합체가 아닌 내부 영역(공동(cavity) 또는 코어)을 둘러싸는 중합체 외부를 갖는 중합체 입자를 지칭한다.
- [0106] 다공성 중합체 코어 입자 또는 중공 및 다공성 중합체 코어 입자는 생물 활성제의 저장 및 전달에 매우 적합하다. 즉, 소정 실시 형태에서, 다공성 중합체 코어 입자는 생물 활성제를 추가로 포함한다. 특히, 단량체 조성물 내의 단량체들 전부가 소수성인 경우, 중합체 코어 입자는 소수성(즉, 소수성 중합체 코어 입자)인 경향이 있으며, 소수성 생물 활성제를 수용할(예를 들어, 이로 로딩될) 수 있다. 그러나, 단량체 조성물 내의 단량체들 중 일부가 친수성인 경우, 중합체 코어 입자는 친수성 생물 활성제를 수용하기에 충분한 친수성 특징(즉, 친수성 중합체 코어 입자)을 갖는 경향이 있다. 또한, 단량체 조성물이 소수성 단량체 및 친수성 단량체 둘 모두의 혼합물을 포함하는 경우, 중합체 코어 입자는 소수성 생물 활성제 및 친수성 생물 활성제 둘 모두를 수용하기에 충분한 소수성 및 친수성 특징을 갖는 경향이 있다. 일부 실시 형태에서, 소수성 특징 및 친수성 특징 둘 모두를 갖는 중합체 코어 입자가 바람직할 수 있다.
- [0107] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "생물 활성제"는 생물계, 예컨대 이를테면 세균 또는 다른 미생물, 식물, 어류, 곤충, 또는 포유류에 대해 어떠한 알려진 영향을 갖는 화합물을 지칭한다. 생물 활성제는 생물계에 영향을 미칠, 예컨대 생물계의 대사에 영향을 미칠 목적으로 첨가된다. 생물 활성제의 예에는 약제, 제초제, 살균제, 항미생물제, 소독제 및 방부제, 국소 마취제, 수렴제, 항진균제(즉, 살진균제), 항세균제, 성장 인자, 헥스트 추출물, 산화방지제, 스테로이드 또는 다른 항염증제, 창상 치유를 촉진하는 화합물, 혈관확장제, 각질제거제, 효소, 단백질, 탄수화물, 은염(silver salit) 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 또 다른

른 생물 활성제는 인공 태닝제, 태닝 촉진제, 피부 진정제(skin smoothing agent), 피부 탄력증진제(skin tightening agent), 주름방지제, 피부 수복제, 항소양제, 모발 성장제, 여드름 방지제, 제모제, 티눈 제거제, 굳은살 제거제, 무사마귀 제거제, 선스크린제, 기피제, 방취제 및 발한억제제, 염모제 또는 탈색제, 및 항비듬제를 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 다른 적합한 생물 활성제가 사용될 수 있다. 일부 특정 실시 형태에서, 생물 활성제는 농약, 예컨대 이를테면 제초제, 살균충제, 및 살진균제이다.

[0108] 일단 포로겐이 제거되었으면 다공성 중합체 코어 입자 내에 생물 활성제를 위치시키기(즉, 로딩하기) 위해 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 생물 활성제는 전형적으로, 중합체 코어 입자 주위에 코팅 중합체 층을 형성하기 전에 중합체 코어 입자 내에 위치된다. 일부 실시 형태에서, 생물 활성제는 액체이고, 생물 활성제를 로딩하기 위해(예를 들어, 생물 활성제를 중합체 코어 입자 내에 위치시키기 위해) 중합체 코어 입자는 액체와 혼합된다. 다른 실시 형태에서, 생물 활성제는 적합한 유기 용매 또는 물 중에 용해될 수 있으며, 중합체 코어 입자는 생성된 용액에 노출된다. 사용되는 임의의 유기 용매는 전형적으로 그것이 중합체 코어 입자를 용해시키지 않도록 선택된다. 유기 용매 또는 물이 사용되는 경우, 유기 용매 또는 물의 적어도 일부가 생물 활성제에 더하여 중합체 코어 입자 내에 로딩될 수 있다.

[0109] 생물 활성제가 유기 용매 또는 물 중에 용해되는 경우, 농도는 전형적으로, 적합한 양의 생물 활성제를 중합체 코어 입자 내에 로딩하는 데 필요한 시간을 가능한 한 많이 단축시키도록 선택된다. 로딩되는 생물 활성제의 양 및 로딩하는 데(즉, 중합체 코어 입자 내에 위치시키는 데) 필요한 시간은 종종, 예를 들어 중합체 코어 입자를 형성하는 데 사용되는 단량체들의 조성, 중합체 코어 입자의 강성(예를 들어, 가교결합량), 및 생물 활성제와 중합체 코어 입자의 상용성에 좌우된다. 로딩 시간은 종종 24시간 미만, 18시간 미만, 12시간 미만, 8시간 미만, 4시간 미만, 2시간 미만, 1시간 미만, 30분 미만, 15분 미만, 또는 5분 미만이다. 로딩 후에, 입자는 전형적으로 생물 활성제를 함유하는 용액으로부터 경사분리, 여과, 원심분리, 또는 전조에 의해 분리된다.

[0110] 로딩되는 생물 활성제의 부피는, 최대로 했을 때, 중합체 코어 입자를 형성하기 위해 사용된 중합 생물로부터 제거된 폴리(프로필렌 글리콜)의 부피까지일 수 있다. 즉, 생물 활성제는 폴리(프로필렌 글리콜)의 제거 후에 남겨진 공극을 충전시킬 수 있다. 많은 실시 형태에서, 로딩된 생물 활성제의 양은 로딩 후의 중합체 코어 입자(즉, 중합체 코어 입자 + 로딩된 생물 활성제)의 총 중량을 기준으로 최대 50 중량%일 수 있다. 로딩된 일부 예시적인 로딩된 중합체 코어 입자에서, 생물 활성제의 양은 최대 40 중량%, 최대 30 중량%, 25 중량%, 최대 20 중량%, 최대 15 중량%, 최대 10 중량%, 또는 최대 5 중량%일 수 있다. 생물 활성제의 양은 전형적으로 적어도 0.1 중량%, 적어도 0.2 중량%, 적어도 0.5 중량%, 적어도 1 중량%, 적어도 5 중량%, 또는 적어도 10 중량%이다. 일부 로딩된 중합체 코어 입자는 0.1 내지 50 중량%, 0.5 내지 50 중량%, 1 내지 50 중량%, 5 내지 50 중량%, 1 내지 40 중량%, 5 내지 40 중량%, 10 내지 40 중량%, 또는 20 내지 40 중량%의 생물 활성제를 함유한다. 다공성 중합체 코어 입자들은 고도로 가교결합되는 경향이 있기 때문에, 이들은 생물 활성제의 로딩 후에도 거의 팽윤되지 않는 경향이 있다. 즉, 다공성 중합체 코어 입자의 평균 크기는 생물 활성제의 로딩 전과 후에 비슷하다.

[0111] 로딩된 중합체 코어 입자로부터 방출되기 위하여, 생물 활성제는 전형적으로 중합체 코어 입자 주위에 위치된 코팅 층을 통해 확산된다. 확산은, 예를 들어, 코팅 층의 중합체 매트릭스 내의 개구(opening)를 통해, 코팅 층 내의 결함을 통해, 또는 임의의 다른 메커니즘에 의해 일어날 수 있다. 코팅 층의 두께 및 조성뿐만 아니라 중합체 복합 입자를 둘러싸는 환경도 다공성 중합체 코어로부터 코팅 층을 통한 생물 활성제의 물질의 확산 속도에 영향을 줄 수 있다.

[0112] 환경 및 다른 인자에 따라, 방출은 즉시 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있다. 즉, 생물 활성제의 방출의 개시는 즉시 또는 소정의 시간 후에 시작될 수 있다. 그러나, 일단 방출이 시작되면, 방출되는 생물 활성제의 양은 통상 초기에 가장 크고, 그리고 나서 시간 경과에 따라 감소된다. 그러한 방출 프로파일은 로딩된 다공성 중합체 코어 입자의 외부 가장자리에 생물 활성제가 더 집중되어 있는 경우에 일어날 수 있다. 그러한 방출 프로파일은 또한 생물 활성제가 코어 중합체 입자 전체에 걸쳐 균일하게 분포되는 경우에 일어날 수 있는데, 그 이유는 중합체 코어 입자의 내부 영역으로부터 확산되는 데 추가 시간이 필요하기 때문이다.

[0113] 대부분의 경우에 로딩된 중합체 코어 입자인 중합체 코어 입자 주위의 코팅 층은 열가소성 중합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 다공성 중합체 코어 입자로부터 코팅 층을 통한 생물 활성제의 방출을 가능하게 하는 임의의 적합한 열가소성 중합체 및/또는 왁스가 사용될 수 있다. 열가소성 중합체 재료 및/또는 왁스는 전형적으로 물, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중에 가용성 또는 분산성이 되도록 선택된다. 열가소성 중합체 재료 또는 왁스 어느 것도 점착성이 아니다(즉, 유리 전이 온도가 전형적으로 20°C 이상이다). 열가소성 중합체

체는 전형적으로 고무질이고 취성이 아니도록 선택된다. 열가소성 중합체는 전형적으로 선형 중합체이고, 가교 결합되지 않거나 또는 그것이 여전히 물, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중에 용해되거나 분산될 수 있도록 하는 그러한 적은 양으로 가교결합된다.

[0114] 코팅 층은 열가소성 중합체 및/또는 왁스를 함유하는 코팅 용액으로부터의 침착에 의해 형성될 수 있다. 즉, 열가소성 중합체 및/또는 왁스는 적합한 액체 매체 중에 용해된다. 생물 활성제가 비극성 화합물(예를 들어, 소수성 화합물)인 경우, 코팅 층을 형성하는 데 사용되는 코팅 용액을 제조하기 위하여 극성 액체, 예컨대 물, 극성 유기 용매, 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이 종종 바람직하며; 열가소성 중합체 및/또는 왁스는 극성 액체 중에 가용성이 되도록 선택된다. 대조적으로, 생물 활성제가 극성 화합물(예를 들어, 친수성 화합물)인 경우, 코팅 용액을 제조하기 위하여 비극성 액체, 예컨대 비극성 유기 용매를 사용하는 것이 종종 바람직하며; 열가소성 중합체는 비극성 유기 용매 중에 가용성이 되도록 선택될 수 있다.

[0115] 대안적으로, 코팅 층은 열가소성 중합체 및/또는 왁스를 함유하는 코팅 분산물로부터의 침착에 의해 형성될 수 있다. 많은 실시 형태에서, 열가소성 중합체 및/또는 왁스는 물 중에 분산된다. 그러한 수계 분산물은 극성 또는 비극성 생물 활성제와 함께 사용될 수 있다. 즉, 분산물이 충분히 높은 중량% 고형물 함량(예를 들어, 10 중량% 초과, 20 중량% 초과, 또는 25 중량% 초과, 또는 30 중량% 초과)을 갖는 경우, 다공성 코어 입자로부터의 생물 활성제의 추출은 생물 활성제의 극성에 관계없이 최소화될 수 있다.

[0116] 코팅 용액 또는 코팅 분산물의 조성은, 열가소성 중합체 및/또는 왁스의 침착 동안, 로딩된 중합체 코어 입자로부터 상당한 양의 생물 활성제가 추출되지 않도록 선택된다. 일부 실시 형태에서, 코팅 용액 또는 코팅 분산물은 로딩된 중합체 코어 입자로부터 생물 활성제를 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만으로 추출한다.

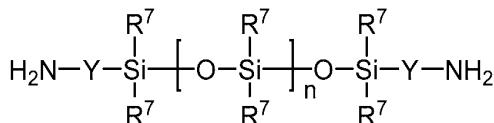
[0117] 일부 실시 형태에서, 생물 활성제는 극성 화합물이고, 코팅 용액은 비극성 유기 용매, 예컨대 이를테면 알칸(예를 들어, 펜탄, 헥산, 또는 사이클로헥산), 벤젠, 톨루엔, 케톤(예를 들어, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 또는 메틸 아이소부틸 케톤), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르 또는 1,4-다이옥산), 클로로포름, 다이클로로메탄 등을 함유한다. 코팅 용액 내의 열가소성 중합체 및/또는 왁스의 양은 비극성 유기 용매 중에서의 그의 용해도, 용액의 원하는 점도, 및 코팅 층의 원하는 두께에 좌우된다. 많은 실시 형태에서, 열가소성 중합체 및/또는 왁스는 코팅 용액의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량%, 적어도 10 중량%, 또는 적어도 10 중량% 및 최대 50 중량%, 최대 40 중량%, 최대 30 중량%, 또는 최대 20 중량%의 양으로 존재한다.

[0118] 생물 활성제가 극성 화합물인 경우에 코팅 용액에 사용하기에 적합한 열가소성 중합체는 실리콘계 열가소성 중합체, (메트)아크릴레이트계 열가소성 중합체, 올레핀계 열가소성 중합체, 및 스티렌계 열가소성 중합체를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0119] 적합한 실리콘계 열가소성 중합체는 화학식 $(-\text{Si}(\text{R}^7)_2\text{O}-)_n$ 의 적어도 하나의 폴리다이오가노실록산 단위를 갖는 것들을 포함하며, 이 화학식에서 n은 3 이상의 정수이고, R^7 은 알킬, 할로알킬, 알케닐, 아르알킬, 아릴, 또는 알킬, 알콕시, 또는 할로로 치환된 아릴이다. 실리콘계 열가소성 중합체는 종종 우레아계 실리콘 공중합체, 옥사미드계 실리콘 공중합체, 아미드계 실리콘 공중합체, 우레탄계 실리콘 공중합체, 또는 이들의 혼합물이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "우레아계"는 적어도 하나의 우레아 결합을 갖는 세그먼트화된 공중합체를 지칭하고, 용어 "옥사미드계"는 적어도 하나의 옥사미드 결합을 갖는 세그먼트화된 공중합체를 지칭하고, 용어 "아미드계"는 적어도 하나의 아미드 결합을 갖는 세그먼트화된 공중합체를 지칭하고, 용어 "우레탄계"는 적어도 하나의 우레탄 결합을 갖는 세그먼트화된 공중합체를 지칭한다.

[0120] 이들 실리콘계 열가소성 중합체는 종종, 화학식 VIII로 나타낸 폴리다이오가노실록산 다이아민으로부터 제조된다.

[화학식 VIII]



[0122] [0123] 화학식 VIII에서, 각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 할로알킬, 알케닐, 아르알킬, 아릴, 또는 알킬, 알콕시, 또는

할로로 치환된 아릴이다. 각각의 Y는 독립적으로, 화학식 I에 대해 상기에 정의된 바와 같이, 알킬렌, 아릴렌, 또는 아르알킬렌이다. 변수 n은 0 내지 1500의 정수이다. 예를 들어, 아래첨자 n은 최대 1000, 최대 500, 최대 400, 최대 300, 최대 200, 최대 100, 최대 80, 또는 최대 60의 정수일 수 있다. n의 값은 종종 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 또는 적어도 55이다. 예를 들어, 아래첨자 n은 40 내지 1500, 40 내지 1000, 40 내지 500, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300, 50 내지 200, 50 내지 100, 50 내지 80, 또는 50 내지 60의 범위일 수 있다.

[0124] 화학식 VIII에서의 R⁷에 대해 적합한 알킬 기는 전형적으로 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 알킬 기에는 메틸, 에틸, 아이소프로필, n-프로필, n-부틸 및 아이소부틸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. R⁷에 대해 적합한 할로알킬 기는 종종, 상응하는 알킬 기의 수소 원자들 중 일부분만이 할로겐으로 대체되어 있다. 예시적인 할로알킬 기에는 1 내지 3개의 할로 원자 및 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 클로로알킬 및 플루오로알킬 기가 포함된다. R⁷에 대해 적합한 알케닐 기는 종종 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 알케닐 기는 종종 2 내지 8개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. R⁷에 대해 적합한 아릴 기는 종종 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 페닐은 예시적인 아릴 기이다. 아릴 기는 비치환되거나 알킬(예를 들어, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬), 알콕시(예를 들어, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시), 또는 할로(예를 들어, 클로로, 브로모 또는 플루오로)로 치환될 수 있다. R⁷에 대해 적합한 아르알킬 기는 종종, 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 아릴 기로 치환된 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 갖는다. 예시적인 아르알킬 기는, 페닐 기로 치환된, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 포함한다.

[0125] 많은 실시 형태에서, R⁷ 기의 50% 이상은 메틸이다. 예를 들어, R⁷ 기의 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상은 메틸일 수 있다. 나머지 R⁶ 기는 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 할로알킬, 아르알킬, 알케닐, 아릴, 또는 알킬, 알콕시 또는 할로로 치환된 아릴로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 모든 R⁷ 기는 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸) 또는 아릴(예를 들어, 페닐)일 수 있다.

[0126] 화학식 VIII에서의 각각의 Y는 독립적으로 알킬렌, 아르알킬렌, 아릴렌, 또는 이들의 조합이다. 선형 또는 분지형일 수 있는 예시적인 알킬렌은 종종 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 아릴렌은 종종 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 12개의 탄소 원자, 또는 6개의 탄소 원자(즉, 페닐렌)를 갖는다. 예시적인 아르알킬렌은 종종 7 내지 20개의 탄소 원자, 7 내지 18개의 탄소 원자, 7 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 아르알킬렌은 종종 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌에 부착된 페닐렌 기를 포함한다. 많은 실시 형태에서, Y는 알킬렌 기이다.

[0127] 폴리다이오가노실록산 다이아민의 구체적인 예에는 폴리다이메틸실록산 다이아민, 폴리다이페닐실록산 다이아민, 폴리트라이플루오로프로필메틸실록산 다이아민, 폴리페닐메틸실록산 다이아민, 폴리다이에틸실록산 다이아민, 폴리다이비닐실록산 다이아민, 폴리비닐메틸실록산 다이아민, 폴리(5-헥세닐)메틸실록산 다이아민, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0128] 화학식 VIII의 폴리다이오가노실록산 다이아민은 임의의 공지된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 임의의 적합한 분자량, 예컨대 700 내지 150,000 g/mol(달톤)의 범위, 1,000 내지 100,000 g/mol의 범위, 5,000 내지 50,000 g/mol의 범위, 또는 10,000 내지 40,000 g/mol의 범위, 또는 20,000 내지 30,000 g/mol의 범위의 중량 평균 분자량을 가질 수 있다.

[0129] 적합한 폴리다이오가노실록산 다이아민 및 폴리다이오가노실록산 다이아민의 제조 방법은, 예를 들어 미국 특허 제3,890,269호(마르틴(Martin)), 제4,661,577호(레인(Lane) 등), 제5,026,890호(웹(Webb) 등), 제5,276,122호(아오기(Aoki) 등), 제5,214,119호(레이어(Leir) 등), 제5,461,134호(레이어 등), 제5,512,650호(레이어 등), 및 제6,355,759호(셔먼(Sherman) 등)에 기재되어 있다. 일부 폴리다이오르가노실록산 다이아민은, 예를 들어 신에츠 실리콘즈 오브 아메리카, 인크.(Shin Etsu Silicones of America, Inc.)(미국 캘리포니아주 토랜스 소재) 및 겔레스트 인크.(Gelest Inc.)(미국 펜실베이니아주 모리스빌 소재)로부터 구매 가능하다.

[0130] 유용한 실리콘계 실리콘 중합체의 첫 번째 예는 실리콘 폴리우레아 블록 공중합체이다. 실리콘 폴리우레아 블

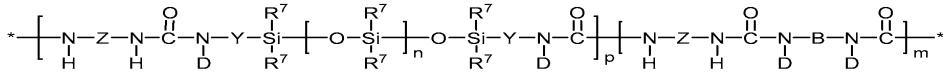
록 공중합체는 화학식 VIII의 폴리다이오가노실록산 다이아민(실리콘 다이아민으로도 지칭됨), 폴리아이소시아네이트, 및 선택적인 유기 폴리아민의 반응 생성물이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리아이소시아네이트"는 하나 초과의 아이소시아네이트 기를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리아민"은 하나 초과의 아미노 기(예를 들어, 1차 아미노 기, 2차 아미노 기, 또는 이들의 조합)를 갖는 화합물을 지칭한다. 용어 "유기 폴리아민"은 실리콘 기를 포함하지 않는 폴리아민(즉, 이 폴리아민은 화학식 VIII을 갖지 않음)을 지칭한다.

[0131] 전술된 폴리다이오가노실록산 다이아민과 반응할 수 있는 임의의 폴리아이소시아네이트가 사용될 수 있다. 폴리아이소시아네이트는 전형적으로 다이아이소시아네이트이지만, 소량의 트라이아이소시아네이트가 포함될 수 있다. 적합한 다이아이소시아네이트의 예에는 방향족 다이아이소시아네이트, 예컨대 2,6-톨루엔 다이아이소시아네이트, 2,5-톨루엔 다이아이소시아네이트, 2,4-톨루엔 다이아이소시아네이트, m-페닐렌 다이아이소시아네이트, p-페닐렌 다이아이소시아네이트, 메틸렌다이페닐렌-4,4'-다이아이소시아네이트, 폴리카르보다이이미드-개질된 메틸렌다이페닐렌 다이아이소시아네이트, (4,4'-다이아이소시아네이트-3,3',5,5'-테트라에틸) 다이페닐메탄, 4,4-다이아이소시아네이트-3,3'-다이메톡시바이페닐(o-다이아니시딘 다이아이소시아네이트), 5-클로로-2,4-톨루엔 다이아이소시아네이트, 1-클로로메틸-2,4-다이아이소시아네이트 벤젠, m-자일릴렌 다이아이소시아네이트 및 테트라메틸-m-자일릴렌 다이아이소시아네이트; 및 지방족 다이아이소시아네이트, 예컨대 1,4-다이아이소시아네이토부탄, 1,6-다이아이소시아네이토헥산, 1,12-다이아이소시아네이토도데칸, 및 2-메틸-1,5-다이아이소시아네이토펜탄; 및 지환족 다이아이소시아네이트, 예컨대 메틸렌다이사이클로헥실렌-4,4'-다이아이소시아네이트, 3-아이소시아네이토메틸-3,5,5-트라이메틸사이클로헥실 아이소시아네이트(아이소포론 다이아이소시아네이트), 및 사이클로헥실렌-1,4-다이아이소시아네이트가 포함된다. 적합한 트라이아이소시아네이트의 예에는 뷰렛, 아이소시아누레이트, 및 부가물로부터 생성된 것들이 포함된다. 구매 가능한 폴리아이소시아네이트의 예에는 바이엘(Bayer)로부터 상표명 데스모두르(DESMODUR) 및 몬두르(MONDUR)로, 다우 플라스틱스(Dow Plastics)(미국 미시간주 미들랜드 소재)로부터 상표명 PAPI로 입수 가능한 폴리아이소시아네이트 시리즈의 부분들이 포함된다.

[0132] 유용한 선택적인 유기 폴리아민의 예에는 폴리옥시알킬렌 다이아민, 예컨대 헌츠만 코퍼레이션(Huntsman Corporation)(미국 텍사스주 휴스턴 소재)으로부터 상표명 D-230, D-400, D-2000, D-4000, ED-2001 및 EDR-148로 구매 가능한 것들, 폴리옥시알킬렌 트라이아민, 예컨대 헌츠만 코퍼레이션으로부터 상표명 T-403, T-3000 및 T-5000으로 구매 가능한 것들, 알킬렌 다이아민, 예컨대 에틸렌 다이아민, 및 인비스타 스페셜티 인터미디어츠(INVISTA Specialty Intermediates)(미국 델라웨어주 월밍턴 소재)로부터 상표명 다이텍(DYTEK)(예를 들어, 다이텍 A는 2-메틸펜타메틸렌다이아민이고, 다이텍 EP는 1,3-펜타다이아민임)으로 구매 가능한 각종 폴리아민이 포함된다.

[0133] 실리콘 폴리우레아 블록 공중합체는 화학식 -NH-(CO)-ND-의 우레아 결합을 갖는 화학식 IX의 반복 단위로 나타낼 수 있다.

[0134] [화학식 IX]



[0135]

[0136] 기 R⁷ 및 Y뿐만 아니라 변수 n도 화학식 VIII의 폴리다이오가노실록산에 대해 상기에 정의된 것과 동일하다. 각각의 D는 수소, 알킬(예를 들어, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬), 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 아릴(예를 들어, 페닐), 또는 B 또는 Y를 포함하는 고리 구조를 완성하여 복소환을 형성하는 라디칼로부터 선택된다. 각각의 D는 종종 수소 또는 알킬 기이다.

[0137] 화학식 IX에서의 각각의 기 Z는 폴리아이소시아네이트에서 다수의 아이소시아네이트 기를 뺀(예를 들어, 2개의 아이소시아네이트 기를 뺀) 것이다. 많은 실시 형태에서, 각각의 Z는 독립적으로 아릴렌, 아르알킬렌, 또는 알킬렌이다. 예시적인 아릴렌은 6 내지 20개의 탄소 원자를 가지며, 예시적인 아르알킬렌은 7 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴렌 및 아르알킬렌은 비치환되거나 알킬(예를 들어, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬), 알콕시(예를 들어, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시), 또는 할로(예를 들어, 클로로, 브로모 또는 플루오로)로 치환될 수 있다. 알킬렌은 선형, 분지형, 환형, 또는 이들의 조합일 수 있으며, 1 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, Z는 2,6-톨릴렌, 4,4'-메틸렌다이페닐렌, 3,3'-다이메톡시-4,4'-바이페닐렌, 테트라메틸-m-자일릴렌, 4,4'-메틸렌다이사이클로헥실렌, 3,5,5-트라이메틸-3-메틸렌사이클로

헥실렌, 1,6-헥사메틸렌, 1,4-사이클로헥실렌, 2,2,4-트라이메틸헥실렌, 및 이들의 혼합물이다.

[0138] 선택적인 유기 폴리아민이 사용되지 않는 경우에는, 화학식 IX에서의 변수 m 은 0이다. 유기 폴리아민이 사용되는 경우에는, 화학식 I에서의 변수 m 은 0 초과의 값을 갖는다. 예를 들어, m 은 0 내지 1000의 범위, 0 내지 500의 범위, 0 내지 200의 범위, 0 내지 100의 범위, 0 내지 50의 범위, 0 내지 20의 범위, 또는 0 내지 10의 범위이다.

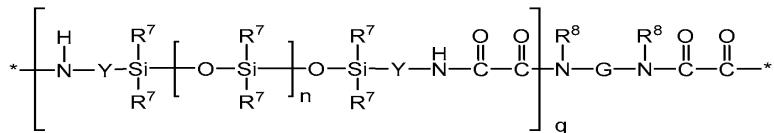
[0139] 화학식 I에서의 기 B는 폴리아민에서 다수의 아민 기를 뺀(예를 들어, 2개의 아민 기를 뺀) 것이다. 기 B는 종종 알킬렌(예를 들어, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌), 아르알킬렌, 아릴렌, 예컨대 페닐렌, 또는 헤테로알킬렌으로부터 선택된다. 헤테로알킬렌의 예에는 폴리에틸렌 옥사이드(폴리(옥시에틸렌)으로도 명명됨), 폴리프로필렌 옥사이드(폴리(옥시프로필렌)으로도 명명됨), 폴리테트라메틸렌 옥사이드(폴리(옥시테트라메틸렌)으로도 명명됨)의 2가 라디칼, 및 이들의 공중합체 및 혼합물이 포함된다.

[0140] 변수 p 는 1 이상인 수, 예컨대 1 내지 10, 1 내지 5, 또는 1 내지 3이다. 각각의 별표(*)는 이 공중합체 내의 다른 기, 예컨대 이를테면 화학식 IX의 다른 반복 단위에 대한, 반복 단위의 부착 부위를 나타낸다.

[0141] 유용한 실리콘 폴리우레아 블록 공중합체는, 예를 들어 미국 특허 제5,512,650호(레이 등), 제5,214,119호(레이 등), 제5,461,134호(레이 등), 제6,407,195호(셔먼 등), 제6,441,118호(셔먼 등), 제6,846,893호(셔먼 등), 및 제7,153,924호(케퍼(Kuepfer) 등)뿐만 아니라 국제 특허 출원 공개 WO 97/40103호(파울릭(Paulick) 등)에도 개시되어 있다.

[0142] 유용한 실리콘계 실리콘 중합체의 두 번째 예는 폴리다이오가노실록산 폴리옥사미드 블록 공중합체이다. 폴리다이오가노실록산 폴리옥사미드 블록 공중합체는 전형적으로 실리콘 다이아민, 예컨대 화학식 VIII에 나타낸 것, 옥살레이트 화합물, 및 유기 폴리아민(예를 들어, 유기 다이아민)의 반응 생성물이다. 폴리다이오가노실록산 폴리옥사미드 블록 공중합체의 예는, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2007/0148474호(레이 등)에 기재되어 있다. 폴리다이오가노실록산 폴리옥사미드 블록 공중합체는 적어도 2개의 화학식 X의 반복 단위를 함유한다.

[0143] [화학식 X]



[0144]

[0145] 화학식 X에서, 기 Y, 기 R^7 , 및 변수 n 은 화학식 VIII에 대해 전술된 것과 동일하다. 즉, 각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 할로알킬, 아르알킬, 알케닐, 아릴, 또는 알킬, 알콕시, 또는 할로로 치환된 아릴이다. 각각의 별표(*)는, 예를 들어 화학식 III의 다른 반복 단위와 같은, 이 공중합체 내의 다른 기에 대한 반복 단위의 부착 부위를 나타낸다.

[0146] 아래첨자 q 는 1 내지 10의 정수이다. 예를 들어, q 의 값은 종종 최대 9, 최대 8, 최대 7, 최대 6, 최대 5, 최대 4, 최대 3, 또는 최대 2의 정수이다. q 의 값은 1 내지 8, 1 내지 6, 또는 1 내지 4의 범위일 수 있다.

[0147] 화학식 X에서의 기 G는 화학식 $R^8\text{HN-G-NHR}^8$ 의 다이아민 화합물에서 2개의 아미노 기(즉, -NHR^8 기)를 뺀 것인 잔기 단위이다. 기 R^8 은 수소 또는 알킬(예를 들어, 1 내지 10개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬)이거나, 또는 R^8 은 G와 함께 그리고 이들 둘 모두가 부착되어 있는 질소와 함께 복소환식 기를 형성한다(예를 들어, $R^8\text{HN-G-NHR}^8$ 은 피페라진 등임). 다이아민은 1차 또는 2차 아미노 기를 가질 수 있다. 대부분의 실시 형태에서, R^8 은 수소 또는 알킬이다. 많은 실시 형태에서, 다이아민의 아미노 기 둘 모두는 1차 아미노 기이고(즉, R^8 기 둘 모두는 수소이고) 다이아민은 화학식 $\text{H}_2\text{N-G-NH}_2$ 를 갖는다.

[0148] 일부 실시 형태에서, G는 알킬렌, 헤테로알킬렌, 폴리다이오가노실록산, 아릴렌, 아르알킬렌 또는 이들의 조합이다. 적합한 알킬렌은 종종 2 내지 10개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 알킬렌 기는 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 등을 포함한다. 적합한 헤테로알킬렌은 종종 폴리옥시알킬렌, 예컨대 적어도 2개의 에틸렌 단위를 갖는 폴리옥시에틸렌, 적어도 2개의 프로필렌 단위를 갖는 폴리옥시프로필렌, 또는

이들의 공중합체이다. 적합한 폴리다이오가노실록산은 전술된 화학식 VIII의 폴리다이오가노실록산 다이아민에서 2개의 아미노 기를 뺀 것을 포함한다. 예시적인 폴리다이오가노실록산은 알킬렌 Y 기를 갖는 폴리다이메틸 실록산을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 아르알킬렌 기는 통상, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기에 결합된 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 아릴렌 기를 함유한다. 일부 예시적인 아르알킬렌 기는 페닐렌이 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌에 결합된 페닐렌-알킬렌이다. 기 G와 관련하여 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "이들의 조합"은 알킬렌, 헤테로알킬렌, 폴리다이오가노실록산, 아릴렌, 및 아르알킬렌으로부터 선택되는 둘 이상의 기의 조합을 지칭한다. 조합은, 예를 들어 알킬렌에 결합된 아르알킬렌(예를 들어, 알킬렌-아릴렌-알킬렌)일 수 있다. 하나의 예시적인 알킬렌-아릴렌-알킬렌 조합에서, 아릴렌은 페닐렌이고 각각의 알킬렌은 1 내지 10개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0149] 폴리다이오가노실록산 폴리옥사미드에는 화학식 $-R^a-(CO)-NH-$ (여기서, R^a 는 알킬렌임)를 갖는 기가 없는 경향이 있다. 이 공중합체 재료의 골격을 따라 있는 카르보닐아미노 기 모두는 옥살릴아미노 기(즉, $-(CO)-(CO)-NH-$ 기)의 일부이다. 즉, 이 공중합체 재료의 골격을 따라 있는 임의의 카르보닐 기는 다른 카르보닐 기에 결합되고 옥살릴 기의 일부이다. 더 구체적으로는, 폴리다이오가노실록산 폴리옥사미드는 복수의 아미녹살릴아미노 기를 갖는다.

[0150] 유용한 실리콘계 실리콘 중합체의 세 번째 예는 아미드계 실리콘 공중합체이다. 그러한 중합체는 우레아 결합($-N(D)-(CO)-NH-$) 대신에 아미드 결합(알킬렌 또는 아릴렌 기에 결합된 카르보닐 기를 갖는 $-N(D)-(CO)-$)을 함유하는 우레아계 중합체와 유사하다. 기 D는 화학식 IX에 대해 상기에 정의된 것과 동일하고 종종 수소 또는 알킬이다.

[0151] 아미드계 실리콘 공중합체는 각종 상이한 방법으로 제조될 수 있다. 이러한 아미드계 공중합체는, 화학식 VIII에서 전술된 폴리다이오가노실록산 다이아민으로부터 출발하여, 폴리(카르복실산) 또는 폴리(카르복실산) 유도체, 예컨대 이를테면 폴리(카르복실산) 에스테르와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아미드계 실리콘 탄성중합체는 폴리다이오가노실록산 다이아민과 아디프산의 다이메틸 살리실레이트의 반응에 의해 제조된다.

[0152] 아미드계 실리콘 탄성중합체에 대한 대안적인 반응 경로는 실리콘 다이카르복실산 유도체, 예컨대 카르복실산 에스테르를 이용한다. 실리콘 카르복실산 에스테르는 실리콘 하이드라이드(즉, 수소화규소(Si-H) 기로 말단화된 실리콘)와 에틸렌계 불포화 에스테르의 하이드로실화(hydrosilation) 반응을 통해 제조될 수 있다. 예를 들어, 실리콘 다이하이드라이드를 에틸렌계 불포화 에스테르, 예컨대 이를테면 $CH_2=CH-(CH_2)_v-(CO)-OR$ (여기서, -(CO)-는 카르보닐 기를 나타내고, v는 최대 15의 정수이고, R은 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴 기임)와 반응시켜, $-Si-(CH_2)_{v+2}-(CO)-OR$ 로 캡핑된(capped) 실리콘 사슬을 생성할 수 있다. -(CO)-OR 기는 실리콘 다이아민, 폴리아민 또는 이들의 조합과 반응할 수 있는 카르복실산 유도체이다. 적합한 실리콘 다이아민 및 폴리아민은 상기에 논의되어 있으며, 지방족, 방향족 또는 올리고머 다이아민(예를 들어, 에틸렌 다이아민, 페닐렌 다이아민, 자일릴렌 다이아민, 폴리옥시알킬렌 다이아민 등)을 포함한다.

[0153] 다른 유용한 부류의 실리콘 탄성중합체는 우레탄계 실리콘 중합체, 예컨대 실리콘 폴리우레아-우레탄 블록 공중합체이다. 실리콘 폴리우레아-우레탄 블록 공중합체는 폴리다이오가노실록산 다이아민(실리콘 다이아민으로도 지칭됨), 다이아이소시아네이트, 및 유기 폴리올의 반응 생성물을 포함한다. 그러한 재료는 $-N(D)-B-N(D)-$ 링크가 $-O-B-O-$ 링크로 대체된 것을 제외하고는 화학식 IX의 구조와 구조적으로 매우 유사하다. 그러한 중합체의 예는 미국 특허 제5,214,119호(레이 등)에 추가로 기재되어 있다. 이를 우레탄계 실리콘 중합체는, 유기 폴리올이 유기 폴리아민 대신 사용되는 것을 제외하고는, 우레아계 실리콘 중합체와 동일한 방식으로 제조된다. 전형적으로, 알코올과 아이소시아네이트 사이의 반응은 아민과 아이소시아네이트 사이의 반응보다 더 느리기 때문에, 촉매가 사용된다. 촉매는 종종 주석-합유 화합물이다.

[0154] 생물 활성제가 극성(예를 들어, 친수성)인 경우에 코팅 용액에 사용하기 위한 다른 부류의 열가소성 중합체는 (메트)아크릴레이트계 중합체이다. 많은 실시 형태에서, (메트)아크릴레이트계 중합체를 형성하는 데 사용되는 단량체는 알킬(메트)아크릴레이트이다. 예를 들어, 단량체의 적어도 90 중량%, 적어도 95 중량%, 적어도 98 중량%, 적어도 99 중량%, 또는 100 중량%는 알킬(메트)아크릴레이트이다. 이를 중합체는 유기 용매, 예컨대 이를테면 툴루엔, 벤젠, 알칸(예를 들어, 펜탄, 사이클로헥산, 또는 헥산), 및 염소화된 용매, 예컨대 클로로포름 및 디이클로로메탄 중에 용해될 수 있다.

[0155]

알킬 (메트)아크릴레이트는 전형적으로, 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 갖는 것들이다. 알킬 기는 선형, 분지형, 환형 또는 이들의 조합일 수 있다. 적합한 예에는 메틸 (메트)아크릴레이트, 에틸 (메트)아크릴레이트, n-프로필 (메트)아크릴레이트, 아이소프로필 (메트)아크릴레이트, n-부틸 (메트)아크릴레이트, 아이소부틸 (메트)아크릴레이트, *tert*-부틸 (메트)아크릴레이트, n-펜틸 (메트)아크릴레이트, 아이소펜틸 (메트)아크릴레이트, 2-메틸부틸 (메트)아크릴레이트, n-헥실 (메트)아크릴레이트, 사이클로헥실 (메트)아크릴레이트, 4-메틸-2-펜틸 (메트)아크릴레이트, 2-메틸헥실 (메트)아크릴레이트, 3,3,5-트라이메틸사이클로헥실 (메트)아크릴레이트, 아이소보르닐 (메트)아크릴레이트, 2-에틸헥실 (메트)아크릴레이트, n-옥틸 (메트)아크릴레이트, 아이소옥틸 (메트)아크릴레이트, 2-옥틸 (메트)아크릴레이트, 아이소노닐 (메트)아크릴레이트, 아이소아밀 (메트)아크릴레이트, n-데실 (메트)아크릴레이트, 아이소데실 (메트)아크릴레이트, 2-프로필헵틸 (메트)아크릴레이트, 아이소트라이데실 (메트)아크릴레이트, 아이소스테아릴 (메트)아크릴레이트, 옥타데실 (메트)아크릴레이트, 2-옥틸데실 (메트)아크릴레이트, 도데실 (메트)아크릴레이트, 라우릴 (메트)아크릴레이트, 및 헵타데카닐 (메트)아크릴레이트가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 많은 실시 형태에서, 알킬 (메트)아크릴레이트는 알킬 메타크릴레이트이다.

[0156]

알킬 메타크릴레이트는 알킬 아크릴레이트보다 더 높은 유리 전이 온도를 갖는 경향이 있으며, 따라서 (메트)아크릴레이트계 중합체의 제조에 사용하기에 더 적합할 수 있다. 그러나, 일부 알킬 아크릴레이트는 유리 전이 온도가 20°C 이상, 40°C 이상, 50°C 이상, 60°C 이상, 80°C 이상, 또는 100°C 이상인 한 (메트)아크릴레이트 내에 포함될 수 있다. (메트)아크릴레이트 중합체의 구체적인 예에는, 예를 들어 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 및 폴리부틸 메타크릴레이트와 같은 다양한 단일 중합체뿐만 아니라, 예를 들어 폴리(부틸 메타크릴레이트)-코-폴리(아이소부틸 메타크릴레이트) 등과 같은 다양한 공중합체도 포함된다. 그러한 중합체는, 예를 들어 폴리사이언시즈, 인크.(Polysciences, Inc.)(미국 펜실베이니아주 워링턴 소재)로부터 입수될 수 있다.

[0157]

(메트)아크릴레이트계 중합체에 대해 임의의 적합한 분자량이 사용될 수 있다. 분자량은 필름을 형성하기에 충분히 높아야 하지만, (메트)아크릴레이트계 중합체가 유기 용매 중에 용해되기가 어려울 정도로 또는 생성된 용액이 다공성 코어 중합체 입자 상에 침착되기에 너무 높은 점도를 가질 정도로 높아서는 안 된다. 중량 평균 분자량은 종종 적어도 1,000 달톤(g/mol), 적어도 2,000 달톤, 적어도 5,000 달톤, 적어도 10,000 달톤, 또는 적어도 20,000 달톤이다. 중량 평균 분자량은, 예를 들어 최대 500,000 달톤 또는 그 이상, 최대 400,000 달톤, 최대 200,000 달톤, 또는 최대 100,000 달톤일 수 있다.

[0158]

로딩된 생물 활성제가 극성 화합물인 다른 실시 형태에서, 코팅 용액은 유기 용매, 예컨대 톨루엔, 벤젠, 알칸, 알코올 등 중에 용해된 왁스를 함유할 수 있다. 왁스는 천연 발생 물질 또는 합성 물질일 수 있다. 예시적인 왁스는 동물성 왁스, 예컨대 밀랍 및 라놀린, 식물성 왁스, 예컨대 카르나우바 왁스, 석유 왁스, 예컨대 파라핀, 및 수소화 오일, 예컨대 수소화 식물성 오일을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 수소화 오일은 수소화 피마자유, 예컨대 베렐루스(Vertellus)(미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재)로부터 상표명 캐스터왁스(CASTORWAX)로 구매가능한 것을 포함한다. 또 다른 왁스는, 예를 들어 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ (여기서, m 은 약 50 내지 100의 범위임)를 갖는 것들과 같은 저밀도 폴리에틸렌이다.

[0159]

또 다른 실시 형태에서, 생물 활성제는 비극성 화합물(예를 들어, 소수성 화합물)이고, 코팅 용액은 물 또는 극성 유기 용매, 예컨대 이를테면 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올, n-부탄올 등), 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 다이메틸포름아미드, 다이메틸실록사이드, 다이클로로메탄, 프로필렌 카르보네이트, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤 등 중에 용해된 열가소성 중합체를 함유한다. 많은 실시 형태에서, 코팅 용액은 물 및/또는 알코올을 함유한다. 용액 내의 열가소성 중합체의 양은 용액의 원하는 점도 및 물 및/또는 극성 유기 용매 중 열가소성 중합체의 용해도에 좌우된다. 많은 실시 형태에서, 열가소성 중합체는 열가소성 중합체 용액의 총 중량을 기준으로 적어도 5 중량%, 적어도 10 중량%, 또는 적어도 15 중량% 및 최대 50 중량%, 최대 40 중량%, 최대 30 중량%, 또는 최대 20 중량%의 양으로 존재한다.

[0160]

적합한 열가소성 중합체는 폴리(N-비닐 피롤리돈), 산성 기를 갖는 (메트)아크릴레이트계 중합체(예컨대, 전술된 바와 같은 알킬 (메트)아크릴레이트와 (메트)아크릴산의 공중합체), 폴리에스테르, 폴리아미드, 및 폴리비닐 알코올을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 중량 평균 분자량은 종종 적어도 1,000 달톤, 적어도 2,000 달톤, 적어도 5,000 달톤, 또는 적어도 10,000 달톤이다. 중량 평균 분자량은 최대 500,000 달톤 또는 그 이상일 수 있다. 예를 들어, 중량 평균 분자량은 최대 300,000 달톤, 최대 200,000 달톤, 최대 100,000 달톤, 최대 50,000 달톤, 최대 20,000 달톤일 수 있다. 일부 그러한 열가소성 중합체는, 예를 들어 폴리사이언시즈, 인

크.(미국 펜실베이니아주 워링턴 소재)로부터 입수될 수 있다.

[0161] 또 다른 실시 형태에서, 코팅 층을 형성하기 위해 코팅 분산물이 사용된다. 코팅 분산물은 종종 왁스 및/또는 열가소성 중합체의 수계 분산물이다. 열가소성 중합체의 예시적인 수계 분산물은 폐녹시 수지(폴리하이드록시에테르), 예컨대 에피클로로하이드린과 비스페놀 A로부터 형성된 것들을 함유한다. 그러한 수계 분산물은 인켐렉스(InChemRex)로부터 상표명 PKHW(예를 들어, PKHW 34, PKHW 35, 및 PKHW 38)로 구매가능하다. 왁스 분산물은 전형적으로 물 중에서의 분산을 가능하게 하는 친수성 기를 갖는 왁스를 함유한다. 예에는 폴리에틸렌, 파라핀 왁스, 카르나우바 왁스 등의 분산물이 포함된다. 그러한 재료는 파라멜트(Paramelt)(미국 미시간주 머스키건 소재)로부터 상표명 신세라(SYNCERA)로, 루브리콜 어드밴스트 머티리얼즈, 인크.(Lubrizol Advanced Materials, Inc.)(미국 일리노이주 맥쿡 소재)로부터 상표명 리퀴트론(LIQUITRON)으로, 그리고 코스터 퀘넨(Koster Keunen)(미국 코네티컷주 워터타운 소재)으로부터 상표명 카르나우바 밀크(CARNAUBA MILK)로 구매가능하다. 이들 분산물은 종종 10 내지 60 중량%, 20 내지 50 중량%, 또는 30 내지 40 중량%의 범위의 %고형물을 갖는다. 수계 분산물의 높은 %고형물 함량은, 생물 활성제가 물 중에 가용성인 경우조차도, 다공성 중합체 코어로부터의 생물 활성제의 추출을 불리하게 하는 경향이 있다.

[0162] 중합체 코어 입자 주위에 코팅을 침착시키기 위해 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 대부분의 실시 형태에서, 다공성 중합체 코어 입자는 코팅 층이 침착되는 시점에서, 로딩된 생물 활성제를 함유하고 있다. 즉, 코팅 층은 로딩된 중합체 코어 입자 주위에 형성된다. 코팅 용액 또는 코팅 분산물은 다공성 중합체 코어 입자(예를 들어, 로딩된 중합체 코어 입자)와 혼합된다. 충분한 혼합 후에, 용매를 제거하여 코팅 층을 제공한다. 중합체 코어 입자가 생물 활성제로 로딩되었다면, 생성된 입자는 중합체 복합 입자이다.

[0163] 중합체 복합 입자의 많은 실시 형태의 경우, 코팅 층은 셀 층으로서 다공성 중합체 코어 입자를 둘러싼다. 달리 말하면, 중합체 복합 입자는 코어-셀(core-shell) 중합체 입자이다. 생물 활성제의 방출 전에, 다공성 중합체 복합 입자는 다공성 중합체 코어 입자가 로딩된 생물 활성제를 수용하고 있는 상태의 코어-셀 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 셀 층(코팅 층)은 단일 다공성 중합체 코어 입자를 둘러싼다. 즉, 다공성 중합체 복합 입자는 단일 다공성 중합체 코어 입자를 함유한다. 그러나, 다른 실시 형태에서, 셀은 다수의 중합체 코어 입자들을 둘러싼다. 즉, 중합체 복합 입자는 통상의 셀 층(코팅 층) 내에 다수의 중합체 코어 입자들을 함유한다.

[0164] 로딩된 중합체 코어 입자를 포함한 중합체 코어 입자는 비점착성이다. 이는 다수의 중합체 코어 입자들이 코팅 층의 적용 전에 또는 동안에 함께 접착되지 않을 가능성을 증가시킨다. 즉, 다공성 코어 입자의 점착성의 결여는 코팅 층이 다수의 중합체 코어 입자들 주위라기보다는 단일 중합체 코어 입자 주위에 위치되게 될 가능성을 증가시킨다.

[0165] 코팅 층은 코팅 용액 또는 코팅 분산물을 다공성 중합체 코어 입자(예를 들어, 로딩된 중합체 코어 입자)와 혼합함으로써 형성된다. 코팅 용액 또는 코팅 분산물은 중합체 코어 입자와의 우수한 혼합을 가능하게 하는 임의의 원하는 %고형물을 가질 수 있다. 많은 실시 형태에서, 최대 %고형물은 종종, 펌핑될 수 있는 최고 점도를 갖는 코팅 용액 또는 분산물에 상응한다. 높은 고형물 함량이 바람직할 수 있는데, 그 이유는 코팅 층을 형성하는 공정 동안 더 적은 용매 또는 물이 제거될 필요가 있기 때문이다. 그러나, %고형물이 너무 높다면, 코팅 층이 다수의 중합체 코어 입자들을 둘러싸게 될 가능성이 더 많다. 많은 실시 형태에서, 단일 중합체 코어 입자를 함유하는 중합체 복합 입자를 형성할 가능성을 증가시키기 위해, 희석된 코팅 용액 또는 코팅 분산물이 사용된다.

[0166] 코팅 용액 또는 코팅 분산물은 종종 적어도 5 중량%, 적어도 10 중량%, 적어도 15 중량%, 또는 적어도 20 중량% 고형물을 함유한다. 중량% 고형물은 코팅 용액 또는 코팅 분산물 내의 중량% 열가소성 중합체 및/또는 왁스에 상응한다. 중량% 고형물은 최대 70 중량% 또는 심지어는 그 이상, 최대 60 중량%, 최대 50 중량%, 최대 40 중량%, 또는 최대 30 중량%일 수 있다. 예를 들어, 중량% 고형물은 10 내지 70 중량%, 20 내지 60 중량%, 20 내지 50 중량%, 또는 20 내지 40 중량%의 범위일 수 있다.

[0167] 중합체 코어 입자 주위에 비교적 균일한 두께를 갖는 코팅 층의 형성을 가져올 수 있는 분무 건조(분무 코팅 및 건조) 또는 유사한 공정, 예컨대 유동층(fluidized bed) 코팅 및 건조가 종종 바람직한 것으로 여겨진다. 조건이 적절하게 선택된다면, 이들 공정은 다수의 다공성 중합체 코어 입자들이라기보다는 단일 다공성 중합체 코어 입자를 갖는 중합체 복합 입자를 제공하는 데 사용될 수 있다. 즉, 중합체 복합 입자는 단일 다공성 중합체 코어 입자 주위에 코팅 층을 갖는 코어-셀 배열을 갖는다.

- [0168] 분무 건조의 경우, 중합체 코어 입자(예를 들어, 생물 활성제로 로딩된 중합체 코어 입자)를 코팅 용액 또는 코팅 분산물과 혼합하여 슬러리를 형성한다. 이어서, 이 슬러리를 건조 가스 및 소적들을 형성하기 위한 무화기(atomizer)가 수용되어 있는 건조 챔버로 펌핑한다. 일부 통상의 유형의 무화(atomization)는 회전 훨(원심분리) 무화, 단일-유체/압력 노즐(수압식) 무화, 2-유체 노즐(공압식) 무화, 및 초음파 무화를 포함한다. 건조된 중합체 복합 입자인 생성물은 다양한 수단에 의해, 예컨대 중력에 의해 또는 사이클론, 필터 및 백, 정전기 분리 등을 사용함으로써 수집될 수 있다.
- [0169] 임의의 적합한 무화 공정이 사용될 수 있기는 하지만, 2-유체 노즐 무화기가 종종 사용된다. 이를 무화기의 경우, 1차 유체(예를 들어, 슬러리)가 작은 오리피스를 통해 펌핑되고, 전형적으로 공기 또는 질소인 2차 유체가 작은 오리피스 부근에 공급되어 1차 유체를 추가로 무화시킨다. 1차 유체에 대한 2차 유체의 비의 증가는 통상 슬러리 소적 크기를 감소시키고 코팅 층 내에 단일 중합체 코어 입자를 가질 가능성을 증가시킨다.
- [0170] 2-유체 시스템은 내부 혼합(2차 유체는 최종 오리피스를 빠져나가기 전에 1차 유체 내로 도입됨) 또는 외부 혼합(2차 유체는 1차 유체가 최종 오리피스를 빠져나간 후 도입됨)을 가질 수 있다. 1차 유체에 대해 상대적으로 2차 유체를 도입시키기 위해 다수의 상이한 구성이 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 구성은 라운드 분무(round spray)(1차 유체 오리피스를 둘러싸는 2차 유체의 동심 고리형), 원뿔/중공형 분무(conical/hollow spray), 각진/편평형 분무(angle/flat spray), 소용돌이형 분무(swirl spray) 등일 수 있다. 이를 상이한 구성을 갖는 무화기는 스프레이징 시스템즈 컴퍼니(Spraying Systems Co.) (미국 일리노이주 휘톤 소재)와 같은 다양한 공급처로부터 입수 가능하다.
- [0171] 건조 챔버 안으로 및 밖으로의 벌크 건조 가스의 유동을 위하여 다수의 선택사항이 사용될 수 있다. 충분한 열에너지를 유지하기 위하여 그리고 건조 가스에 충분한 건조 용량(drying capacity)(예를 들어, 낮은 이슬점)을 제공하기 위하여, 건조 공기는 통상 건조 챔버를 통해 연속적으로 순환된다. 무화된 소적들(투입 재료)에 대해 상대적인 건조 가스의 주요 부류의 유동 패턴은 병류(co-current flow), 향류(counter-current flow), 및 혼합류이다. 병류는 투입 재료가 벌크 건조 가스와 동일한 방향으로 이동하는 것을 수반하며; 이는 종종 하향-이동 벌크 건조 가스와 함께, 투입 재료가 무화 직후에 하향 이동하는(예를 들어, 하향 분무되는) 것으로서 구체화된다. 향류는 투입 재료가 벌크 건조 가스와 반대 방향으로 이동하는 것을 수반하며; 이는 종종 벌크 건조 가스가 상향 이동하고 있는 동안에, 투입 재료가 무화 직후에 하향 이동하는(예를 들어, 하향 분무되는) 것으로서 구체화된다. 혼합류는 병류와 향류의 조합인데, 여기서는 투입 재료가 일부 영역 내에서는 벌크 건조 가스와 동일한 방향으로 이동하고 있지만, 다른 영역에서는 반대 방향으로 이동하고 있다. 가장 종종 이러한 유동 패턴은 투입 재료가 상향 방향으로 무화되고 있을 때 관찰되는데, 여기서는 투입 재료가 초기에는 무화에 의해 그에게 부여된 에너지로부터 상향으로 이동하지만, 이어서 중력에 의해 하향으로 당겨진다. 투입 재료는 2개의 방향으로 이동하기 때문에, 벌크 건조 가스가 하향 이동하고 있는지 또는 상향 이동하고 있는지 어느 것이든 관계없이, 벌크 건조 가스는 일부 장소에서는 투입 재료와 함께 이동할 것이고, 다른 장소에서는 투입 재료와 반대로 이동할 것이다.
- [0172] 건조 온도는 통상 로딩된 중합체 코어 입자 및 코팅 용액 또는 분산물의 조성에 기초하여 선택된다. 많은 실시 형태에서, 건조 챔버의 출구에서의 벌크 건조 가스는 (코팅 용액 또는 분산물에서의) 슬러리에 사용된 물 또는 유기 용매의 비점 부근의 온도를 가져서 적절한 건조가 일어나는 것을 보장한다. 그러나, 이 결과, 건조된 고형물을 물 또는 유기 용매의 비점 부근의 온도에 도달하게 된다. 대부분의 경우에, 이는 그것이 잔류 액체를 최소화하기 때문에 유익할 수 있는데, 잔류 액체의 최소화는 개선된 유동성, 존재하고 있는 휘발성 유기 용매로부터의 감소된 위험, 및 불필요한 질량의 감소로 이어질 수 있다.
- [0173] 그러나, 일부 중합체 복합 입자의 경우, 그러한 높은 건조 온도를 사용하는 것이 바람직하지 않을 수 있다. 이는, 예를 들어 중합체 복합 입자의 임의의 성분의 유리 전이 온도, 용융 온도, 또는 분해 온도가 슬러리 내에 함유된 물 또는 유기 용매의 비점 부근인 상황일 수 있다. 특히, 중합체 복합 입자로부터의 생물 활성제의 방출을 방지하거나 최소화하도록 주의해야 한다. 그러한 상황에서, 건조 온도는 전형적으로 중합체 복합 입자의 임의의 바람직하지 않은 변경이 일어날 수 있는 건조 온도 미만으로 감소된다. 건조는, 예를 들어 건조 챔버 내의 체류 시간을 증가시키거나, 건조 가스의 유량을 증가시키거나, 증발 로드(evaporative load)를 감소시키거나, 또는 유동 패턴을 수정함으로써 더 낮은 온도에서 달성될 수 있다.
- [0174] 다수의 코팅 층이 다공성 중합체 코어 입자 주위에 위치될 수 있다. 종종, 더 두꺼운 코팅 층을 제공하기 위해 또는 다공성 중합체 복합 입자로부터의 생물 활성제의 방출 특성을 변경시키기 위해 다수의 층이 부가된다. 다수의 코팅 층이 사용되는 경우, 이들은 통상 서로 상용성이 되도록 선택된다. 많은 실시 형태에서, 동일한 열

가소성 재료 및/또는 왁스가 다수의 코팅 층을 형성하는 데 사용된다.

[0175] 코팅 층은 임의의 원하는 두께를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 두께는 적어도 0.1 마이크로미터, 적어도 0.2 마이크로미터, 적어도 0.5 마이크로미터, 적어도 0.75 마이크로미터, 또는 적어도 1.0 마이크로미터이다. 두께는 최대 5 마이크로미터 또는 그 이상, 최대 4 마이크로미터, 최대 3 마이크로미터, 또는 최대 2 마이크로미터일 수 있다. 중합체 복합 입자 내의 생물 활성제의 방출 프로파일은 통상 코팅 층의 두께에 의해 제어될 수 있다. 즉, 두께가 더 클수록, 코팅 층을 통한 생물 활성제의 방출 속도는 더 느린다. 다른 한편, 생물 활성제의 방출 속도는 코팅 층 두께를 감소시킴으로써 증가될 수 있다.

[0176] 분무 건조 또는 유사 공정에 대한 대안으로서, 중합체 코어 입자(예를 들어, 로딩된 중합체 코어 입자)와 코팅 용액 또는 코팅 분산물의 혼합물이 건조 목적을 위하여 얇은 층으로 펼쳐질 수 있다. 임의의 적합한 건조 방법이 사용될 수 있다. 이어서, 건조된 층을 파쇄하여 중합체 복합 입자를 제공할 수 있다. 예를 들어, 건조된 층을 블렌더 내에 배치하여 입자들을 서로 분리할 수 있다. 얇은 층 내의 %고형물은 전형적으로 동일한 다공성 중합체 복합 입자 내에 다수의 중합체 코어 입자들을 가질 가능성을 감소시키도록 비교적 낮다. 이 방법은 비교적 균일한 코팅 층 두께가 필요하지 않을 때 또는 생물 활성제에 대한 더 넓은 분포의 방출 속도를 제공하기 위해 다양한 코팅 두께가 요구될 수 있는 경우에 사용될 수 있다. 추가적으로, 이 방법은 일정 분포의 방출 속도를 제공하기 위하여 다수의 중합체 코어 입자들이 동일한 코팅 층에 의해 둘러싸여 있는 것이 유익할 수 있을 때 사용될 수 있다.

[0177] 중합체 복합 입자는 전형적으로 다공성 중합체 복합 입자의 총 중량을 기준으로 적어도 20 중량%의 다공성 중합체 코어 입자, 적어도 0.1 중량%의 생물 활성제, 및 적어도 10 중량%의 코팅 층을 함유한다. 일부 예에서, 중합체 복합 입자는 적어도 30 중량%의 다공성 중합체 코어 입자, 적어도 0.5 중량%의 생물 활성제, 및 적어도 20 중량%의 코팅 층을 함유할 수 있다. 다른 예에서, 중합체 복합 입자는 적어도 40 중량%의 다공성 중합체 코어 입자, 적어도 1 중량%의 생물 활성제, 및 적어도 30 중량%의 코팅 층을 함유할 수 있다.

[0178] 중합체 복합 입자는 전형적으로 최대 90 중량%의 다공성 중합체 코어 입자, 최대 40 중량%의 생물 활성제, 및 최대 80 중량%의 코팅 층을 함유한다. 일부 예에서, 중합체 복합 입자는 최대 80 중량%의 다공성 중합체 코어 입자, 최대 30 중량%의 생물 활성제, 및 최대 70 중량%의 코팅 층을 함유할 수 있다. 다른 예에서, 중합체 복합 입자는 최대 70 중량%의 다공성 중합체 코어 입자, 최대 20 중량%의 생물 활성제, 및 최대 60 중량%의 코팅 층을 함유할 수 있다.

[0179] 일부 실시 형태에서, 중합체 복합 입자는 20 내지 90 중량%의 다공성 중합체 코어 입자, 0.1 내지 40 중량%의 생물 활성제, 및 10 내지 80 중량%의 코팅 층을 함유한다. 일부 예에서, 중합체 복합 입자는 30 내지 80 중량%의 다공성 중합체 입자, 0.1 내지 40 중량%의 생물 활성제, 및 20 내지 70 중량%의 코팅 층을 함유한다. 다른 예에서, 중합체 복합 입자는 40 내지 70 중량%의 다공성 중합체 입자, 1 내지 40 중량%의 생물 활성제, 및 30 내지 60 중량%의 코팅 층을 함유한다.

[0180] 다공성 복합 입자는 다양한 생물 활성제를 저장 및 전달하기 위해 다양한 응용에 직접 사용될 수 있다. 이들 다공성 복합 입자는 생물 활성제의 전달을 제공하기 위해 단독으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 다공성 복합 입자는 생물 활성제를 방출하기 위해 식물 부근의 땅속에 둘 수 있다. 대안적으로, 다공성 복합 입자는 시간 경과에 따른 생물 활성제의 방출을 제공하기 위해 약제, 로션, 젤, 크림, 연고, 액체 등과 같은 다양한 조성물을 넣어질 수 있다. 그러한 조성물은 최대 50 중량% 또는 그 이상의 다공성 중합체 복합 입자를 함유할 수 있다.

[0181] 일부 실시 형태에서, 중합체 복합 입자는 코팅 조성물을 제조하기 위해 중합체 결합제와 배합된다. 코팅 조성물은 임의의 적합한 기재 표면에 적용될 수 있다. 적합한 결합제는, 예를 들어 폴리우레탄, 폴리아크릴레이트, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리에스테르, 폴리(락트산), 알긴산, 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체 등을 포함한다. 결합제는 선형일 수 있거나 가교결합될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 다공성 중합체 복합 입자의 코팅 층 상에, 기재 상에, 또는 둘 모두에 존재하는 기와 화학적으로 반응할 수 있는 결합제가 선택된다.

[0182] 코팅 조성물 내의 결합제의 양은 종종, 기재 상에 필름을 형성하기에는 충분하지만 중합체 복합 입자의 표면 상의 모든 기공을 덮기에는 충분하지 않은 양이 되도록 선택된다. 전형적으로, 코팅 조성물은 최대 85 중량% 또는 그 이상의 중합체 복합 입자를 함유한다. 예를 들어, 코팅 조성물은 최대 80 중량%, 최대 70 중량%, 또는 최대 60 중량%의 중합체 복합 입자를 함유할 수 있다. 코팅 조성물은 전형적으로 적어도 10 중량%, 적어도 20 중량%, 적어도 30 중량%, 또는 적어도 40 중량%의 중합체 복합 입자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 코팅은

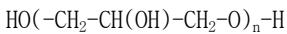
코팅 조성물의 총 중량을 기준으로 20 내지 85 중량%, 40 내지 85 중량%, 50 내지 85 중량%, 또는 60 내지 85 중량%의 중합체 복합 입자를 함유한다. 더 많은 중합체 복합 입자의 첨가는 저장 및 전달될 수 있는 생물 활성제의 양을 증가시키는 경향이 있다.

[0183] 코팅 조성물은 임의의 적합한 기재에 적용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 기재는 다공성이다. 예를 들어, 기재는 섬유질일 수 있으며, 섬유질 기재는 직조 또는 부직일 수 있다. 중합체 복합 입자는 섬유질 기재의 표면 상에 분포되거나, 섬유질 기재 전체에 걸쳐 분포되거나, 또는 둘 모두일 수 있다. 섬유질 기재에 사용되는 섬유들은 임의의 적합한 재료로 구성될 수 있으며, 종종 하나 이상의 재료들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, 섬유질 기재에 사용되는 섬유들 중 적어도 하나는 중합체 복합 입자를 함유하는 코팅 조성물에 사용되는 중합체 결합제와 상호작용할 수 있는 기를 갖는다.

[0184] 다른 태양에서, 다층 중합체 입자가 제공된다. 이러한 입자는 생물 활성제가 중합체 코어 입자 내에 위치되지 않은 것을 제외하고는 전술된 복합 중합체 입자와 유사하다. 다층 중합체 입자는 중합체 코어 입자에 생물학적 작용제를 로딩하지 않고서 제조된 것이거나, 또는 복합 중합체 입자로부터의 생물 활성제의 완전한 방출 후에 남아 있는 입자이다.

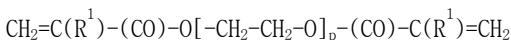
[0185] 다층 중합체 입자는 a) 다공성 중합체 코어 및 b) 다공성 중합체 코어 주위의 코팅 층을 포함하며, 여기서 코팅 층은 열가소성 중합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 다공성 중합체 코어는 i) 제1 상 및 ii) 제1 상에 분산된 제2 상을 포함하는 반응 혼합물의 중합 생성물을 함유하며, 여기서 제1 상의 부피는 제2 상의 부피보다 더 크다. 제1 상은 1) 물과 물 중에 용해된 다당 또는 2) 계면활성제와 화학식 I의 화합물을 포함한다:

[화학식 I]



[0188] 상기 식에서, 변수 n은 1 이상의 정수임. 제2 상은 1) 화학식 II의 제1 단량체를 포함하는 단량체 조성물:

[화학식 II]



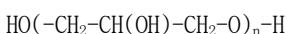
[0191] 상기 식에서, p는 1 이상의 정수이고, R¹은 수소 또는 알킬임; 및 2) 중량 평균 분자량이 500 g/mol 이상인 폴리(프로필렌 글리콜)을 포함하며, 폴리(프로필렌 글리콜)이 중합 생성물로부터 제거되어 다공성 중합체 코어를 제공한다.

[0192] 다층 중합체 입자를 형성하기 위해 사용되는 성분들 및 방법 모두는 생물 활성제가 사용되지 않은 것을 제외하고는 복합 입자에 대해 기재된 것들과 동일하다.

[0193] 복합 중합체 입자 또는 복합 중합체 입자를 사용하여 생물 활성제를 전달하는 방법의 다양한 실시 형태가 제공된다.

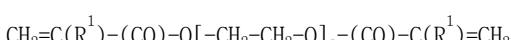
[0194] 실시 형태 1은 중합체 복합 입자이며, 본 중합체 복합 입자는 a) 다공성 중합체 코어, b) 다공성 중합체 코어 내에 위치되어 있으며, 다공성 중합체 코어에 공유 결합되지 않은 생물 활성제, 및 c) 다공성 중합체 코어 주위의 코팅 층을 포함하며, 코팅 층은 열가소성 중합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 다공성 중합체 코어는 i) 제1 상 및 ii) 제1 상에 분산된 제2 상을 포함하는 반응 혼합물의 중합 생성물을 함유하며, 여기서 제1 상의 부피는 제2 상의 부피보다 더 크다. 제1 상은 1) 물과 물 중에 용해된 다당 또는 2) 계면활성제와 화학식 I의 화합물을 포함한다:

[화학식 I]



[0197] 상기 식에서, 변수 n은 1 이상의 정수임. 제2 상은 1) 화학식 II의 제1 단량체를 포함하는 단량체 조성물:

[화학식 II]



[0200] 상기 식에서, p는 1 이상의 정수이고, R¹은 수소 또는 알킬임; 및 2) 중량 평균 분자량이 500 g/mol 이상인 폴

리(프로필렌 글리콜)을 포함하며, 폴리(프로필렌 글리콜)이 중합 생성물로부터 제거되어 다공성 중합체 코어를 제공한다.

[0201] 실시 형태 2는, 중합체 복합 입자는 코어-셀 구성을 가지며, 코어는 다공성 중합체 코어이고, 셀은 코팅 층인, 실시 형태 1의 중합체 복합 입자이다.

[0202] 실시 형태 3은, 제1 상은 물과 제1 상의 총 중량을 기준으로 10 내지 30 중량%의 다당을 포함하는, 실시 형태 1 또는 실시 형태 2의 중합체 복합 입자이다. 다당은 물 중에 용해된다.

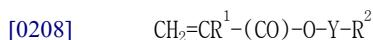
[0203] 실시 형태 4는, 제1 상은 비이온성 계면활성제와 화학식 I의 화합물을 포함하는, 실시 형태 1 또는 실시 형태 2의 중합체 복합 입자이다.

[0204] 실시 형태 5는, 화학식 I의 화합물은 글리세롤인, 실시 형태 4의 중합체 복합 입자이다.

[0205] 실시 형태 6은, 단량체 조성물은 하나의 (메트)아크릴로일 기를 갖는 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 5 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0206] 실시 형태 7은, 단량체 조성물은 화학식 III의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 6 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[화학식 III]

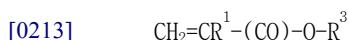


[0209] 화학식 III에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; Y는 단일 결합, 알킬렌, 옥시알킬렌, 또는 폴리(옥시알킬렌)이고; R^2 는 탄소환식 기 또는 복소환식 기이다.

[0210] 실시 형태 8은, 화학식 III의 제2 단량체는 벤질 (메트)아크릴레이트, 2-페녹시에틸 (메트)아크릴레이트, 아이소보르닐 (메트)아크릴레이트, 테트라하이드로푸르푸릴 (메트)아크릴레이트, 3,3,5-트라이메틸사이클로헥실 (메트)아크릴레이트, 또는 에톡실화 노닐 페놀 아크릴레이트인, 실시 형태 6 또는 실시 형태 7의 중합체 복합 입자이다.

[0211] 실시 형태 9는, 단량체 조성물은 화학식 IV의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 8 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[화학식 IV]

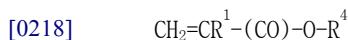


[0214] 화학식 IV에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^3 은 선형 또는 분지형 알킬이다.

[0215] 실시 형태 10은, 화학식 IV의 제2 단량체는 메틸 (메트)아크릴레이트, 에틸 (메트)아크릴레이트, n-프로필 (메트)아크릴레이트, 아이소프로필 (메트)아크릴레이트, n-부틸 (메트)아크릴레이트, 아이소부틸 (메트)아크릴레이트, n-펜틸 (메트)아크릴레이트, 2-메틸부틸 (메트)아크릴레이트, n-헥실 (메트)아크릴레이트, 4-메틸-2-펜틸 (메트)아크릴레이트, 2-에틸헥실 (메트)아크릴레이트, 2-메틸헥실 (메트)아크릴레이트, n-옥틸 (메트)아크릴레이트, 아이소옥틸 (메트)아크릴레이트, 2-옥틸 (메트)아크릴레이트, 아이소노닐 (메트)아크릴레이트, 아이소아밀 (메트)아크릴레이트, n-데실 (메트)아크릴레이트, 아이소데실 (메트)아크릴레이트, 2-프로필헵틸 (메트)아크릴레이트, 아이소트라이데실 (메트)아크릴레이트, 아이소스테아릴 (메트)아크릴레이트, 옥타데실 (메트)아크릴레이트, 2-옥틸데실 (메트)아크릴레이트, 도데실 (메트)아크릴레이트, 라우릴 (메트)아크릴레이트, 또는 헵타데카닐 (메트)아크릴레이트인, 실시 형태 9의 중합체 복합 입자이다.

[0216] 실시 형태 11은, 단량체 조성물은 화학식 V의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[화학식 V]



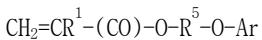
[0219] 화학식 V에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^4 는 화학식 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (여기서, q는 1 이상의 정수임)의 기

또는 하나 이상의 하이드록실 기로 치환된 알킬이다.

[0220] 실시 형태 12는, 화학식 V의 단량체는 2-하이드록시에틸 (메트)아크릴레이트, 2-하이드록시프로필 (메트)아크릴레이트, 3-하이드록시프로필 (메트)아크릴레이트, 및 4-하이드록시부틸 (메트)아크릴레이트, 2-하이드록실부틸 (메트)아크릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노(메트)아크릴레이트, 또는 글리콜 모노(메트)아크릴레이트인, 실시 형태 11의 중합체 복합 입자이다.

[0221] 실시 형태 13은, 단량체 조성물은 화학식 VI의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 11 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[화학식 VI]

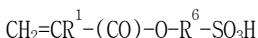


[0224] 화학식 VI에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^5 는 적어도 하나의 하이드록실 기로 치환된 알킬렌이고; Ar은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 기이다.

[0225] 실시 형태 14는, 화학식 VI의 제2 단량체는 2-하이드록시-2-페녹시프로필 (메트)아크릴레이트인, 실시 형태 13의 중합체 복합 입자이다.

[0226] 실시 형태 15는, 단량체 조성물은 화학식 VII의 제2 단량체 또는 그의 염을 추가로 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 14 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[화학식 VII]

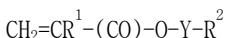


[0229] 화학식 VIII에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^6 은 알킬렌이다.

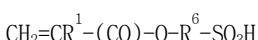
[0230] 실시 형태 16은, 화학식 VII의 제2 단량체는 설포에틸 (메트)아크릴레이트 또는 설포프로필 (메트)아크릴레이트인, 실시 형태 15의 중합체 복합 입자이다.

[0231] 실시 형태 17은, 단량체 조성물은 화학식 II의 단량체, 화학식 III의 단량체, 및 화학식 VII의 단량체 또는 그의 염을 추가로 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 6 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[화학식 III]



[화학식 VII]



[0236] 화학식 III에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; Y는 단일 결합, 알킬렌, 옥시알킬렌, 또는 폴리(옥시알킬렌)이고; R^2 는 탄소환식 기 또는 복소환식 기이다. 화학식 VII에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^6 은 알킬렌이다.

[0237] 실시 형태 18은, 단량체 조성물은 20 내지 80 중량%의 화학식 II의 단량체, 20 내지 80 중량%의 화학식 III의 단량체, 및 1 내지 20 중량%의 화학식 VII의 단량체를 포함하는, 실시 형태 17의 중합체 복합 입자이다.

[0238] 실시 형태 19는, 단량체 조성물은 40 내지 60 중량%의 화학식 II의 단량체, 40 내지 60 중량%의 화학식 III의 단량체, 및 1 내지 10 중량%의 화학식 VII의 단량체를 포함하는, 실시 형태 18의 중합체 복합 입자이다.

[0239] 실시 형태 20은, 중합체 코어는 평균 직경이 1 내지 200 마이크로미터의 범위인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 18 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0240] 실시 형태 21은, 중합체 코어는 평균 크기가 1 내지 200 나노미터의 범위인 기공을 갖는, 실시 형태 20의 중합체 복합 입자이다.

[0241] 실시 형태 22는, 생물 활성제는 제초제, 살균제, 살진균제, 또는 이들의 혼합물인, 실시 형태 1 내지 실시 형

태 21 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0242] 실시 형태 23은, 코팅 층은 실리콘계 열가소성 중합체, (메트)아크릴레이트계 열가소성 중합체, 스티렌계 열가소성 중합체, 또는 폐녹시계 수지를 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 22 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

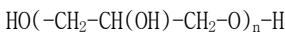
[0243] 실시 형태 24는, 코팅 층은 동물성 왁스, 식물성 왁스, 석유 왁스, 수소화 식물성 오일, 또는 폴리에틸렌을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 22 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0244] 실시 형태 25는, 코팅 층은 0.1 마이크로미터 내지 5 마이크로미터의 범위의 두께를 갖는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 24 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0245] 실시 형태 26은, 중합체 복합 입자는 20 내지 90 중량%의 다공성 중합체 코어, 0.1 내지 40 중량%의 생물 활성제, 및 10 내지 80 중량%의 코팅 층을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 24 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

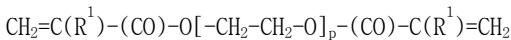
[0246] 실시 형태 27은 생물 활성제의 전달 방법이다. 본 방법은 a) 다공성 중합체 코어, b) 다공성 중합체 코어 내에 위치되어 있으며, 다공성 중합체 코어에 공유 결합되지 않은 생물 활성제, 및 c) 다공성 중합체 코어 주위의 코팅 층을 포함하며, 코팅 층은 열가소성 중합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 중합체 복합 입자를 제공하는 단계를 포함한다. 본 방법은 코팅 층을 통한 확산에 의해 중합체 복합 입자로부터 생물 활성제를 방출하는 단계를 추가로 포함한다. 다공성 중합체 코어는 i) 제1 상 및 ii) 제1 상에 분산된 제2 상을 포함하는 반응 혼합물의 중합 생성물을 함유하며, 여기서 제1 상의 부피는 제2 상의 부피보다 더 크다. 제1 상은 1) 물과 물 중에 용해된 다팡 또는 2) 계면활성제와 화학식 I의 화합물을 포함한다:

[화학식 I]



[0248] 상기 식에서, 변수 n은 1 이상의 정수임. 제2 상은 1) 화학식 II의 제1 단량체를 포함하는 단량체 조성물:

[화학식 II]



[0249] 상기 식에서, p는 1 이상의 정수이고, R¹은 수소 또는 알킬임; 및 2) 중량 평균 분자량이 500 g/mol 이상인 폴리(프로필렌 글리콜)을 포함하며, 폴리(프로필렌 글리콜)이 중합 생성물로부터 제거되어 다공성 중합체 코어를 제공한다.

[0250] 실시 형태 28은, 제1 상은 물과 제1 상의 총 중량을 기준으로 10 내지 30 중량%의 다팡을 포함하는, 실시 형태 27의 방법이다.

[0251] 실시 형태 29는, 제1 상은 화학식 I의 화합물과 비이온성 계면활성제를 포함하는, 실시 형태 27의 방법이다.

[0252] 실시 형태 30은, 중합체 복합 입자를 제공하는 단계는 다공성 중합체 코어를 형성하는 단계; 생물 활성제를 다공성 중합체 코어 내에 위치시켜 로딩된 중합체 입자를 형성하는 단계; 및 코팅 층을 로딩된 중합체 입자 주위에 침착시키는 단계를 포함하는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 29 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0253] 실시 형태 31은, 코팅 층을 침착시키는 단계는 코팅 용액 또는 코팅 분산물을 제조하는 단계; 로딩된 중합체 입자를 코팅 용액 또는 코팅 분산물과 혼합하여 슬러리를 형성하는 단계; 및 분무 건조 또는 유동층 건조에 의해 슬러리를 건조시키는 단계를 포함하는, 실시 형태 30의 방법이다.

[0254] 실시 형태 32는, 중합체 복합 입자는 코어-셀 구성을 가지며, 코어는 다공성 중합체 코어이고, 셀은 코팅 층인, 실시 형태 27 내지 실시 형태 31 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0255] 실시 형태 33은, 중합체 복합 입자는 단일 다공성 중합체 코어 주위에 코팅 층을 갖는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 31 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

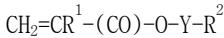
[0256] 실시 형태 34는, 중합체 복합 입자는 다수의 다공성 중합체 코어 주위에 코팅 층을 갖는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 31 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0257] 실시 형태 35는, 단량체 조성물은 하나의 (메트)아크릴로일 기를 갖는 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형

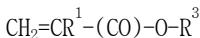
태 27 내지 실시 형태 34 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0261] 실시 형태 36은, 단량체 조성물은 화학식 III, 화학식 IV, 또는 둘 모두의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 35 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0262] [화학식 III]



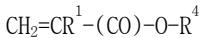
[0264] [화학식 IV]



[0266] 화학식 III에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; Y는 단일 결합, 알킬렌, 옥시알킬렌, 또는 폴리(옥시알킬렌)이고; R^2 는 탄소환식 기 또는 복소환식 기이다. 화학식 IV에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^3 은 선형 또는 분지형 알킬이다.

[0267] 실시 형태 37은, 단량체 조성물은 화학식 V의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 36 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

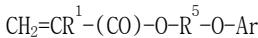
[0268] [화학식 V]



[0270] 화학식 V에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^4 는 화학식 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (여기서, q는 1 이상의 정수임)의 기 또는 하나 이상의 하이드록실 기로 치환된 알킬이다.

[0271] 실시 형태 38은, 단량체 조성물은 화학식 VI의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 37 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

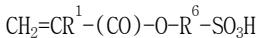
[0272] [화학식 VI]



[0274] 화학식 VI에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^5 는 적어도 하나의 하이드록실 기로 치환된 알킬렌이고; Ar은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 기이다.

[0275] 실시 형태 39는, 단량체 조성물은 화학식 VII의 제2 단량체 또는 그의 염을 추가로 포함하는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 38 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

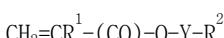
[0276] [화학식 VII]



[0278] 화학식 VIII에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^6 은 알킬렌이다.

[0279] 실시 형태 40은, 단량체 조성물은 화학식 II의 제1 단량체, 화학식 III의 제2 단량체, 및 화학식 VII의 다른 제2 단량체 또는 그의 염을 포함하는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 39 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0280] [화학식 III]



[0282] [화학식 VII]



[0284] 화학식 III에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; Y는 단일 결합, 알킬렌, 옥시알킬렌, 또는 폴리(옥시알킬렌)이고; R^2

는 탄소환식 기 또는 복소환식 기이다. 화학식 VII에서, R¹은 수소 또는 메틸이고; R⁶은 알킬렌이다.

[0285] 실시 형태 41은, 단량체 조성물은 20 내지 80 중량%의 화학식 II의 단량체, 20 내지 80 중량%의 화학식 III의 단량체, 및 1 내지 20 중량%의 화학식 VII의 단량체를 포함하는, 실시 형태 40의 방법이다.

[0286] 실시 형태 42는, 단량체 조성물은 40 내지 60 중량%의 화학식 II의 단량체, 40 내지 60 중량%의 화학식 III의 단량체, 및 1 내지 10 중량%의 화학식 VII의 단량체를 포함하는, 실시 형태 41의 방법이다.

[0287] 실시 형태 43은, 중합체 코어는 평균 직경이 1 내지 200 마이크로미터의 범위인, 실시 형태 27 내지 실시 형태 42 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0288] 실시 형태 44는, 중합체 코어는 평균 크기가 1 내지 200 나노미터의 범위인 기공을 갖는, 실시 형태 43의 방법이다.

[0289] 실시 형태 45는, 생물 활성제는 제초제, 살гон충제, 살진균제, 또는 이들의 혼합물인, 실시 형태 27 내지 실시 형태 44 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0290] 실시 형태 46은, 코팅 층은 실리콘계 열가소성 중합체, (메트)아크릴레이트계 열가소성 중합체, 올레핀계 열가소성 중합체, 스티렌계 열가소성 중합체, 또는 페녹시계 수지를 포함하는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 45 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0291] 실시 형태 47은, 코팅 층은 동물성 왁스, 식물성 왁스, 석유 왁스, 수소화 식물성 오일, 또는 폴리에틸렌을 포함하는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 46 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0292] 실시 형태 48은, 코팅 층은 0.1 마이크로미터 내지 5 마이크로미터의 범위의 두께를 갖는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 47 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0293] 실시 형태 49는, 중합체 복합 입자는 20 내지 90 중량%의 다공성 중합체 코어, 0.1 내지 40 중량%의 생물 활성제, 및 10 내지 80 중량%의 코팅 층을 포함하는, 실시 형태 27 내지 실시 형태 48 중 어느 하나의 실시 형태의 방법이다.

[0294] 실시 형태 50은 중합체 복합 입자이며, 본 중합체 복합 입자는 a) 다공성 중합체 코어, b) 다공성 중합체 코어 내에 위치되어 있으며, 다공성 중합체 코어에 공유 결합되지 않은 생물 활성제, 및 c) 다공성 중합체 코어 주위의 코팅 층을 포함하며, 코팅 층은 열가소성 중합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 다공성 중합체 코어는 i) 제1 상 및 ii) 제1 상에 분산된 제2 상을 포함하는 반응 혼합물의 중합 생성물을 함유하며, 여기서 제1 상의 부피는 제2 상의 부피보다 더 크다. 제1 상은 1) 물과 물 중에 용해된 다당 또는 2) 계면활성제와 화학식 I의 화합물을 포함한다:

[0295] [화학식 I]

[0296] HO(-CH₂-CH(OH)-CH₂-O)_n-H

[0297] 상기 식에서, 변수 n은 1 이상의 정수임. 제2 상은 1) 단량체 조성물 및 2) 중량 평균 분자량이 500 g/mol 이상인 폴리(프로필렌 글리콜)을 포함하며, 폴리(프로필렌 글리콜)이 중합 생성물로부터 제거되어 다공성 중합체 코어를 제공한다. 단량체 조성물은 화학식 II의 단량체 및 화학식 VII의 단량체 또는 그의 염을 포함한다.

[0298] [화학식 II]

[0299] CH₂=C(R¹)-(CO)-O[-CH₂-CH₂-O]_p-(CO)-C(R¹)=CH₂

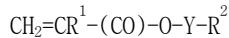
[0300] [화학식 VII]

[0301] CH₂=CR¹-(CO)-O-R⁶-SO₃H

[0302] 화학식 II에서, 변수 p는 1 이상의 정수이고, R¹은 수소 또는 알킬이다. 화학식 VII에서, R¹은 수소 또는 메틸이고; R⁶은 알킬렌이다.

[0303] 실시 형태 51은, 단량체 조성물은 화학식 III의 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 50의 중합체 복합 입자이다.

[0304] [화학식 III]



[0306] 화학식 III에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; Y는 단일 결합, 알킬렌, 옥시알킬렌, 또는 폴리(옥시알킬렌)이고; R^2 는 탄소환식 기 또는 복소환식 기이다.

[0307] 실시 형태 52는, 제1 상은 물과 제1 상의 총 중량을 기준으로 10 내지 30 중량%의 다당을 포함하는, 실시 형태 51의 중합체 복합 입자이다.

[0308] 실시 형태 53은, 제1 상은 화학식 I의 화합물과 비이온성 계면활성제를 포함하는, 실시 형태 51의 중합체 복합 입자이다.

[0309] 실시 형태 54는, 화학식 I의 화합물은 글리세롤인, 실시 형태 53의 중합체 복합 입자이다.

[0310] 실시 형태 55는, 화학식 III의 단량체는 벤질 (메트)아크릴레이트, 2-페녹시에틸 (메트)아크릴레이트, 아이소보르닐 (메트)아크릴레이트, 테트라하이드로푸르푸릴 (메트)아크릴레이트, 3,3,5-트라이메틸사이클로헥실 (메트)아크릴레이트, 또는 에톡실화 노닐 페놀 아크릴레이트인, 실시 형태 50 또는 실시 형태 54의 중합체 복합 입자이다.

[0311] 실시 형태 56은, 화학식 VII의 단량체는 설포에틸 (메트)아크릴레이트 또는 설포프로필 (메트)아크릴레이트인, 실시 형태 50 내지 실시 형태 55 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0312] 실시 형태 57은, 화학식 III의 단량체는 2-페녹시 (메트)아크릴레이트이고, 화학식 VII의 단량체는 설포에틸 (메트)아크릴레이트인, 실시 형태 50 내지 실시 형태 56 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0313] 실시 형태 58은, 단량체 조성물은 20 내지 80 중량%의 화학식 II의 단량체, 20 내지 80 중량%의 화학식 III의 단량체, 및 1 내지 20 중량%의 화학식 VII의 단량체를 포함하는, 실시 형태 50 내지 실시 형태 57 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0314] 실시 형태 59는, 단량체 조성물은 40 내지 60 중량%의 화학식 II의 단량체, 40 내지 60 중량%의 화학식 III의 단량체, 및 1 내지 10 중량%의 화학식 VII의 단량체를 포함하는, 실시 형태 50 내지 실시 형태 58 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0315] 실시 형태 60은, 중합체 코어는 평균 직경이 1 내지 200 마이크로미터의 범위인, 실시 형태 50 내지 실시 형태 59 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0316] 실시 형태 61은, 중합체 코어는 평균 크기가 1 내지 200 나노미터의 범위인 기공을 갖는, 실시 형태 50 내지 실시 형태 60 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0317] 실시 형태 62는, 생물 활성제는 제초제, 살균제, 살진균제, 또는 이들의 혼합물인, 실시 형태 50 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0318] 실시 형태 63은, 코팅 층은 실리콘계 열가소성 중합체, (메트)아크릴레이트계 열가소성 중합체, 올레핀계 열가소성 중합체, 스티렌계 열가소성 중합체, 또는 페녹시계 수지를 포함하는, 실시 형태 50 내지 실시 형태 62 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0319] 실시 형태 64는, 코팅 층은 동물성 왁스, 식물성 왁스, 석유 왁스, 수소화 식물성 오일, 또는 폴리에틸렌을 포함하는, 실시 형태 50 내지 실시 형태 63 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0320] 실시 형태 65는, 코팅 층은 0.1 마이크로미터 내지 5 마이크로미터의 범위의 두께를 갖는, 실시 형태 50 내지 실시 형태 64 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0321] 실시 형태 66은, 중합체 복합 입자는 20 내지 90 중량%의 다공성 중합체 코어, 0.1 내지 40 중량%의 생물 활성제, 및 10 내지 80 중량%의 코팅 층을 포함하는, 실시 형태 50 내지 실시 형태 65 중 어느 하나의 실시 형태의 중합체 복합 입자이다.

[0322] 실시 형태 67은 다층 중합체 입자로서, 본 다층 중합체 입자는 a) 다공성 중합체 코어 및 b) 다공성 중합체 코어 주위의 코팅 층을 포함하며, 여기서 코팅 층은 열가소성 중합체, 왁스, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 다공성 중합체 코어는 i) 제1 상 및 ii) 제1 상에 분산된 제2 상을 포함하는 반응 혼합물을의 중합 생성물을 함유하

며, 여기서 제1 상의 부피는 제2 상의 부피보다 더 크다. 제1 상은 1) 물과 물 중에 용해된 다당 또는 2) 계면 활성제와 화학식 I의 화합물을 포함한다:

[0323] [화학식 I]

[0324] $\text{HO}(-\text{CH}_2-\text{CH(OH)}-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$

[0325] 상기 식에서, 변수 n은 1 이상의 정수임. 제2 상은 1) 화학식 II의 제1 단량체를 포함하는 단량체 조성물:

[0326] [화학식 II]

[0327] $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}^1)-(\text{CO})-\text{O}[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_p-(\text{CO})-\text{C}(\text{R}^1)=\text{CH}_2$

[0328] 상기 식에서, p는 1 이상의 정수이고, R^1 은 수소 또는 알킬임; 및 2) 중량 평균 분자량이 500 g/mol 이상인 폴리(프로필렌 글리콜)을 포함하며, 폴리(프로필렌 글리콜)이 중합 생성물로부터 제거되어 다공성 중합체 코어를 제공한다.

[0329] 실시 형태 68은, 중합체 복합 입자는 코어-셀 구성을 가지며, 코어는 다공성 중합체 코어이고, 셀은 코팅 층인, 실시 형태 67의 다층 중합체 입자이다.

[0330] 실시 형태 69는, 제1 상은 물과 제1 상의 총 중량을 기준으로 10 내지 30 중량%의 다당을 포함하는, 실시 형태 67 또는 실시 형태 68의 다층 중합체 입자이다. 다당은 물 중에 용해된다.

[0331] 실시 형태 70은, 제1 상은 비이온성 계면활성제와 화학식 I의 화합물을 포함하는, 실시 형태 67 또는 실시 형태 68의 다층 중합체 입자이다.

[0332] 실시 형태 71은, 화학식 I의 화합물은 글리세롤인, 실시 형태 70의 다층 중합체 입자이다.

[0333] 실시 형태 72는, 단량체 조성물은 하나의 (메트)아크릴로일 기를 갖는 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 71 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.

[0334] 실시 형태 73은, 단량체 조성물은 화학식 III의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 72 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.

[0335] [화학식 III]

[0336] $\text{CH}_2=\text{CR}^1-(\text{CO})-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^2$

[0337] 화학식 III에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; Y는 단일 결합, 알킬렌, 옥시알킬렌, 또는 폴리(옥시알킬렌)이고; R^2 는 탄소환식 기 또는 복소환식 기이다.

[0338] 실시 형태 74는, 단량체 조성물은 화학식 IV의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 73 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.

[0339] [화학식 IV]

[0340] $\text{CH}_2=\text{CR}^1-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$

[0341] 화학식 IV에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^3 은 선형 또는 분지형 알킬이다.

[0342] 실시 형태 75는, 단량체 조성물은 화학식 V의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 74 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.

[0343] [화학식 V]

[0344] $\text{CH}_2=\text{CR}^1-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^4$

[0345] 화학식 V에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^4 는 화학식 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (여기서, q는 1 이상의 정수임)의 기 또는 하나 이상의 하이드록실 기로 치환된 알킬이다.

- [0346] 실시 형태 76은, 단량체 조성물은 화학식 VI의 제2 단량체를 추가로 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 75 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.
- [0347] [화학식 VI]
- [0348] $\text{CH}_2=\text{CR}^1-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^5-\text{O}-\text{Ar}$
- [0349] 화학식 VI에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^5 는 적어도 하나의 하이드록실 기로 치환된 알킬렌이고; Ar은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 기이다.
- [0350] 실시 형태 77은, 단량체 조성물은 화학식 VII의 제2 단량체 또는 그의 염을 추가로 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 76 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.
- [0351] [화학식 VII]
- [0352] $\text{CH}_2=\text{CR}^1-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^6-\text{SO}_3\text{H}$
- [0353] 화학식 VIII에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^6 은 알킬렌이다.
- [0354] 실시 형태 78은, 단량체 조성물은 화학식 II의 단량체, 화학식 III의 단량체, 및 화학식 VII의 단량체 또는 그의 염을 추가로 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 77 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.
- [0355] [화학식 III]
- [0356] $\text{CH}_2=\text{CR}^1-(\text{CO})-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^2$
- [0357] [화학식 VII]
- [0358] $\text{CH}_2=\text{CR}^1-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^6-\text{SO}_3\text{H}$
- [0359] 화학식 III에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; Y는 단일 결합, 알킬렌, 옥시알킬렌, 또는 폴리(옥시알킬렌)이고; R^2 는 탄소환식 기 또는 복소환식 기이다. 화학식 VII에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고; R^6 은 알킬렌이다.
- [0360] 실시 형태 79는, 단량체 조성물은 20 내지 80 중량%의 화학식 II의 단량체, 20 내지 80 중량%의 화학식 III의 단량체, 및 1 내지 20 중량%의 화학식 VII의 단량체를 포함하는, 실시 형태 78의 다층 중합체 입자이다.
- [0361] 실시 형태 80은, 중합체 코어는 평균 직경이 1 내지 200 마이크로미터의 범위인, 실시 형태 67 내지 실시 형태 79 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.
- [0362] 실시 형태 81은, 중합체 코어는 평균 크기가 1 내지 200 나노미터의 범위인 기공을 갖는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 80 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.
- [0363] 실시 형태 82는, 코팅 층은 실리콘계 열가소성 중합체, (메트)아크릴레이트계 열가소성 중합체, 올레핀계 열가소성 중합체, 스티렌계 열가소성 중합체, 또는 폐녹시계 수지를 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 81 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.
- [0364] 실시 형태 83은, 코팅 층은 동물성 왁스, 식물성 왁스, 석유 왁스, 수소화 식물성 오일, 또는 폴리에틸렌을 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 82 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.
- [0365] 실시 형태 84는, 코팅 층은 0.1 마이크로미터 내지 5 마이크로미터의 범위의 두께를 갖는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 83 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.
- [0366] 실시 형태 85는, 중합체 복합 입자는 20 내지 90 중량%의 다공성 중합체 코어, 0.1 내지 40 중량%의 생물 활성제, 및 10 내지 80 중량%의 코팅 층을 포함하는, 실시 형태 67 내지 실시 형태 84 중 어느 하나의 실시 형태의 다층 중합체 입자이다.
- [0367] 실시예
- [0368] 달리 기재되지 않는다면, 실시예에서 사용된 모든 화학물질은 시그마-알드리치 코포레이션(미국 미주리주 세인

트루이스 소재)으로부터 입수될 수 있다.

[0369] [표 1]

재료 및 공급처의 목록

재료	설명
APG 325 N	코그니스 코포레이션(Cognis Corp.)(미국 오하이오주 신시내티 소재)으로부터 입수 가능한 비이온성 알킬 폴리글루코사이드 계면활성제에 대한 상표명
캐스터 왁스	버텔루스 퍼포먼스 머티리얼즈, 인크.(Vertellus Performance Materials, Inc.)(미국 노스캐롤라이나주 그린스보로 소재)로부터 입수 가능한 왁스질 재료에 대한 상표명; 공급처에 따르면, 글리세롤 트라이-(12-하이드록시스테아레이트)가 주 성분임
IBMA/BMA 중합체	중량 평균 분자량이 약 200,000 달톤인, 아이소부틸 메타크릴레이트와 부틸 메타크릴레이트 단량체의 50/50 중량% 혼합물로부터 형성된 공중합체; 이 공중합체는 사이언티픽 폴리머 프로덕츠, 인크.(Scientific Polymer Products, Inc.)(미국 뉴욕주 뉴욕 소재)로부터 입수 가능함
IPA	시그마 알드리치(미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 입수 가능한 아이소프로필 알코올
이로가큐어 819	바스프(미국 뉴저지주 폴로햄파크 소재)로부터 입수 가능한 광개시제 비스(2,4,6-트라이메틸벤조일)-페닐포스핀 옥사이드에 대한 상표명
PHMB	아크 케미칼(Arch Chemical)(미국 조지아주 아틀란타 소재)로부터 입수 가능한 폴리헥사메틸렌 바이구아나이드
PKHW-34	인켐(InChem)(미국 사우스캐롤라이나주 롤링 소재)으로부터의 물 중 34 중량% 분산물로서 입수한 폐녹시 수지
PMMA	폴리사이언티즈, 인크.(미국 펜실베이니아주 워링턴 소재)로부터 입수한 폴리(메틸 메타크릴레이트); 공급처에 따르면, 분자량은 절도 측정에 기초하여 약 25,000 달톤임
PPG4000	중량 평균 분자량이 4000 달톤이고 알파 에이사(미국 매사추세츠주 워드워스 소재)로부터 입수 가능한 폴리프로필렌 글리콜
SPOx 탄성중합체	하기에 기재된 바와 같이 제조된 폴리(다이메틸실록산-옥사미드) 선형 공중합체(예비 실시 예 4 참조).
SR 339	사토미 컴퍼니, 인크.(미국 펜실베이니아주 엑스턴 소재)로부터 입수 가능한 2-페녹시에틸 아크릴레이트 에스테로에 대한 상표명
SR 6030P	중량 평균 분자량이 400 달톤이고 사토미 컴퍼니, 인크.(미국 펜실베이니아주 엑스턴 소재)로부터 입수 가능한 폴리에틸렌 글리콜 400 다이메타크릴레이트에 대한 상표명
2-설포에틸 메타크릴레이트	사이언티픽 폴리머, 인크.(Scientific Polymer, Inc.)(미국 뉴욕주 온타리오 소재)로부터 입수 가능한 단량체
TMX	시그마-알드리치(미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 입수 가능한 살콘충제인 티아메톡신
α,ω -비스(아미노프로필)- 폴리다이메틸실록산 다이아민	미국 특허 제 5,214,119 호(레이 등)의 실시 예 2에 기재된 절차에 따라 제조된, 약 25,000 달톤의 중량 평균 분자량을 가진, 하기 화학식의 실리콘 다이아민: $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$

[0370]

TMX-로딩된 입자 또는 PHMB-로딩된 입자에 대한 방출 시험 방법

[0372]

TMX-로딩된 입자(즉, TMX로 로딩된 다공성 중합체 코어 입자)로부터의 TMX의 물에서의 방출을 하기 방법을 사용하여 평가하였다. TMX-로딩된 입자의 10 밀리그램 샘플을 여러 개 청량해서 별개의 125 mL 투명 유리 자(jar) 들 내로 넣었다. 부피측정 피펫(volumetric pipette)을 사용하여, 100 mL의 물(비앤제이(B&J)로부터의 HPLC-등급)을 각각의 자에 첨가하였다. 샘플 용기들의 캡을 닫고 기계식의 팔 달린 진탕기(mechanical wrist-action shaker) 상에서 실온에서 0.5시간, 7시간, 24시간, 또는 48시간 동안 진탕하였다. 각각의 시점에서의 조사를 위하여 2회 반복 샘플을 제조하였다. (용해되지 않은 입자를 포함하지 않은) 액체상(liquid phase)의 분획물을 액체 크로마토그래피-질량 분광(LC-MS) 분석을 위해 회수하였다.

[0373]

TMX의 참조 표준들을 또한 1.0 내지 15.0 마이크로그램/mL의 보정 범위로 물에서 제조하였으며; 이들 참조 표준을 또한 LC-MS로 분석하였다.

[0374]

애질런트(Agilent) 6224 LC-TOF 시스템을 사용하여 LC-MS 분석을 수행하였다. LC-TOF는 양이온 전 스캔 모드(m/z 는 105 내지 1700의 범위임)로 작동되는 이중-분무 전기분무 이온화(ESI) 공급원을 구비하였다. 추가적으로, ESI-MS에 의한 검출 전에 온라인으로 애질런트 1260 다이오드 어레이 검출기를 사용하여 UV 흡광 데이터를

획득하였다. TMX의 정량화를 위해 254 nm 신호를 사용하였다. HPLC 컬럼: 애질런트 이클립스(Eclipse) XDB-C18, 150 mm x 3.0 mm, 5 마이크로미터 입자 크기. HPLC 컬럼 온도는 40°C로 설정하였다. HPLC 이동상은 용액 (A) 6 mM 암모늄 아세테이트를 갖는 물 및/또는 용액 (B) 6 mM 암모늄 아세테이트를 갖는 아세토니트릴-물, 98/2, v/v였다. 구배 방법을 사용하였다. 구배는 10 중량%의 용액 B 및 90 중량%의 용액 A를 함유하는 초기 이동상으로부터 100 중량%의 용액 B를 함유하는 최종 이동상까지 15분에 걸쳐 선형 변화를 포함하였다. 최종 이동상을 추가 15분 동안 사용하였다. HPLC 유량은 0.5 mL/min으로 설정하였다. 샘플 주입 부피는 10 마이크로리터였다. 각각의 시점에 대해 2회 반복(즉, n=2)의 평균으로서 결과를 기록하였다.

[0375] PHMB-로딩된 입자(즉, PHMB로 로딩된 다공성 중합체 코어 입자)로부터의 PHMB의 물에서의 방출을 TMX-로딩된 입자에 대해 전술된 것과 동일한 방식으로 수행하였다.

예비 실시예 1(PE-1): 다공성 코어 입자의 제조

[0377] 단량체 SR 339(50 g), SR 6030P(50 g) 및 2-설포에틸 메타크릴레이트(5 g)를 PPG4000(43 g) 및 이르가큐어 819(250 mg)와 혼합하였다. 혼합물을 약 40°C 내지 50°C에서 20분 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 7.5 g의 APG 325 N과 사전에 혼합된 750 g의 글리세롤에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20분 동안 전단 혼합하였다. 이어서, 혼합물을 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET)의 2개의 시트들 사이에 얇게 펼치고, 경화 재료의 표면으로부터 약 15 cm(6 인치)에 위치된 (미국 캘리포니아주 업랜드 소재의 유브이피, 엘엘씨(UVP, LLC)로부터 입수가능한) 100 와트의 장파장 블랙 레이(BLACK RAY) UV 램프를 사용하여 10 내지 15분 동안 자외광으로 경화시켰다.

[0378] 이어서, 경화된 혼합물을 500 mL의 IPA 중에 분산시키고, 30분 동안 진탕하고, (독일 소재의 에펜도르프(Eppendorf)로부터 입수가능한) 에펜도르프 5810 R 원심분리기 내에서 3000 rpm으로 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 이어서 생성된 입자를 두 번째 행굼을 위하여 다른 500 mL의 IPA 중에 재현탁시킨 후 원심분리하였으며, 상청액을 폐기하였다. 입자를 70°C에서 하룻밤 오븐-건조시켰다. 도 1a, 도 1b, 및 도 1c는 건조된 나노-다공성 마이크로-입자(즉, 다공성 중합체 코어 입자)의 SEM 이미지를 보여준다.

예비 실시예 2(PE-2): PHMB-로딩된 입자의 제조

[0380] PE-1에 따라 제조된 다공성 중합체 코어 입자(25 g)에 30 mL의 메탄을 중에 용해된 125 mg의 PHMB의 용액을 약 10분 동안 흡수시켰다. 이어서, 생성된 입자를 3시간 동안 공기 건조시키고, 이어서 1시간 동안 진공 건조시켰다. 생성물은 PHMB-로딩된 입자였다. 이론 로딩률은 다공성 중합체 코어 입자 g당 5 mg의 PHMB였다.

예비 실시예 3(PE-3): TMX-로딩된 입자의 제조

[0382] PE-1에 따라 제조된 다공성 중합체 코어 입자(240 g)를 900 g의 다이클로로메탄 중에 용해된 100 g의 TMX의 용액 중에 2시간 동안 액침하였다. 이어서, 생성된 입자를 1시간 동안 공기 건조시키고, 40°C에서 하룻밤 오븐 건조시켰다. 최종 생성물은 TMX-로딩된 입자였다. 이론 로딩률은 약 40 중량%(다공성 중합체 코어 입자 g당 0.4 g의 TMX)였다.

예비 실시예 4(PE-4): SPOx 탄성중합체의 제조

[0384] 실리콘 폴리옥사미드(SPOx) 탄성중합체를 2개의 단계로 제조하였다. 첫 번째 단계에서는, 분자량이 25,000 g/mol인 α , ω -비스(아미노프로필)폴리다이메틸실록산 다이아민을 다이에틸 옥살레이트로 캡핑하여 α , ω -옥사미도 옥살레이트 에스테르 캡핑된 전구체를 제공하였다. 미국 특허 제7,371,464호(셔먼 등)에서의 예비 실시예 1의 일반적인 절차에 따라 이 단계를 완료하였다. 다이에틸 옥살레이트를 다이아민에 대해 몰 과량으로 사용하여 α , ω -옥사미도 옥살레이트 에스테르 캡핑된 전구체를 제공하였다. 전구체들의 혼합물 대신에 상기의 α , ω -옥사미도 옥살레이트 에스테르 캡핑된 전구체를 사용하였고 반응 시간이 4일인 것을 제외하고는, 미국 특허 제7,371,464호(셔먼 등)에서의 예비 실시예 3의 일반적인 절차에 따라, 에틸렌 다이아민을 사용하여 이 전구체를 실리콘 폴리옥사미드 탄성중합체 내로 사슬-연장시켰다. 전구체 대 에틸렌 다이아민의 몰비는 1 대 1이었다. 생성된 SPOx 탄성중합체를 경도를 결정하지 않고서 원상태(neat)로 사용하였다.

실시예 1(EX-1): SPOx-코팅된 PHMB-로딩된 입자

[0386] PE-2의 PHMB-로딩된 입자(25 g)를 500 g의 헵탄 중에 용해된 PE-2로부터의 SPOx 중합체 25 g과 혼합하였다. 이어서, 이 혼합물을 유리 팬에 펼치고, 3시간 동안 공기 건조시켰다. 건조된 생성물을 블렌더를 사용하여 (약 10 내지 100 마이크로미터 범위의) 작은 입자로 파쇄하여, SPOx-코팅된 PHMB-로딩된 입자를 제공하였다. PHMB 로딩 수준은 중합체 복합 입자(SPOx-코팅된 PHMB-로딩된 입자)에 대해 약 0.5 중량%(다공성 중합체 코어 입자 g

당 5 mg의 PHMP) 또는 약 0.25 중량%인 것으로 계산되었다.

[0387] PE-2의 PHMB-로딩된 입자(코팅 층 없음) 및 EX-1의 SPOx-코팅된 PHMB-로딩된 입자에 대한 물에서의 PHMB-방출 프로파일을 전술된 방출 시험 방법을 사용하여 결정하였다. 결과가 표 2에 요약되어 있다. 표에서의 값은 추출 용액 mL당 PHMB의 마이크로그램이다.

[0388]

[표 2]

시간 경과에 따른 PHMB 방출

샘플	0.1 시간 마이크로그램/mL	0.5 시간 마이크로그램/mL	7 시간 마이크로그램/mL	24 시간 마이크로그램/mL
PE-2	151	134	154	186
EX-1	13	37	69	89

[0389]

실시예 2A 및 실시예 2B(EX-2A 및 EX-2B): 메타크릴레이트-코팅된 TMX-로딩된 입자

[0390] EX-2A 재료를 다음과 같이 제조하였다. PE-3의 TMX-로딩된 입자의 340 g의 샘플을 3000 g의 톨루엔 중에 사전에 용해된 272 g의 IBMA/BMA 중합체(메타크릴레이트 중합체)와 배합하여 혼탁액을 형성하였다. 이어서, 이 혼탁액을 분무 건조시켜(입구 온도 약 170°C, 출구 온도 약 70°C), TMX-로딩된 입자 상에 대략 0.75 마이크로미터의 메타크릴레이트 코팅을 형성하였다. 이를 복합 입자는 이론상 22 중량%의 TMX를 함유하였다.

[0391]

EX-2B 재료를 다음과 같이 제조하였다. PE-3의 TMX-로딩된 입자의 340 g의 샘플을 2000 g의 톨루엔 중에 사전에 용해된 890 g의 IBMA/BMA 중합체와 배합하여 혼탁액을 형성하였다. 이어서, 지이에이 프로세스 엔지니어링, 잉크.(GEA Process Engineering, Inc.)(미국 매릴랜드주 콜럼비아 소재)로부터 입수된 모바일 마이너(MOBILE MINOR) 유형 분무 건조기를 사용하여 이 혼탁액을 분무 건조시켰다. 2-유체 라운드 분무 노즐 무화에 의한 병류, 약 170°C의 입구 온도, 및 약 70°C의 출구 온도를 사용하여 분무 건조기를 작동시켜, TMX-로딩된 입자 상에 대략 2 마이크로미터의 메타크릴레이트 코팅을 형성하였다. 이를 복합 입자는 이론상 11 중량%의 TMX를 함유하였다.

[0392]

도 2는 EX-2B의 분무-건조된 입자의 SEM 이미지를 보여준다. 다양한 입자 크기가 SEM 이미지에서 관찰되었다. 이는 복합 입자들 중 일부에는 다수의 코어 입자가 포함되었음을 시사한다.

[0393]

전술된 방출 시험 방법을 사용하여, EX-2A 및 EX-2B의 메타크릴레이트-코팅된 TMX-로딩된 입자의 TMX 방출 프로파일을 결정하였다. 결과가 각각 표 3 및 표 4에 요약되어 있다. 표 3 및 표 4에서의 TMX %(wt/wt) 값은 메타크릴레이트-코팅된 TMX-로딩된 입자의 총 중량을 기준으로 하여 추출된 TMX의 중량%를 나타낸다.

[0394]

[표 3]

EX-2A에 대한 TMX 방출 프로파일

추출 시간, hr	TMX %(wt/wt)	평균 TMX %(wt/wt)
0.5	3.39	4.1
0.5	4.72	
7	5.75	5.2
7	4.75	
24	7.02	7.9
24	8.73	
48	8.18	8.8
48	9.36	

[0395]

[0397]

[표 4]

EX-2B에 대한 TMX 방출 프로파일

추출 시간, hr	TMX %(wt/wt)	평균 TMX %(wt/wt)
0.5	0.68	0.72
0.5	0.75	
7	1.50	1.39
7	1.29	
24	1.27	1.26
24	1.24	
48	1.48	1.21
48	0.94	

[0398]

[0399]

실시예 3(EX-3): PMMA-코팅된 TMX-로딩된 입자

[0400]

PE-3의 TMX-로딩된 입자의 25 g의 샘플을 80 g의 틀루엔 중에 사전에 용해된 25 g의 PMMA와 배합하였다. 이어서, 이 혼합물을 유리 팬에 펼치고, 3시간 동안 공기 건조시켰다. 건조된 생성물을 블렌더를 사용하여 작은 입자로 과쇄하여, PMMA-코팅된 TMX-로딩된 입자를 제공하였다. 이들 복합 입자는 이론상 약 20 중량%의 TMX를 함유하였다.

[0401]

전술된 방출 시험 방법을 사용하여 TMX 방출 프로파일을 결정하였다. 결과가 표 5에 요약되어 있다. 표 5에서의 TMX %(wt/wt) 값은 PMMA-코팅된 TMX-로딩된 입자의 총 중량을 기준으로 하여 추출된 TMX의 중량%를 나타낸다.

[0402]

[표 5]

EX-3에 대한 TMX 방출 프로파일

추출 시간, hr	TMX %(wt/wt)	평균 TMX %(wt/wt)
0.5	8.30	7.4
0.5	6.53	
7	9.67	9.3
7	8.90	
24	9.41	9.5
24	9.51	
48	9.03	9.2
48	9.33	

[0403]

실시예 4(EX-4): 폐녹시-코팅된 TMX-로딩된 입자

[0404]

PE-3으로부터의 TMX-로딩된 입자의 일부 25 g을, 추가 83 g의 중류수에 추가로 회석된 34 중량% PKHW-34 폐녹시 수지 분산물의 혼합물 181 g에 첨가하였다. 생성된 분산물을 블렌더하고 치즈 클로스(cheese cloth)를 통해 여과하였다. 이어서, 여과된 분산물을 뷰키 래버리토리 이큅먼트(Buchi Laboratory Equipment)(스위스 플라빌 소재)로부터 입수된 B-191 소형 분무 건조기 내에서 분무 건조시켰다. 콜 팔머(Cole Palmer)(미국 일리노이주 베논힐즈 소재)로부터 입수된, 모델 C-11V141X000V00의 외부 가변 속도 용적식 펌프(external variable speed positive displacement pump)에 의해 대략 20 g/min의 유체 공급 속도를 사용하여 분무 건조기를 작동시켰다. 분무 건조기의 입구 및 출구 온도는 각각 대략 170°C 및 75°C였다. 복합 중합체 입자는 이론상 약 11.5 중량%의 TMX를 함유하였다.

[0405]

도 3은 EX-4의 분무-건조된 입자의 SEM 이미지를 보여준다.

[0406]

전술된 방출 시험 방법을 사용하여 TMX 방출 프로파일을 결정하였다. 결과가 표 6에 요약되어 있다. 표 6에서의 TMX %(wt/wt) 값은 폐녹시-코팅된 TMX-로딩된 입자의 총 중량을 기준으로 하여 추출된 TMX의 중량%를 나타낸다.

[0408]

[표 6]

EX-4에 대한 TMX 방출 프로파일

추출 시간, hr	TMX %(wt/wt)	평균 TMX %(wt/wt)
0.5	3.62	3.7
0.5	3.80	
7	3.87	3.9
7	3.86	
24	3.69	3.8
24	3.89	
48	3.59	3.6
48	3.68	

[0409]

실시예 5(EX-5): 왁스-코팅된 TMX-로딩된 입자

[0411]

PE-3으로부터의 TMX-로딩된 입자의 일부 0.4 g을 8 g의 다이클로로메탄 중에 용해된 2 g의 캐스터왁스의 용액에 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 유리 팬에 펼치고, 3시간 동안 공기 건조시켰다. 건조된 생성물을 블렌더를 사용하여 작은 입자로 과쇄하였다. 복합 중합체 입자는 이론상 약 6.7 중량%의 TMX를 함유하였다.

[0412]

이어서, 전술된 방출 시험 방법을 사용하여 TMX 방출 프로파일을 결정하였다. 결과가 표 7에 요약되어 있다. 표 7에서의 TMX %(wt/wt) 값은 왁스-코팅된 TMX-로딩된 입자의 총 중량을 기준으로 하여 추출된 TMX의 중량%를 나타낸다.

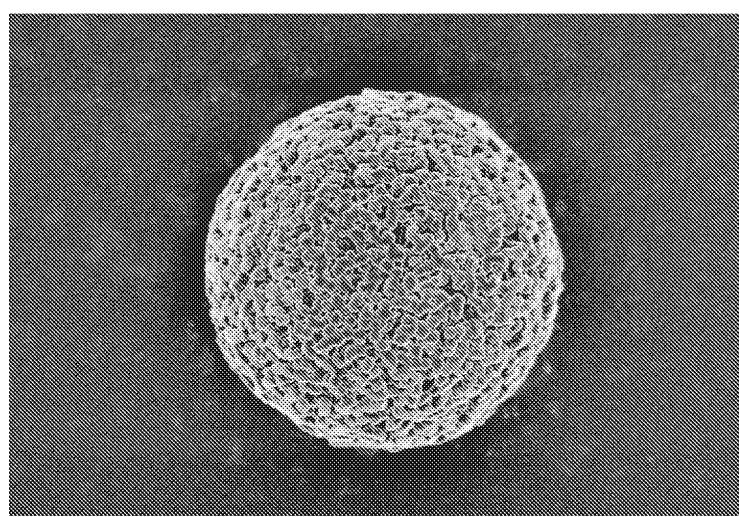
[0413]

[표 7]

EX-5에 대한 TMX 방출 프로파일

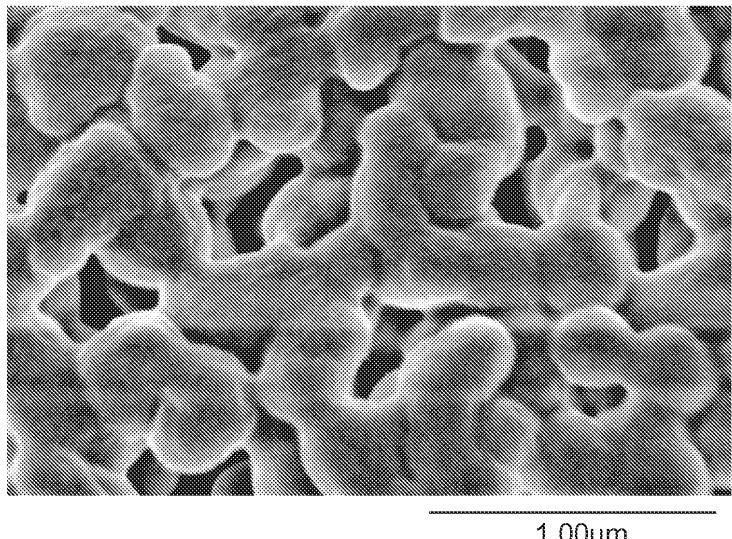
추출 시간, hr	TMX %(wt/wt)	평균 TMX %(wt/wt)
0.5	3.62	3.7
0.5	3.80	
7	3.87	3.9
7	3.86	
24	3.69	3.8
24	3.89	
48	3.59	3.6
48	3.68	

[0414]

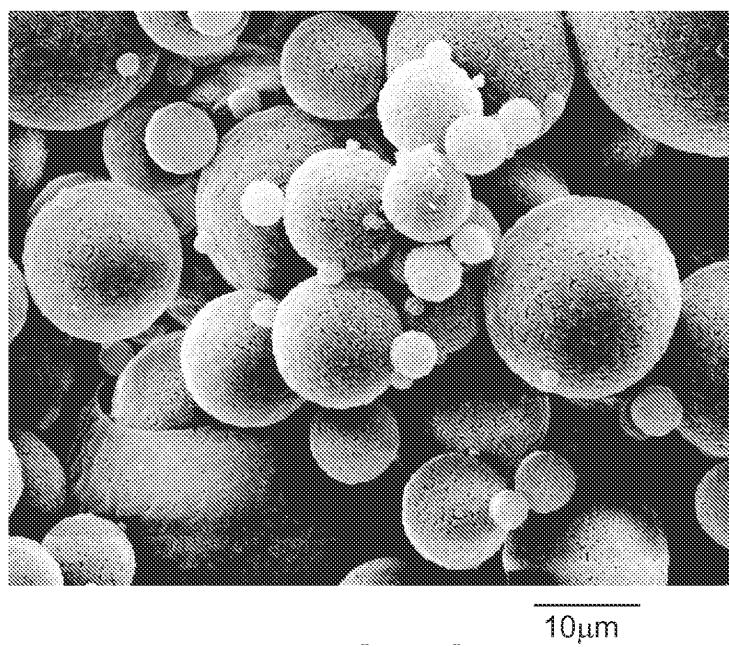
도면**도면 1a**

500um

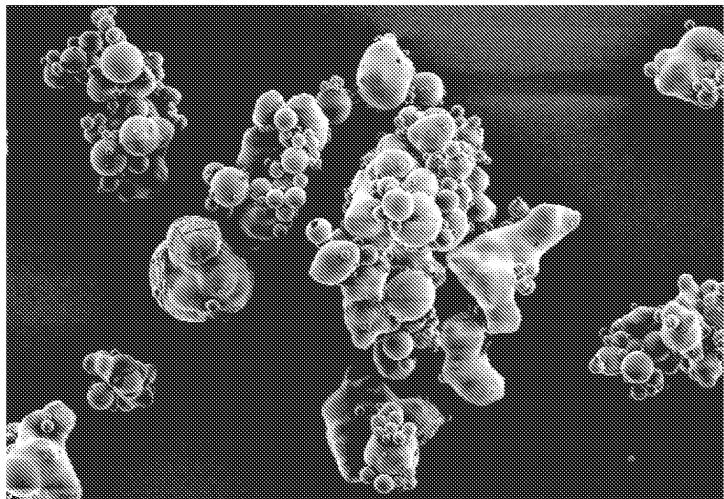
도면 1b



도면 1c

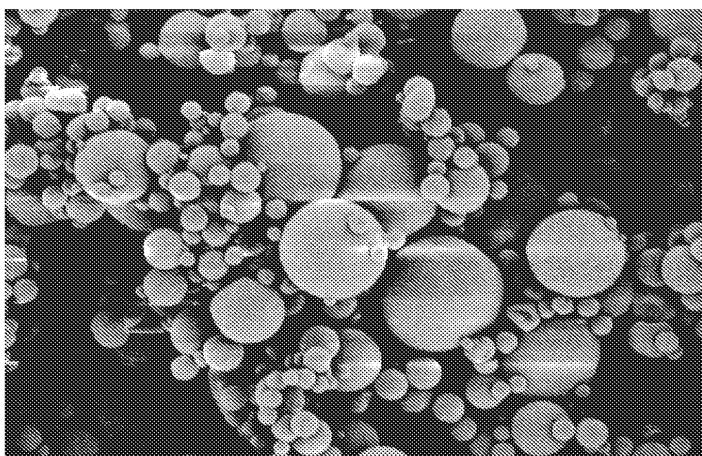


도면2



500μm

도면3



12.0μm