



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2008-0068685  
 (43) 공개일자 2008년07월23일

(51) Int. Cl.  
*C08K 5/34* (2006.01) *C08K 5/00* (2006.01)  
*C08J 5/00* (2006.01) *A61L 29/06* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2008-7010661  
 (22) 출원일자 2008년05월02일  
 심사청구일자 없음  
 번역문제출일자 2008년05월02일  
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2006/009266  
 국제출원일자 2006년09월23일  
 (87) 국제공개번호 WO 2007/039157  
 국제공개일자 2007년04월12일  
 (30) 우선권주장  
 10 2005 048 132.9 2005년10월06일 독일(DE)

(71) 출원인  
**바이엘 이노베이션 게엠베하**  
 독일 40225 뒤셀도르프 메로빙거 플라츠 1  
 (72) 발명자  
**푸드라이너 하인즈**  
 독일 47800 크레펠드 베텔스트라세 39  
**하이너 요아힘**  
 독일 40764 랑겐펠드 아우구스타스트라세 26아  
 (74) 대리인  
**이은선, 최규팔**

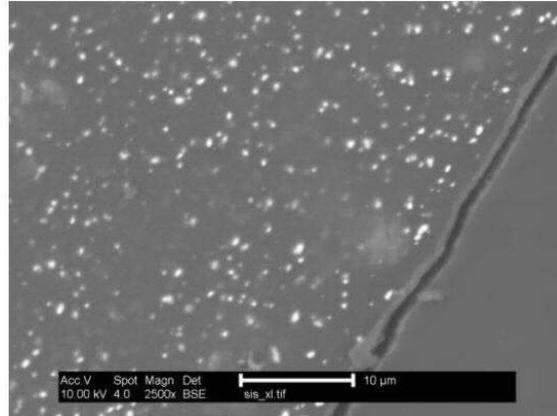
전체 청구항 수 : 총 10 항

**(54) 항균성 플라스틱 조성물의 제조 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 열가소성, 특히 열가소성 탄성중합체 및 적어도 하나의 분말 항균성 활성 성분, 특히 비스(4-아미노-1-피리디닐)알칸의 그룹의 것으로 구성된 항균성 플라스틱 조성물의 제조 방법 및 카테터 및 다른 의료 기술을 위한 이러한 플라스틱 조성물의 용도에 관한 것이다.

**대표도** - 도2



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

a) 활성 성분 분말을 중간 입자 직경  $d_{50}$ 이 50 내지 800  $\mu\text{m}$ 인 플라스틱 분말과 혼합하여 분말 혼합물을 제조하고,

b) 상기 분말 혼합물을 필요하다면 추가의 플라스틱과 함께 압출하는 단계를 포함하는,

플라스틱을 포함하고, 비스(4-(치환된 아미노)-1-피리디늄)알칸 그룹의 활성 성분을 포함하는 플라스틱 조성물의 제조 방법.

**청구항 2**

제 1항에 있어서, 단계 a)에서 플라스틱 분말 대 활성 성분 분말의 중량 비가 95:1 내지 5:95인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 3**

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 생성된 플라스틱 조성물의 활성 성분 농도가 0.1 내지 5 중량%인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 4**

제 1항 내지 제 3항중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분 분말의 중간 입자 크기  $d_{50}$ 이 0.5 내지 20  $\mu\text{m}$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 5**

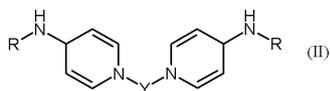
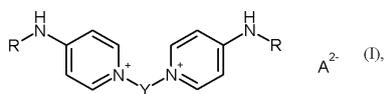
제 1항 내지 제 4항중 어느 한 항에 있어서, 플라스틱이 열가소성 탄성중합체인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 6**

제 5항에 있어서, 열가소성 탄성중합체가 코폴리에스테르, 폴리에테르 블록 아미드 및 열가소성 폴리우레탄으로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 7**

제 1항 내지 제 6항중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분이 하기 일반식 (I) 및 (II)의 물질로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법:



상기식에서,

Y는 4 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기이고,

R은 C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-사이클로알킬 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐이며,

A는 두개의 1가 음이온 또는 하나의 2가 음이온이다.

**청구항 8**

제 1항 내지 제 7항중 어느 한 항에 있어서, 플라스틱이 열가소성 폴리우레탄이고, 활성 성분이 옥테니딘 디하이드로클로라이드인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 9**

제 1항 내지 제 8항중 어느 한 항에 따라 수득할 수 있는 플라스틱 조성물을 포함하는 몰딩.

**청구항 10**

카테터 및 다른 의료 기술 제품의 제조를 위한 제 9항에 따른 몰딩의 용도.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 열가소성, 특히 열가소성 탄성중합체 및 적어도 하나의 분말 항균성 활성 성분, 특히 비스(4-아미노-1-피리디늄)알칸의 그룹의 것으로 구성된 항균성 플라스틱 조성물의 제조 방법 및 카테터 및 다른 의료 기술 제품을 위한 이러한 플라스틱 조성물의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 많은 연구는 코아귤라제-음성 포도구균, 일시균 포도상구균 (Staphylococcus aureus), 표피포도상구균 (Staphylococcus epidermis) 및 다양한 칸디다 종이 카테터-관련 감염의 주요 원인임을 나타내었다. 카테터의 적용 도중, 피부상에 편재하는 이들 미생물은 피부의 생리적 장벽에 침투하여 피하 지역 및 결국은 혈류내에 도달한다. 박테리아가 플라스틱 표면에 부착하는 것은 파테노제네시스 (pathenogenesis)의 본질적인 단계로 간주된다. 피부 유기체가 중합체 표면에 부착되는 것에 이어서 중합체와 균체형성한 박테리아의 대사적으로 활성인 증식이 시작된다. 이는 세포외 당피 (extracellular glyco-calix)의 박테리아 배설을 통한 균막의 제조와 관련된다.

<3> 전- (Pre-), 부근 (peri-) 또는 후- (post)-수술 측정 (operative measures) (예: 위생 측정, 등)은 이들 문제에 대한 부분적인 해법일 뿐이다. 중합체-관련 감염의 예방을 위한 합리적인 전략은 사용된 중합성 물질의 변형에 있다. 이러한 변형의 목적은 이물질 감염의 원인 예방을 위하여, 각각 박테리아 부착 및 존재하는 부착 박테리아의 증식을 억제하는 것이다. 예로서, 이는 중합체 기질 (예: 항생제 및 방부제)내로 적절한 화학치료를 혼합시킴으로서 달성될 수 있고, 단, 혼합된 활성 성분은 또한, 중합체 기질 밖으로 발산될 수 있다. 이러한 경우, 항균성 활성 성분의 방출을 지속 기간에 걸쳐 연장시킬 수 있고, 따라서, 미생물의 부착 과정, 또는 더욱 정확하게는 박테리아의 부착, 및 각각, 그들의 중합체상의 증식하는, 대응하는 지속 기간을 억제한다.

<4> 이전에 공지된 항균적으로 변형된 중합체를 제조하는 방법이 있다. 여기에서, 살균제는 표면상에 또는 표면층상에 적용되거나, 또는 중합성 물질내에 도입된다. 하기 기술은 특히 의학적 응용에 사용되는 열가소성 폴리우레탄에 대하여 서술되었다:

<5> a) 중합체 표면상에 흡착 (수동적으로 또는 계면활성제를 통해)

<6> b) 몰딩의 표면에 적용되는 중합체 코팅내로의 도입

<7> c) 중합성 기관 물질의 벌크상에서의 도입

<8> d) 중합체 표면에서의 공유 결합

<9> e) 반응 전 폴리우레탄-형성 성분과 혼합하여 완료된 중합체를 제공.

<10> 하기에 조사된 종래 기술은 활성 성분을 중합성 기관 물질의 벌크상에 포함시키는 것에만 관한 것이다.

<11> 미국 특허 5,281,677호는 복합-관 혈관 카테터의 제조에 바람직하게 사용되는 TPU로 구성된 블렌드 (blend)를 기술한다. 몰딩은 또한, 용해물중에서 처리되기 전 폴리우레탄의 하나에서 벌크-분포 (bulk-distributed)될 수 있는 항균성 활성 성분을 포함할 수 있다고 한다.

<12> 미국 특허 6,120,790호는 항균성 또는 정진균성 활성 성분을 포함하는 열가소성 수지를 기술하고, 여기에서 중합체는 단위로서 폴리에테르 쇄를 함유한다. 유기 화합물중에서, 피리딘이 또한 활성 성분으로 사용될 수 있으나, 이들은 예로서 구체화되지 않는다.

<13> EP 927 222 B1호는 TPU의 제조를 위해 반응 혼합물에 항혈전 또는 항생적으로 활성인 물질을 도입하는 것을 기술한다.

- <14> 미국 특허 5,906,825호는 중합체, 그중에서도 폴리우레탄을 기술하고, 여기에서, 각각 살생물제 및 항균제 (특징적인 점은 식물을 제외함)는 중합체와 접촉하는 미생물의 성장을 억제하기에 충분한 양으로 분산되었다. 이는 살생물제의 이동 및/또는 방출을 조절하는 약제의 첨가를 통해 최적화될 수 있다. 자연적으로 발생하는 물질, 예를 들어, 비타민 E가 언급된다. 음식물 패키징이 주된 응용이다.
- <15> JP 08-157641호는 용해물중에서 중합체, 그중에서도 중합체의 특정 표면적은  $17 \text{ cm}^2/\text{g}$ 보다 크거나 갖는 폴리우레탄을 가루로 된 활성 성분, 바람직하게는 클로르헥시딘과의 반죽 (kneading)을 통해 항균성 물질을 제조하는 방법을 기술한다.
- <16> CN 1528470 A호는 폴리우레탄으로 구성된 카테터용 의료 항감염 삽입 가이드 튜브의 제조 방법을 기술하고, 여기에서, 항균제를 포함하는, 모재로 불리우는 마스터배치 (masterbatch)는 PU 미가공 물질과 혼합되고, 압출되어 몰딩을 제공한다.
- <17> 언급된 모든 방법에서 공통된 특징은 적어도 하나의 항균 활성 성분이 중합성 기관 물질의 용해물내에 포함되고, 사용 도중 또는 환자에서, 중합성 물질로 구성된 몰딩의 항균성 변형, 특히 의약품의 시간-제한적인 장기간의 작용이 최적화된다는 것이다. 그러나, 몰딩 자체 또는 몰딩을 통한 인간 및 동물의 초기 미생물 감염 위험을 피하면서, 이러한 특징의 만족스러운 보장 및 동시적인 제공하는 것은 없다.
- <18> 본원에서 고려되는 의약품은 주로 체내적으로 사용된다. 예로서, 카테터는 그의 전체 사용 기간에 대하여 신체의 표면을 침투하고, 따라서, 상기에서 기술한 바와 같이 특히 미생물 감염의 높은 위험을 부과한다. 의 pharm을 신체에 도입할 때 미생물 오염을 통한 초기 감염의 위험은 항균성 변형의 공지된 방법을 통해 충분히 감소되지 않았다.
- <19> 통상적인 활성 성분은 일반적으로 미세한 분말의 형태를 취한다. 플라스틱에서, 오직 소량의 활성 성분만이 플라스틱 표면에 원하는 작용을 위해 요구된다. 따라서, 모든 영역의 의약품에서 동일한 농도에서 미세한 분산 중에 소량의 항균적 활성 물질의 정확한 계량 및 이들 물질의 존재는 필요 조건이었다.

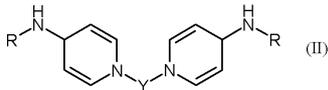
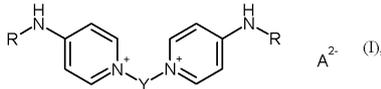
**발명의 상세한 설명**

- <20> 본 발명의 목적은 카테터와 같이, 특히 의료 물품을 위한 항균적으로 변형된 플라스틱의 제조 방법을 제공하는 것이고, 이는 매우 미세한 분산으로 존재하는 적어도 하나의 항균성 활성 성분을 가지며, 지속적인 기간 (> 4주)에 걸쳐 미생물을 통한 표면 균체형성을 효과적으로 억제하고, 15일에 걸쳐 활성 성분을 계속적으로 방출한다.
- <21> 현재, 이러한 목적은 플라스틱의 용해물에 분말 형태인 순수한 활성 성분을 통상적으로 계량하여 넣는 대신, 활성 성분과 플라스틱 분말의 혼합물을 사용한다면 달성될 수 있음이 발견되었다.
- <22> 이러한 방법은 플라스틱 표면에서 지속적인 기간에 걸쳐 몰딩이 미생물에 의한 균체형성을 억제하는 농도를 가진다는 것을 확실하게 한다.
- <23> 이들 플라스틱 조성물은 바람직하게 항균성이고, 활성 성분의 농도가 원하지 않는 미생물에 의한 균체 형성을 지속적인 기간에 걸쳐 억제하거나, 적어도 상당히 감소시키기에 충분하다는 것을 특징으로 한다. 이러한 기간은 바람직하게, 적어도 2주이고, 특히 바람직하게는 4주 이상이다. 원하지 않는 미생물은 각각 특정한 박테리아, 바이러스 및 진균류를 의미한다.
- <24> 본 발명은 추가로, 발명의 플라스틱 조성물의 제조를 제공한다. 발명의 플라스틱 조성물은 바람직하게, 열가소성 처리를 통해 제조되고, 추가로 처리된다.
- <25> 원칙적으로, 하기 활성 성분은 항균 특성을 갖는 한 적합하다: 안사마이신 유도체 (리파마이신, 리파펜틴), 그리고, 언급한 것은 바람직하게, 치료하기 어려운 감염으로 알려진 것을 위하여 임상적인 목적으로도 사용되었던 항균성 물질로 제조된다. 원칙적으로, 임의의 항균 활성 그룹을 사용하는 것이 가능하고, 예를 들어, 아미노글리코사이드 그룹, 세팔로스포린 그룹 및 그에 기초한 베타-락탐, 클로람페니콜, 린코사마이드, 마크롤라이드, 페니실린, 퀴놀론, 설펜아미드, 테트라사이클린의 친유성 요소이고, 테트라사이클린-미노사이클린의 배합은 제외한다. 친유성 항생제는 바람직하게, 벤자틴, 페녹시메틸페니실린, 클로람페니콜, 클로르테트라사이클린, 시프로플록사신 베타인, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클린다마이신 팔미테이트 하이드로클로라이드, 트리메토프림, 에리트로마이신 2-아세테이트, 및 대응하는 스테아레이트 에리트로마이신 에스톨레이트, 에리트로마이신 에틸숙시네이트, 에리트로마이신 글루타메이트, 에리트로마이신 락토프로피오네이트, 에리트로마이신 스테아레

이트, 후시딘산 (fusidinic acid), 바람직하게는 유리 후시딘산, 그라미시딘, 무피로신, 이미다졸 계의 친유성 요소, 예를 들어, 에코나졸, 이트라코나졸, 클로트리마졸 등, 프리스티나마이신, 리파부틴, 리파펜틴, 리팜피신, 실버 설파다디아진이다.

<26> 사용될 수 있는 특히 바람직한 활성 성분은 원칙적으로, DE 27 08 331 C2의 청구항 1 내지 4에 정의된 임의의 활성 성분이다. 실시예 1-82 (p. 5 내지 p. 18, 줄번호 19)의 화합물을 사용하는 것이 바람직하고, 옥테니딘 또는 그의 하이드로클로라이드를 사용하는 것이 특히 바람직하거나, 또는 매우 바람직하게는 디하이드로클로라이드 1,1'-(1,10-데칸디일)비스[4-(옥틸아미노)피리디늄] 디클로라이드이다.

<27> 비스(4-(치환된 아미노)-1-피리디늄)알칸으로 불리는 이들 활성 성분은 일반식 (I) 및 (II)를 통해 정의된다:



<28>

<29> 상기식에서,

<30> Y는 4 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기이고,

<31> R은 C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-사이클로알킬 또는 할로젠 원자로 치환된 페닐이며,

<32> A는 두개의 1가 음이온 또는 하나의 2가 음이온이고,

<33> Y는 바람직하게, 1,10-데실렌 또는 1,12-도데실렌, 특히 바람직하게는 1,12-도데실렌이며,

<34> R은 바람직하게, n-헥실, n-헵틸 또는 n-옥틸, 특히 바람직하게는 n-옥틸이고,

<35> A는 예를 들어, 설페이트 또는 각각의 경우 2개의 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 또는 메탄설포네이트 이온, 바람직하게는 각각의 경우 2개의 플루오라이드, 클로라이드, 또는 브로마이드 이온, 특히 바람직하게는 2개의 클로라이드 이온이다.

<36> 일반식 (II)는 일반식 (I)의 염으로부터 유기 화학의 통상적인 방식에 의한 중화를 통해 제조될 수 있는 대응하는 유리 염기를 나타낸다. 일반식 (I)의 염은 또한, 일반식 (III)의 형태로 문헌에서 종종 보여진다:

<37> 일반식 (II) x H<sub>2</sub>A (III),

<38> 여기에서, "일반식 (II)" 및 A는 상기 언급한 바와 같이 정의된다. 화학식은 본래 실제의 단순화된 표현일 뿐이다. 이러한 경우, 통상적인 조건 및 온도하에서 구분되지 않는 토모머이다. 그럼에도 불구하고, 옥테니딘 디하이드로클로라이드에 대하여, 2개의 화합물 요약집 등록 번호 (Chemical Abstracts Registry number) 및 승인 물질의 유럽 목록 (European list of approved substance)에서 2개의 숫자가 있다. 본 발명에서, 일반식 (I) 또는 일반식 (III)의 화합물이 사용되는지, 또는 이들이 중합체 조성물중에서 어떤 형태를 취하는지는 아무런 연관이 없다. 일반식 (I) 또는 (III)의 염을 사용하는 것이 바람직하다.

<39> 활성 성분의 중간 입자 크기 d<sub>50</sub>은 보통 0.5 내지 20 μm, 바람직하게는 1 내지 10 μm이다.

<40> 적절한 플라스틱은 원칙적으로, 그들의 처리 온도가 사용되는 활성 성분을 비활성화시키지 않는 한 임의의 열가소성 물질이나, 특히, 열가소성 탄성중합체 (TPE)이다. TPE는 열가소성적으로 처리할 수 있는 중합체에 혼합시켜 물리적으로 포함되거나, 또는 거기에 화학적 결합으로 포함된 탄성중합체상을 포함하는 물질이다. 물리적 혼합으로 포함된 탄성중합체상이 존재하는 중합체 블렌드와 탄성중합체상이 중합성 구조의 성분인 블록 공중합체 사이가 구별된다. 열가소성 탄성중합체의 구조에 의해, 서로 옆에 존재하는 경질 및 연질 영역이 있다. 여기에서, 경질 영역은 결정성 네트워크 구조 또는 틸이 탄성중합체 조각으로 채워진 연속상을 형성한다. 이러한 구조 덕분에 이들 물질은 고무와 같은 특성을 갖는다.

<41> 열가소성 탄성중합체의 3개의 주요 그룹이 바람직하게 사용될 수 있다:

<42> 1. 코폴리에스테르 (copolyester)

<43> 2. 폴리에테르 블록 아미드 (PEBA)

<44> 3. 열가소성 폴리우레탄 (TPU)

<45> DE-A 22 39 271, DE-A 22 13 128, DE-A 24 49 343 및 미국 특허 3,023,192호는 이러한 유형의 코폴리에스테르의 합성 방법을 개시한다. 본 발명의 목적을 위해, 적절한 코폴리에스테르의 예는 테레프탈산과 특정한 비율의 이소프탈산, 또는 다른 부탄디올 및 폴리에테르, 바람직하게는 C<sub>4</sub> 폴리에테르에 기초한 것, 테트라하이드로푸란에 기초한 것, 예를 들어, Du Pont사의 상표명 Hytrel, Toyobo사의 Pelpren, Akzo사의 Arnitel 또는 Eastman Kodak사의 Ectel이다.

<46> 프랑스 특허 7 418 913 (공개 번호 2 273 021), DE-A 28 02 989, DE-A 28 37 687, DE-A 25 23 991, EP 0 095 893 B2, DE-A 27 12 987 및 DE-A 27 16 004호는 PEBA 중합체의 합성 방법을 개시한다. 본 발명에 따르면, 특히 적합한 PEBA중합체는 상술된 것들과 달리 랜덤 구조를 갖는다. 단위의 예는 아디프산, 아미노도데칸산, 헥사메틸렌디아민의 부분, 폴리테트라하이드로푸란, 및 폴리에틸렌 글리콜의 부분이다.

<47> 본 발명에 따라 사용될 수 있는, 열가소성적으로 처리할 수 있는 폴리우레탄은 하기 폴리우레탄-형성 성분의 반응을 통해 얻어질 수 있다:

<48> A) 유기 디이소시아네이트,

<49> B) 분자량이 500 내지 10000인 선형 하이드록시-종단 폴리올,

<50> C) 분자량이 60 내지 500인쇄 증량제,

<51> 여기에서, A)의 NCO 기 대 B) 및 C)의 이소시아네이트에 대한 반응성 기의 몰비는 0.9 내지 1.2이다.

<52> 사용될 수 있는 유기 디이소시아네이트 A)의 예는 Justus Liebigs Annalen der Chemie, 562, pp. 75-136에 기술된 바와 같이, 지방족, 사이클로지방족, 헤테로사이클릭 및 방향족 디이소시아네이트이다. 지방족 및 사이클로지방족 디이소시아네이트가 바람직하다.

<53> 예로서 언급될 수 있는 개별적인 화합물은 지방족 디이소시아네이트, 예를 들어, 헥사메틸렌 디이소시아네이트, 사이클로지방족 디이소시아네이트, 예를 들어, 이소포론 디이소시아네이트, 사이클로헥산 1,4-디이소시아네이트, 1-메틸사이클로헥산 2,4-디이소시아네이트 및 1-메틸사이클로헥산 2,6-디이소시아네이트, 및 또한, 대응하는 이성질체 혼합물, 디사이클로헥실메탄 4,4'-디이소시아네이트, 디사이클로헥실메탄 2,4'-디이소시아네이트 및 디사이클로헥실메탄 2,2'-디이소시아네이트, 및 또한, 대응하는 이성질체 혼합물, 방향족 디이소시아네이트, 예를 들어, 톨릴렌 2,4-디이소시아네이트, 톨릴렌 2,4-디이소시아네이트 및 톨릴렌 2,6-디이소시아네이트로 구성된 혼합물, 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트, 디페닐메탄 2,4'-디이소시아네이트 및 디페닐메탄 2,2'-디이소시아네이트, 디페닐메탄 2,4'-디이소시아네이트 및 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트로 구성된 혼합물, 우레탄-변형 액체 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트 및 디페닐메탄 2,4'-디이소시아네이트, 4,4'-디이소시아네이트-(1,2)-디페닐메탄 및 나프틸렌 1,5-디이소시아네이트이다. 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트 및 특히, 디페닐메탄 4,4'-디이소시아네이트 및 나프틸렌 1,5-디이소시아네이트의 함량이 > 96 중량%인 헥사메틸렌 1,6-디이소시아네이트, 이소포론 디이소시아네이트, 디사이클로헥실메탄 디이소시아네이트, 디페닐메탄 디이소시아네이트 이성질체 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다. 언급된 디이소시아네이트는 개별적으로, 또는 서로 혼합물인 형태로 사용될 수 있다. 이들은 함께 폴리이소시아네이트, 예를 들어 트리페닐메탄 4,4',4"-트리이소시아네이트 또는 폴리페닐 폴리메틸렌 폴리이소시아네이트의 최대 15 중량% (디이소시아네이트의 총량에 대하여)까지 사용될 수 있다.

<54> 사용되는 성분 B)는 평균 분자량 Mn이 500 내지 10000, 바람직하게는 500 내지 5000, 특히 바람직하게는 600 내지 2000인 선형 하이드록시-종단 폴리올을 포함한다. 제조 과정의 결과에 따라, 이는 종종 소량의 분지된 화합물을 포함한다. 따라서, 종종 사용되는 용어는 "실제적으로 선형인 폴리올"이다. 폴리에테르디올, 폴리카보네이트디올, 입체장애를 가지는 (sterically hindered) 폴리에스테르디올, 하이드록시-종단 폴리부타디엔, 및 이들의 혼합물이 바람직하다.

<55> 사용될 수 있는 다른 연결 조각은 하기 일반식 (IV)의 폴리실록산디올을 포함한다:



<57> 상기식에서,

- <58> R<sup>1</sup>은 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 페닐 기를 갖는 알킬 기이고,
- <59> m은 1 내지 30, 바람직하게는 10 내지 25, 및 특히 바람직하게는 15 내지 25이며,
- <60> n은 3 내지 6이고,
- <61> 이들은 단독으로, 또는 상기 언급된 디올과 혼합물로 사용될 수 있다. 이들은 공지된 제품이고, 그 자체로 공지된 합성 방법에 의해, 예를 들어, 일반식 (V)의 실란의 반응을 통해 제조될 수 있다:



<63> 상기식에서, R<sup>1</sup> 및 m은 상기에서 정의된 바와 같이, 불포화, 지방족 또는 사이클로지방족 알콜, 예를 들어, 알릴 알콜, 부텐-(1)-올 또는 펜텐-(1)-올과 촉매, 예를 들어, 6염화백금산의 존재하에서 1:2의 비율이다.

<64> 적절한 폴리에테르디올은 알킬렌 라디칼에 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 옥사이드를 두개의 활성 수소 원자를 함유한 출발 분자 (starter molecule)와 반응시켜 제조될 수 있다. 언급될 수 있는 알킬렌 옥사이드의 예는, 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 1,2-옥사이드, 에피클로로하이드린 및 부틸렌 1,2-옥사이드 및 부틸렌 2,3-옥사이드이다. 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드 및 프로필렌 1,2-옥사이드 및 에틸렌 옥사이드로 구성된 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다. 알킬렌 옥사이드는 개별적으로, 또는 교대로 연속하여 (alternating succession), 또는 혼합물의 형태로 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 출발 분자의 예는, 물, 아미노 알콜, 예를 들어, N-알킬디에탄올아민, 예를 들어, N-메틸디에탄올아민, 및 디올, 예를 들어, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 1,3-글리콜, 1,4-부탄디올 및 1,6-헥산디올이다. 출발 분자의 혼합물이 또한 필요하다면 사용될 수 있다. 다른 적절한 폴리에테르디올은 하이드록시 기를 함유한 테트라하이드로푸란-중합화 생성물이다. 또한 2작용기성 폴리에테르, 3작용기성 폴리에테르에 대하여 0 내지 30 중량%의 비율을 사용하는 것이 가능하지만, 그의 양은 단지 열가소성적으로 처리할 수 있는 생성물을 제공한다. 실제로 선형인 폴리에테르디올은 개별적으로, 또는 서로 혼합물의 형태로 사용될 수 있다.

<65> 적절한 입체장애를 가지는 폴리에스테르디올의 예는 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 4 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 디카복실산, 및 다가알콜로부터 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 디카복실산의 예는, 지방족 디카복실산, 예를 들어, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 수베린산, 아젤라인산 및 세바신산 (sebacic acid) 및 방향족 디카복실산, 예를 들어, 프탈산, 이소프탈산 및 테레프탈산이다. 디카복실산은 개별적으로, 또는 혼합물의 형태, 예를 들어, 숙신산, 글루타르산 및 아디프산의 혼합물의 형태로 사용될 수 있다. 폴리에스테르 디올을 제조하기 위해, 필요하다면, 디카복실산 대신 대응하는 디카복실산 유도체, 예를 들어, 알콜 라디칼에서 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 디카복실산 에스테르, 카복실산 무수물, 또는 카보닐 클로라이드를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 다가알콜의 예는 2 내지 10개, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 하이드록시 기에 대하여 베타 위치에서 적어도 하나의 알킬 라디칼을 가진 입체장애를 가지는 글리콜이고, 예를 들어, 2,2-디메틸-1,3-프로판디올, 2-메틸-2-프로필-1,3-프로판디올, 2,2-디에틸-1,3-프로판디올, 2-에틸-1,3-헥산디올, 2,5-디메틸-2,5-헥산디올, 2,2,4-트리메틸-1,3-펜탄디올, 또는 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 1,4-부탄디올, 1,5-펜탄디올, 1,6-헥산디올, 1,10-데칸디올, 1,3-프로판디올 및 디프로필렌 글리콜과의 혼합물이다. 요구되는 특성에 따라, 다가알콜은 단독으로, 또는 필요하다면 서로 혼합물로 사용될 수 있다. 다른 적절한 화합물은 탄산과 언급된 디올의 에스테르이고, 특히, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것이며, 예를 들어, 2,2-디메틸-1,3-프로판디올 또는 1,6-헥산디올, 하이드록시카복실산의 농축물, 예를 들어, 하이드록시카프로산, 및 락톤의 중합화 생성물, 예를 들어, 비치환 또는 치환 카프로락톤이 있다. 바람직하게 사용되는 폴리에스테르디올은 네오펜틸 글리콜 폴리아디페이트 및 1,6-헥산디올 네오펜틸 글리콜 폴리아디페이트이다. 폴리에스테르디올은 개별적으로 또는 서로 혼합물의 형태로 사용될 수 있다.

<66> 필요하다면, 다른 폴리올이 폴리에스테르디올과 함께 사용될 수 있고, 예를 들어, 폴리카보네이트디올, 폴리에테르디올 및 이들의 혼합물이다.

<67> 하이드록시 기를 가지고, 사용될 수 있는 폴리카보네이트는 그 자체로 공지된 유형의 것들이고, 예를 들어, 디올, 예를 들어, (1,3)-프로판디올, (1,4)-부탄디올 및/또는 (1,6)-헥산디올, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 테트라에틸렌 글리콜 또는 티오디글리콜과 카보네이트, 예를 들어, 디페닐 카보네이트 또는 포스겐 (DE-B 16 94 080, DE-A 22 21 751)의 반응을 통한 제조로 가능하다.

<68> 폴리에스테르 폴리올 및 폴리카보네이트 디올과 함께, 폴리에테르 폴리올 및 폴리에스테르 폴리올의 혼합물 및

폴리에테르 폴리올 및 폴리카보네이트디올의 혼합물을 사용하는 것도 또한 가능하고, 각각은 600 내지 5000 g/mol, 바람직하게는 700 내지 4200 g/mol의 수평균 몰 질량을 갖는다.

- <69> 사용된쇄 증량제 C)는 분자량이 60 내지 500인 디올, 디아민 또는 아미노알콜, 바람직하게는 2 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 지방족 디올, 예를 들어, 에탄디올, 1,6-헥산디올, 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜 및 특히, 1,4-부탄디올을 포함한다. 그러나, 다른 적절한 화합물은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 테레프탈산과 글리콜의 디에스테르이고, 예를 들어, 비스(에틸렌 글리콜) 테레프탈레이트 또는 비스(1,4-부탄디올) 테레프탈레이트, 하이드로퀴논의 하이드록시알킬렌 에테르, 예를 들어, 1,4-디(하이드록시에틸)하이드로퀴논, 에톡시화된 비스페놀, (사이클로)지방족 디아민, 예를 들어, 이소포론디아민, 에틸렌디아민, 1,2-프로필렌디아민, 1,3-프로필렌디아민, N-메틸-1,3-프로필렌디아민, 1,6-헥사메틸렌디아민, 1,4-디아미노사이클로헥산, 1,3-디아미노사이클로헥산, N,N'-디메틸에틸렌디아민 및 4,4'-디사이클로헥실메탄디아민 및 방향족 디아민, 예를 들어, 2,4-톨릴렌디아민 및 2,6-톨릴렌디아민, 3,5-디에틸-2,4-톨릴렌디아민 및 3,5-디에틸-2,6-톨릴렌디아민 및 1차 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라알킬-치환 4,4'-디아미노디페닐메탄 또는 아미노알콜, 예를 들어, 에탄올아민, 1-아미노프로판올, 2-아미노프로판올이다. 상기 언급된쇄 증량제의 혼합물을 사용하는 것 또한 가능하다. 이와 함께, 3개 이상의 기능성의 가교제를 상대적으로 소량 사용하는 것도 또한 가능하고, 예를 들어, 글리세롤, 트리메틸올프로판, 펜타에리트리톨, 소르비톨이다. 1,4-부탄디올, 1,6-헥산디올, 이소포론디아민 및 이의 혼합물을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- <70> 통상적인 일기능성 화합물을 매우 적은 양으로 사용하는 것도 또한 가능하고, 예를 들어,쇄 중지제 (chain terminator) 또는 몰드 이형제 (mould-release agent)이다. 예로서, 알콜이 언급될 수 있고, 예를 들어, 옥탄올 및 스테아릴 알콜, 또는 아민, 예를 들어, 부틸아민 및 스테아릴아민이다.
- <71> 구조적 성분의 몰 비는 광범위하게 변화될 수 있고, 따라서, 생성물의 특성을 조절할 수 있다. 폴리올 대쇄 증량제의 몰 비 1:1 내지 1:12는 성공적인 것으로 나타났다. 디이소시아네이트 및 폴리올의 몰 비는 바람직하게는 1.2:1 내지 30:1이다. 2:1 내지 12:1의 비율이 특히 바람직하다. 상당량의 구조적 성분, 보조제 및 첨가제를 필요하다면 촉매의 존재하에서 반응시키는 TPU 제조는 NCO 그룹 대 NCO-반응성 그룹 전체, 특히 저분자량 디올/트리올 및 아민의 하이드록시 또는 아미노 그룹 및 폴리올의 당량의 비가 0.9:1 내지 1.2:1, 바람직하게는 0.98:1 내지 1.05:1, 특히 바람직하게는 1.005:1 내지 1.01:1이 되도록 할 수 있다.
- <72> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 폴리우레탄은 촉매없이 제조될 수 있으나, 일부 경우에서, 촉매를 사용하는 것이 권장될 수 있다. 일반적으로 사용되는 촉매량은 출발 물질의 총량에 대하여, 최대 100 ppm이다. 본 발명에 따른 적절한 촉매는 해당 분야에 공지된 통상적인 3차 아민이고, 예를 들어, 트리에틸아민, 디메틸사이클로헥실아민, N-메틸모폴린, N,N'-디메틸피페라진, 2(디메틸아미노에톡시)에탄올, 디아자비사이클로[2.2.2]옥탄 등이고, 또한, 특정한 유기 금속 화합물, 예를 들어, 티탄 에스테르 (titanic ester), 철 화합물, 주석 화합물, 예를 들어 주석 디아세테이트 (stannous diacetate), 주석 디옥토에이트 (stannous dioctate), 주석 디라우레이트 (stannous dilaurate) 또는 지방족 카복실산의 디알킬주석 염이다. 디부틸주석 디아세테이트 및 디부틸주석 디라우레이트가 바람직하다. 이들의 1 내지 10 ppm의 양은 반응을 촉진시키기에 충분하다.
- <73> TPU 성분 및 촉매와 함께, 다른 보조제 및 첨가제를 첨가하는 것도 또한 가능하다. 예로서, 윤활제, 예를 들어, 지방산 에스테르, 이의 금속 비누, 지방산 아미드 및 실리콘 화합물, 블로킹 방지제, 억제제, 가수분해, 빛, 열 및 번색에 대한 안정제, 내연제, 염료, 안료, 무기 또는 유기 충전제 및 강화제가 있다. 강화제는 특히, 무기 섬유와 같은 섬유 강화제가 있고, 이는 종래 기술에 따라 제조되고, 평가될 수도 있다. 언급된 보조제 및 첨가제에 관한 추가적인 상세한 사항은 기술 문헌에서 발견되고, 예를 들어, J. H. Saunders, K. C. Frisch: "High Polymers", Volume XVI, Polyurethane [Polyurethane], Part 1 and 2, Interscience Publishers 1962 and 1964, R. Gachter, H. Muller (Ed.): Taschenbuch der Kunststoff-Additive [Plastics additives], 3rd Edition, Hanser Verlag, Munich 1989, 또는 DE-A29 01 774이다.
- <74> 열가소성적으로 처리가능한 폴리우레탄 탄성중합체는 바람직하게, 프레폴리머 (prepolymer) 프로세스로 공지된 단계에서 구성된다. 프레폴리머 프로세스에서 이소시아네이트-함유 프레폴리머는 폴리올 및 디이소시아네이트로부터 형성되고, 제2 단계에서는쇄 증량제와 반응된다. TPU는 연속적으로, 또는 회분식 (batchwise)으로 제조될 수 있다. 가장 잘 공지된 산업적 제조 프로세스는 벨트 프로세스 및 압출기 프로세스이다.
- <75> 플라스틱 분말의 중간 입자 직경  $d_{50}$ 은 50 내지 800  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 100 내지 500  $\mu\text{m}$ 이다.
- <76> 이러한 중간 입자 직경이 되도록 하기 위해, 플라스틱은 예를 들어, 그라인딩된다. 이러한 목적을 위해 다양한

공지된 분쇄기 (mill)가 사용될 수 있다. 정밀-제품 충격 분쇄기 (fine-product impact mill), 나선형 제트 분쇄기 (spiral jet mill), 대향류 유동층 분쇄기 (counter-current fluidized-bed mill), 진동 분쇄기 (vibratory mill). 부드럽고, 연성인 플라스틱의 경우, 그라인딩 프로세스는 실온 이하에서 일어날 수 있다.

- <77> 발명의 프로세스를 위해, 활성 성분 분말이 플라스틱 분말과 혼합되어 분말 혼합물을 제공한다.
- <78> 생성된 분말 혼합물은 적절한 계량 장치, K-Tron & Soderscrew 또는 계량 차 공급기 (differential weigh feeder)에 의해 압출기의 틈에서 흘러나오게 된다. 온도 프로파일 및 혼합 비율의 함수로서, 혼합 비율은 널리 변화될 수 있다. 예로서, 플라스틱 분말 대 활성 성분 분말의 중량 비율이 95:1 내지 5:95, 바람직하게는 90:10 내지 10:95인 분말 혼합물을 사용할 수 있다.
- <79> 필요하다면, 추가적인 플라스틱이 분말 혼합물외에 압출될 수 있다. 추가적인 플라스틱은 바람직하게, 분말 혼합물의 제조에 사용된 것과 같다. 활성 성분을 포함하는 마스터배치는 또한, 플라스틱과 함께 직접적으로 용해될 수 있거나, 또는 이전에 제조된 플라스틱 용해물과 혼합될 수 있다.
- <80> 반죽기 또는 스크류 기계에 의한 공지된 기술이 활성 성분/중합체 분말 혼합물과 중합체의 혼합/균일화에 사용될 수 있고, 바람직하게는 싱글- 또는 트윈-스크류 압출기에서 150 내지 200 °C의 온도 범위내이다. 압출 프로세스 도중 성분의 혼합은 중합체 매트릭스 내에서 활성 성분의 분자 수준에서의 균일한 분산을 부가적인 작업의 필요 없이 달성한다.
- <81> 생성된 플라스틱 조성물의 활성 성분 농도는 바람직하게, 0.1 내지 5 중량%일 수 있다. 플라스틱 조성물은 카테터 및 다른 의료-기술 제품의 제조를 위한 용도에 적합하다.
- <82> 하기의 실시예는 본 발명의 예시하기 위함이지 제한하는 것이 아니다.

**실시예**

- <85> 실시예 1 (비교예)
- <86> 바륨 설페이트 20 중량%를 가진 상업적으로 구입할 수 있는 방향족 폴리에테르우레탄: 약 2 mm의 디멘션의 상업적으로 구입할 수 있는 렌즈형의 펠렛의 형태인 쇼어 경도 85 A의 Tecothane TT 2085 A-B20 (Noveon, Woburn MA)을 ZSK 트윈-스크류 압출기에서 압출하여, 활성 성분을 포함하지 않은 원통형의 펠렛을 제공하였다. 트윈-스크류 계량 차 공급기에 의해 활성 성분 시프로플록사신 하이드로클로라이드 ( $d_{50} = 9.13 \mu\text{m}$ )를 순수한 분말의 형태에서 브라벤더 (Brabender) 트윈-스크류 압출기의 배럴 섹션 (barrel section) 1로 계량하였다. 이는 용해물을 제공하였고, 물/공기 베스에서 냉각 및 가닥 펠렛화 (strand pelletization) 후, 시프로플록사신 하이드로클로라이드 1 중량%를 가진 무색의 약간 흐린 원통형의 펠렛을 제공하였다.
- <87> 포함된 활성 성분의 방출 프로필을 측정하기 위해, 압출 건본 (직경 2 mm 및 길이 약 17cm)을 취하고, 펠렛을 주입-몰딩하여 시험 건본 (시트)을 제공하였다.
- <88> 중합체중에 활성 성분의 분포를 조사하기 위해, 원통형 펠렛 표면의 주사전자현미경사진을 준비하였다 (도 1). 매트릭스중에 활성 성분 입자의 불균일한 분포가 명백하다.
- <89> 실시예 2
- <90> 상업적으로 구입할 수 있는, 크기가 약 2 mm인 Tecothane TT2085A-B20의 렌즈형 펠렛을 -40°C에서 분쇄하여 분말을 제공하였고, 그 후, 체질하여 2개의 분획을 제공하였다.  $d_{50} = 300 \mu\text{m}$ 인 제1 분획을 발명의 실시예에 사용하였고,  $> 500 \mu\text{m}$ 인 제2 분획을 사용하지 않았다.
- <91> 10 g의 시프로플록사신 하이드로클로라이드 ( $d_{50} = 9.13 \mu\text{m}$ )를 활성 성분을 포함하지 않은 Tecothane TT2085A-B20 분말 ( $d_{50} = 300 \mu\text{m}$ ) 990 g과 인텐시브 믹서 (intensive mixer)중에서 혼합하였다. 중합체/활성 성분 분말 혼합물을 압출기의 배럴 섹션 1에 계량하였다. 활성 성분을 포함하는 원통형의 펠렛을 브라벤더 ZSK 트윈-스크류 압출기에서 압출하였다. 투명한 용해물을 수득하고, 물/공기 베스에서 냉각 및 가닥 펠렛화 후, 시프로플록사신 하이드로클로라이드 1 중량%를 가진 무색의 투명한 원통형 펠렛을 제공하였다.
- <92> 포함된 활성 성분의 방출 프로필을 측정하기 위해, 압출 건본 (직경 2 mm 및 길이 약 17cm)을 취하고, 펠렛을 주입-몰딩하여 시험 건본 (시트)을 제공하였다.
- <93> 중합체중에 활성 성분의 분포를 조사하기 위해, 원통형 펠렛 표면의 주사전자현미경사진을 준비하였다 (도 2).

매트릭스중에 활성 성분 입자의 균일한 분포가 명백하다.

<94> 실시예 3

<95> 10 g의 옥테니딘 디하이드로클로라이드 분말 ( $d_{50} = 13.4 \mu\text{m}$ )을 인텐시브 믹서중에서 활성 성분을 포함하지 않은 Tecothane TT2085A-B20 분말 ( $d_{50} = 300 \mu\text{m}$ ) 990 g과 혼합하였다. 활성 성분을 포함하는 원통형의 펠렛을 ZSK 트윈-스크류 압출기에서 압출하였다. 투명한 용해물을 수득하고, 물/공기 베스에서 냉각 및 가닥 펠렛화 후, 옥테니딘 디하이드로클로라이드 1 중량%를 가진 무색의 투명한 원통형 펠렛을 제공하였다.

<96> 포함된 활성 성분의 방출 프로필을 측정하기 위한 용리 실험을 위해, 압출 견본 (직경 2 mm 및 길이 약 17 cm)을 취하고, 펠렛을 주입-몰딩하여 시험 견본 (시트)를 제공하였다.

<97>  $1 \text{ cm}^2$ 의 크기의 조각으로 절단한 주입-몰딩 시트상에서 용리 실험을 수행하였다. 각각의 견본은 약 2.2 g의 무게가 나갔고,  $20.5 \text{ cm}^2$ 의 표면적을 가졌다. 16 ml의 탈광물수를 용리액으로 사용하였다. 각각 1시간, 4시간, 8시간, 24시간, 48시간, 120시간 및 360시간 (15일) 후, 수성 용리액을 새로운 용리액으로 대체하고, 용액중 활성 성분 함량을 측정하였다.

시간	실시에 1 (비발명)	실시에 2	실시에 3
1.00	0.111%	0.096%	0.116%
4.00	0.125%	0.125%	0.225%
8.00	0.133%	0.162%	0.302%
24.00	0.147%	0.214%	0.524%
48.00	0.221%	0.265%	0.785%
120.00	0.236%	0.390%	1.502%
360.00	0.302%	0.714%	3.295%

<98>

<99> 표 1: 초기에 존재하는 양에 대한 활성 성분의 용리 양

<100> 전체 7개의 용액 모두에 걸쳐서 취한, 15 일 후의 활성 성분의 초기 양의 추출된 양은 비발명 실시예 1의 시트에서 0.302 %, 실시예 2의 것들에서 0.714 % 및 실시예 3의 시트에서 3.295 %였다. 단지 48시간 후, 비발명 실시예 1의 경우, 벌크에서 표면으로의 활성 성분의 계속적인 확산은 거의 없었다. 활성 입자의 응집은 - 주사전자현미경사진에서 나타난 바와 같이 - "활성 성분 네스트 (nest)"를 형성하였고, 이들로부터 용매와의 경계면으로의 활성 성분 이동의 주요한 억제제가 있다.

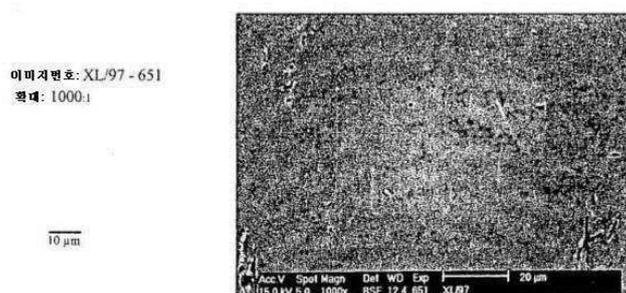
**도면의 간단한 설명**

<83> 도 1: 실시예 1 (비교예)의 원통형 펠렛 표면의 주사전자현미경사진 (scanning electron micrograph).

<84> 도 2: 실시예 2의 원통형 펠렛 표면의 주사전자현미경사진.

**도면**

**도면1**



도면2

