

## (19) 대한민국특허청(KR)

## (12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/44

A61K 9/62

(21) 출원번호

특1988-0701552

(22) 출원일자

1988년 11월 26일

(86) 국제출원번호

PCT/GB 88/000232

(86) 국제출원일자

1988년 03월 25일

(45) 공고일자 1996년 05월 08일

(11) 공고번호 96-006067

(30) 우선권주장

8707416 1987년 03월 27일 영국(GB)

(71) 출원인

더 웰컴 화운데이션 리미티드 엘.피. 젤슨

영국, 런던 엔더블유 1 2비이피, 유스톤 로우드 183-193

(72) 발명자

헤리 필립 존스

영국, 켄트 디에이1 5에이에이취, 다크포드, 템플힐 더 웰컴 화운데이션  
리미티드

로버트 유드슨 맥키

영국, 켄트 디에이1 5에이에이취, 다크포드, 템플힐 더 웰컴 화운데이션  
리미티드

마카엘 존 데스몬드 감렌

영국, 켄트 디에이1 5에이에이취, 다크포드, 템플힐 더 웰컴 화운데이션  
리미티드

(74) 대리인

나영환

심사관 : 이병현 (책자공보 제4452호)(54) 경구 투여용 서방성 약학 제제**요약**

내용 없음.

**영세서**

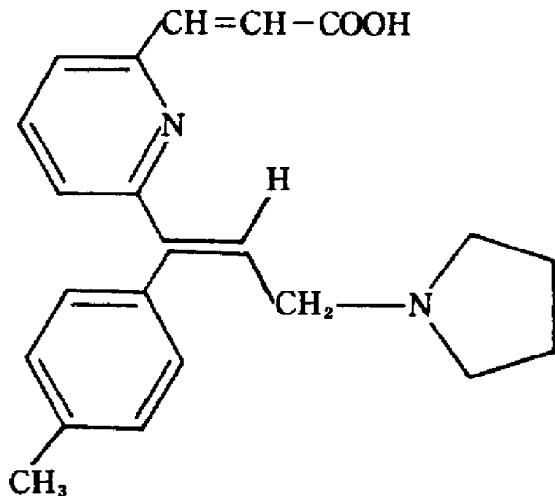
[발명의 명칭]

경구 투여용 서방성 약학 제제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규의 약학 제제에 관한 것으로서, 특히 활성성분으로서 아크리베스틴(Acrivastine)을 함유하는 서방성(controlled release) 제제에 관한 것이다.

아크릴벤스틴은 화합물 (E)-3-[6-[(E)-3-(1-피롤리디닐)-1-(p-톨릴)-1-프로페닐]-2-피리딜]아크릴산의 승인된 명칭으로서 하기의 구조식을 가진다 :



상기 화합물은 유럽 특허 출원 명세서 NO 85959호에 기술되어 있다.

아크리베스틴은 강력한 항히스타민 작용을 지닌 반면에, 브롬페니라민, 클로로페니라민 및 트리프릴리딘과 같은 통상적으로 항히스타민제와 관련된 진정효과가 거의 없다. 그러므로, 이것은 감지 및 혈관운동 신경성 비염으로 인한 코막힘 증상을 경감시키고, 알레르기성 상태의 증세 조절을 포함하는 EPA 명세서 제85959호에 기술된 것과 같은 광범위한 상태의 치료에 유리하게 사용될 수 있다.

의약으로 사용시, 필요하다면 아크리베스틴을 약리학적 및 약학적 허용영의 형태로 투여할 수 있다. 이러한 염으로는 염산, 황산, 질산, 인산, 말레이인산, 살리실산, 톨루엔-p-설폰산, 주석산, 구연산, 메탄설폰산, 개미산, 말론산, 이세티온산, 호박산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠설폰산과 같은 산부가 염, 및 카르복실산의 나트륨염, 칼륨염 또는 칼슘염과 같은 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염 등이 있으나, 이것으로 제한되지는 않는다. 특별히 지시하지 않는 한, 아크리베스틴에 대해 상기 명세서에서 언급한 것은 아크리베스틴의 약리학적 및 약학적 허용영에 관한 것이다. 본 발명의 목적에 특히 바람직한 염은 염산염이다.

아크리베스틴은 광범위한 경로로 투여될 수 있으나, 편리하게는 경구투여된다. 그래서, 종래의 방법으로 제제화시킨 아크리베스틴 8mg를 성인지원자에게 경구 투여시 전형적으로 약 8시간동안 혈액중에서 아크리베스틴의 치료 농도를 제공한다는 것을 발견하였다. 즉, 종래의 아크리베스틴 제제는, 바람직하게는, 매일 3회 투여하여 계속적으로 증세를 경감시킨다.

아크리베스틴의 유용한 작용을 유지시키지만, 그럼에도 불구하고, 약의 작용유지 기간을 연장하기 위하여 서방성 제제로서 아크리베스틴을 투여하는 것이 바람직하며, 즉 일일 총 투여량을 증가시키지 않고, 투여빈도수를 감소시킨다. 또한, 상기서방성 제제가 비교적 균일한 농도의 아크리베스틴을 체내에 제공하는 것이 바람직하다. 그러나, 생체 적용성을 최대화하기 위해서는 방출속도가 너무 느리면 안되는 것을 발견하였다. 바람직하게는 아크리베스틴은 투여후 3 내지 4시간내에 방출되어야 한다.

약학적 조성물로부터 활성물질의 방출은 메트릭스종에 활성성분을 제제화하거나, 또는 활성성분을 필름코팅시킴으로서 및 상기 메트릭스 또는 필름 코팅에 유용한 공지된 광범위한 방출-지연 물질을 이용함으로서 자연시킬 수 있다는 것은 약학 제제 기술분야에 일반적으로 공지되어 있다. 그러나, 방출속도는 필름 코팅 또는 메트릭스-형성제의 특성 뿐만 아니라, 활성성분 및 부형제의 특성 및 이를 상호간의 작용에 따라 좌우된다는 것도 또한 공지되어 있다. 그래서, 일반적으로 특정 제제의 방출 윤곽을 예견하는 것은 불가능하다.

영국 특허 출원번호 제2087235A호는 불용성이나 물에 분산될 수 있는 폴리아크릴레이트(예 Eudragit E300) 및 불용성이지만 물에 분산될 수 있는 셀룰로오스 에테르(예, Aquacoat ECD30)의 균질 혼합물로 코팅시킨 과립형 또는 결정성 활성 물질을 함유하는 과립형 방출-지연 제제에 관해 기술하고 있다. 코팅 혼합물의 두 성분은 2.5 : 1 내지 5 : 1(폴리아크릴레이트 : 셀룰로오스 에테르)의 비율로 사용되는 것이 바람직하다고 한다. 본 명세서에 구체적으로 기술되어 있는 유일한 활성 물질들로는 염화 칼륨, 리튬염, 디클로페낙나트륨 및 피르포로펜등이 있다.

영국 특허 출원 제2086725A호 및 제2157170A호는 각각 상술한 코팅 과립을 함유하는 저장 안정성이 있는 빠르게-분해하는 압축 형태 및 빠르게-분해하는 압착형태에 관해 기술하고 있다. 각 경우에, 코팅 혼합물의 성분들은 2.5 : 1 내지 5 : 1(폴리아크릴레이트 : 셀룰로오스 에테르)의 비율로 사용된다.

영국 특허 출원 제2178313A호는 상기 명세서에서 기술된 것과 유사한 필름-코팅된 과립의 서방성 형태의 제조 방법에 관해 기술하고 있다. 그러나, 본 명세서에서, 코팅 혼합물중의 폴리아크릴레이트 : 에틸셀룰로우스의 비율은 20 : 1 내지 1 : 5의 비율로 존재할 수 있다. 바람직한 비율은 20 : 1 내지 1 : 1의 범위이며, 특히 바람직하게는 9 : 1 내지 4 : 1(예 5 : 1)의 범위이다. 대부분의 작업 실시예에서, 코팅 혼합물의 성분인 Eudragit E300 및 Aquacoat ECD30은 5 : 1 또는 그 이상의 비율로 사용된다. 한 실시예에서, 상기 성분들은 1 : 1의 비율로 사용된다. 그러나, 이 경우 및 모든 다른 실시예에서 또다른 Aquacoat ECD30의 코팅물이 단독으로 첨가된다. 상술한 코팅물에 사용되는 활성성분으로는 프록시필린, 디프로필린, 테오필린, 염화칼륨, 디메틴덴, 블루오로화나트륨, 1,1-디페닐-3-(N-피페리디노)-1-프로판올 메탄설포네이트 및 베노루톤등이 있다. EP 85859에 기술된 것과 유

사한 활성성분에 대해서는 기술하지 않았다.

최근에 우리는 놀랍게도 아크리베스틴을 폴리(메트)아크릴산 에스테르 주성분의 비이온성 중합체 및 에틸셀룰로오스의 라텍스 분산액의 혼합물로 피복하여 생성된 제제는 위장관을 통과하는 동안 아크리베스틴을 지속적으로 및 조절된 방출을 유리하게 제공한다는 것을 발견하였다.

그러므로, 본 발명은 경구 투여용 서방성 약학제를 제공하며, 여기서 아크리베스틴 또는 그 염을 포함하는 별개의 단위는 하기 성분 a) 및 b)를 함유하는 혼합물로 피복된다 : a) 아크릴산 및 메타크릴산의 알킬에스테르로부터 선택된 반복 단량체 단위를 함유하는 중합체 또는 공중합체 : b) 에틸셀룰로오스.

본 발명에 따른 제제의 코팅물에서, 성분 (a)는 바람직하게는 아크릴산 및/또는 메타크릴산을 갖는 하나이상의 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르(예, 메틸 또는 에틸 아크릴레이트)의 공중합체이다. 상기 중합체는 전형적으로 100,000 내지 950,000의 평균 분자량을 갖는다. 상기 중합체의 구체적인 실례로는 Rohm Pharma GmbH(Darmstadt 서독)에서 Eudragit E30D(분산액 형태) 및 AHP Chemie(동독)에서 Scopacryl D340이라는 상표명으로 시판되는 것들이다. 그래서, 예를들면, Eudragit E30D는 800,000의 평균분자량을 지닌다. 코팅물의 성분(b)는 수성 라텍스 분산액의 형태로 사용되는 것이 바람직하다. 에틸셀룰로오스의 적당한 라텍스 분산액으로는 FMC 코오포레이션(필라델피아, 미합중국)에서의 Aquacoat ECD-30 및 Colorcon(웨스트 포인트, 펜실베니아)에서의 Surelease라는 상표명으로 시판하는 것들이 있다.

성분 (a) 및 (b)는 일반적으로 2 : 1 내지 1 : 2의 중량비로, 바람직하게는 1.5 : 1 내지 1 : 1.5로, 가장 바람직하게는 1 : 1의 중량비로 코팅 혼합물에 존재한다.

상술한 성분 (a) 및 (b) 이외에, 서방성 코팅물은 피복된 코어 및/또는 피복제의 점착을 방지하여 전해질(예, 염화나트륨), 폴리에틸렌 글리콜, 락토스, 자당 및 만니톨과 같은 코팅물의 침투성 또는 다공성을 변성시키지 않은 응집 장지제(예, 탈크, 카울린 또는 콜로이드성 실리카 예, 에어로실)와 같은 다른 적당한 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 전형적인 피복물의 5 내지 40중량%를 포함한다. 특히 바람직한 부형제는 만니톨이다.

상기 언급한 별개의 단위는 일반적으로 하나 이상의 약학적 담체 또는 부형제와 임의로 혼합한 아크리베스틴을 포함하는 코어의 형태를 갖는다. 상기 담체 또는 부형제의 실례는 정제 및 과립제제를 위한 약학 기술분야에 공지되어 있는데, 예를들면 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 계면활성제 및 분산제등이 있다. 상기 코어는, 예를들면, 아크리베스틴 및 적당한 담체 또는 부형제를 혼합한 뒤, 여기서 생성된 혼합물을 압착하거나 또는 성형하여 제조한다. 또한, 하나 이상의 적당한 부형제를, 예를들면, 폴리비닐피클리돈과 같은 결합제 용액중에서 혼합된 불활성 코어(예, 비-파레일 또는 프릴)에 아크리베스틴을 도포한 후 건조시킬 수 있다. 코어에 도포되는 아크리베스틴 용액은 편리하게는 염산으로 산성화시킬 수 있다. 또한 용액은 하나 이상의 적당한 용매, 예를들면, 에탄올 또는 이소프로필 알콜과 같은 알콜 용액을 함유할 수 있다.

코어에 대한 다른 형태는 하나 이상의 적당한 부형제를 지닌 아크리베스틴 제제를 소위 구형체 즉, 직경이 0.5 내지 2mm인 구형 입자의 형태이다. 상기 구형체는 기술분야에서 공지된 것으로, 예를들면, 문헌[A.D. Reynolds, Manufacturing Chemists Aerosol News, 1970년 6월, 40-43페이지]에 기술되어 있다. 상기 구형체는 활성성분을 물 및 적당한 부형제와 혼합하여 압출시킬 수 있는 메스를 형성한 뒤, 가느다란 입자로 압출시킨 뒤, 회전 플레이트를 갖는 구형 제조기를 이용하여 구형체로 전환시키는데, 구형 제조기상에서, 가느다란 입자는 플레이트의 회전 운동에 의해 구형 입자로 전환되며, 입자를 체질하여 너무 미세하거나 너무 거친 입자를 제거한다. 상기 구형제를 향낭과 같이 포장하거나, 투여전에 물에 혼탁시키거나 또는 음식물에 뿌리거나, 또는 캡슐 또는 정제에 혼입한다.

코팅물을 종래의 방법으로 아크리베스틴의 별개의 단위에 도포할 수 있다. 그래서, 예를들면, 중합체 및 다른 코팅 성분은 적당한 액체 매체(예, 물)중에 혼탁시켜 중합체의 분산액을 형성할 수 있다. 이어서, 유체층 중에서 스프레이 코팅시켜 별개의 단위에 상기 분산액을 도포하여 원하는 두께를 갖는 코팅물을 형성할 수 있다. 코팅물을 도포하는 다른 방법으로는 팬 코팅이 있다. 코팅물을 도포한 후, 피복 단위를 가열하여 필름을 "경화"시킬 수 있다. 피복 단위는 유리하게는 30 내지 100 °C, 바람직하게는 50 내지 80°C(예, 70°C)의 온도범위로 가열한다. 가열은 일반적으로 0.25 내지 3 시간(예, 0.5 내지 2시간)동안 실시된다.

필요하다면, 아크리베스틴을 피복단위의 외부에 도포할 수 있다. 이것은, 예를들면, 상술한 것처럼 불활성 코어에 아크리베스틴을 도포하는 유사한 방법으로 수행할 수 있다. 피복 단위는 일반적으로 5 내지 25중량%의 아크리베스틴을 하유한다. 코팅물은 전형적으로 전체 제제의 1 내지 15중량%로 구성된다.

본 발명에 따라 피복된 별개의 아크리베스틴 단위는 바람직하게는 단일 투여형태, 예를들면, 정제 또는 캡슐 형태로 제공된다. 상기 단위 투여 형태는 적당하다면 상술한 것과 같은 부형제의 약학적 허용 담체와 혼합한 피복된 별개의 아크리베스틴의 단위를 포함할 수 있다. 달리 또는 부가적으로 피복단위는 다른 치료제, 예를들면, 총혈 제거 슈도에페드린과 같은 교감신경 흡분제, 코데인과 같은 진해제, 진통제, 염증치료제, 해열제 또는 거담제와 혼합할 수 있다. 상기 부가 치료제는 빠른 방출을 위한 형태로 또는 서방성용으로 제제될 수 있다.

본 발명에 따른 제제는 EPA 명세서 제85959호에 기술된 것과 같은 광범위한 질환 치료에 사용될 수 있다. 그래서, 예를들면, 본 발명의 제제는 감기 및 혈관운동 비염으로 인한 코막힘의 증세를 완화시키고, 코의 알레르기, 다년성 비염, 담 마진, 맥관신경성 부종, 알레르기성 결막염, 음식에 대한 알레르기, 의약 및 혈청 반응, 곤충에 물림, 곤충에 쏘이 및 탈감각 반응으로 포함하는 알레르기성 질환의 증세조절에 사용될 수 있다. 또한 제제는 알레르기성 피부질환, 신경성 피부염, 황문 성기 소양증, 및 습진과 같은 비특정 발생에 의한 소양증 및 수두, 감광성 및 햇볕에 화상을 입는 것과 같은 특정원인에 의한 소양증을 포함하는 아크리베스틴의 지양 작용에 응답하는 질환의 치료에 사용

될 수 있다.

상기 질환을 치료하는데 요하는 아크리베스틴의 함량은 치료받을 질환의 성질 및 질환의 심함 정도에 따라 다르다. 평균 체중(약 70kg)을 갖는 성인의 경우 전형적인 아크리베스틴의 경우 투여량은 0.05-1.0mg/kg/일, 바람직하게는 0.1-0.5mg/kg/일, 가장 바람직하게는 0.3-0.4mg/kg/일이다.

본 발명의 제제에 의해 제공된 아크리베스틴의 일일 총 투여량은 분할한 단일 투여로 제공할 수 있는데, 이것은 예를들면 하루에 1회 내지 6회로 분할하여 투여할 수 있다. 본 발명에 따른 단일 투여량은 편리하게는 아크리베스틴의 일일 총 투여량의 절반(1/2)을 함유하므로 하루에 2회 투여가 가능하다. 본 발명에 따른 전형적인 단일 투여량은 바람직하게는 1 내지 20mg, 바람직하게는 5 내지 15mg, 가장 바람직하게는 약 12mg의 아크리베스틴을 함유한다.

지금부터 본 발명은 하기에 기술하는 비-제한적인 실시예를 통해서 설명하도록 하겠다.

실시예에서, 캡슐화된 물질의 분해는 Apparatus 2를 이용하는 U.S. Pharmacopoeia(21판, 1985)의 방법으로 측정한다. 초기의 분해 매질은 0.1M 염산이었으며 ; 30분 경과후, pH를 7.0으로 조절하였으며, 4시간동안 시험을 계속하였다.

#### [실시예 1]

성 분	서방성 펠리트	
	mg	%
아크리베스틴	9.00	13.42
비-파레일	53.01	79.06
폴리비닐 피롤리돈	0.58	0.86
Eudragit E30D	1.03	1.54
Aquacoat ECD 30	1.03	1.54
만니톨	1.11	1.66
염산(36%)	0.95	1.41
탈크	0.34	0.51
	67.05	100

#### 방법

제제를 하기에 기술된 일반 방법에 따라 제조했다 :

아크리베스틴 및 폴리비닐 피롤리돈을 에탄올중에서 교반했다. 염산을 물로 희석하여 7% w/w 용액으로 만들고, 이것을 일정하게 교반하면서 알콜성 혼탁액에 서서히 첨가했다. 모든 고형분 물질이 용해될 때까지 교반을 계속하였다. 의약 용액을 유체총 시스템중의 비-파레일에 분무했다. 만니톨을 물에 용해시키고, Aquacoat 및 Eudragit 혼탁액을 교반하면서 첨가했다. 중합체 혼탁액을 유체총 시스템의 의약이 피복된 비-파레일에 분무시켰다. 펠리트를 70°C에서 1시간동안 경화시켰다. 펠리트 층의 전역을 통해 탈크를 분배시킨 후, 적당한 시간동안 유동화시켰다.

#### [실시예 2]

성 분	함량/캡슐	
	mg	%
아크리베스틴	12.00	14.03
비-파레일	64.40	75.30
폴리비닐 피롤리돈	1.00	1.17
Eudragit NE30D*	1.22	1.43
Aquacoat ECD 30 D	1.22	1.43
만니톨	1.31	1.53
염산(36%)	3.98	4.65
탈크	0.39	0.46
	85.52	100.0

\* Eudragit NE30F=Eudragit E30D

#### 방법

아크리베스틴 및 폴리비닐 피롤리돈을 에탄올내에서 교반하고, 염산으로 산성화시켜 실시예 1에 기술한 것과 같이 의약 용액을 제조했다. 상기 용액의 3/4를 유체 층 시스템내의 비-파레일상에 분무

했다.

비-파레일을 실시예 1에 기술된 것처럼 Aquacoat ECD30, Eudragit NE30D 및 만니톨의 혼합물 혼탁액으로 코팅하고, 펠리트를 70°C에서 1시간동안 경화시켰다. 이어서, 잔류 의약 용액을 펠리트에 도포한 후, 50°C에서 건조했다. 펠리트 총 전역을 통해 탈크를 분배시키고, 적당한 시간동안 유동화시켰다. 이어서, 펠리트를 캡슐내에 충전시켰다.

#### 분해 프로필

시간(분)	분해율(%)
60	64
120	79
180	87
240	92

#### [실시예 3]

성분	함량/캡슐	
	mg	%
아크리베스틴	12.00	14.10
비-파레일	63.74	74.87
풀리비닐 피롤리돈	1.00	1.18
Eudragit NE30D	1.44	1.69
Aquacoat ECD 30	1.44	1.69
만니톨	1.56	1.83
염산(36% w/w)	3.55	4.17
탈크	0.40	0.47
	85.13	100.0

#### 방법

피복된 펠리트를 실시예 2의 방법에 따라서 제조했다.

#### 분해 프로필

시간(분)	분해율(%)
60	61
120	85
180	94
240	99

## [실시예 4]

성 분	합량/캡슐	
	mg	%
아크리베스틴	12.00	6.25
락토스	108.90	56.70
나트륨 전분 글리콜레이트	12.50	6.51
스테아린산 마그네슘	0.60	0.31
염산(36% w/w)	0.95	0.49
폴리비닐 피롤리돈	0.58	0.30
비-파레일	53.01	27.60
Eudragit NE30D	1.03	0.54
Aquacoat ECD 30	1.03	0.54
만니톨	1.11	0.58
탈크	0.34	0.18
	192.05	100.0

## 방법

75% 아크리베스틴을 이용하여 실시예 1에 기술된 방법에 따라 아크리베스틴 서방성 펠리트를 제조하고, 펠리트를 탈크와 혼합했다.

남아있는 25% 아크리베스틴을 균질의 혼합물이 얹어질 때까지 락토스 밑 나트륨 전분 글리콜레이트와 혼합하고, 상기 혼합물을 스테아린산 마그네슘과 혼합했다. 분말 및 펠리트를 캡슐내에 충전시켰다.

## 분해 프로필

시간(분)	분해율(%)
60	67
120	78
180	85
240	93

## [실시예 5]

성 분	합량/캡슐 mg
* 아크리베스틴 서방성 펠리트	85.5(12mg 아크리베스틴 함유)
슈도에페드린 서방성 펠리트(유란드)	155.0(90mg 슈도에페드린 함유)
탈크	1.2
	241.7

\* 실시예 2와 같이 제조한 것임.

## 방법

아크리베스틴 및 슈도에페드린 서방성 펠리트를 각각 탈크와 혼합하고, 두 성분을 캡슐내 충전시켰다.

## (57) 청구의 범위

## 청구항 1

하기의 성분 (a) 및 (b)를 함유하는 혼합물로 코팅된 아크리베스틴(acrivastine) 또는 그 염을 포함하는 별개의 단위를 포함하는 경우 투여용 서방성 약학 제제 : (a) 아크릴산 및 메타크릴산의 알킬 에스테르로부터 선택된 반복 단량체 단위를 함유하는 공중합체 또는 중합체 ; (b) 에틸 셀룰로오스.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 코팅 성분(a)가 아크릴산 또는 메타크릴산의 하나 이상의 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테

르의 공중합체인 제제.

### **청구항 3**

제 2 항에 있어서, 상기 공중합체가 100,000 내지 950,000의 평균 분자량을 지니는 제제.

### **청구항 4**

제 3 항에 있어서, 상기 성분 (a) 및 (b)가 2 : 1 내지 1 : 2의 중량비로 코팅물에 존재하는 제제.

### **청구항 5**

제 4 항에 있어서, 상기 성분 (a) 및 (b)가 1 : 1의 중량비로 코팅물에 존재하는 제제.

### **청구항 6**

제 5 항에 있어서, 상기 코팅물이 코팅물의 다공성을 변성시키기 위한 5 내지 40%의 변성제를 함유하는 제제.

### **청구항 7**

제 6 항에 있어서, 상기 코팅물의 다공성을 변성시키기 위한 변성제가 만니톨인 제제.

### **청구항 8**

제 7 항에 있어서, 상기 코팅된 별개의 단위가 단일 투여형태로 존재하는 제제.

### **청구항 9**

제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 있어서, 상기 아크리베스틴이 염산염으로서 존재하는 제제.

### **청구항 10**

제 9 항에 있어서, 상기 코팅된 별개의 단위가 부가의 치료제와 혼합되는 제제.

### **청구항 11**

제 10항에 있어서, 상기 부가의 치료제가 슈도에페드린인 제제.

### **청구항 12**

아크리베스틴 또는 그 염을 포함하는 별개의 단위를 하기 성분 (a) 및 (b)를 함유하는 코팅 혼합물로 도포하는 것을 포함하는 제 1 항에 따른 제제의 제조 방법 : (a) 아크릴산 및 메타크릴산의 알킬 에스테르로부터 선택된 반복 단량체 단위를 함유하는 충합체 또는 공중합체 ; (b) 에틸 셀룰로오스.

### **청구항 13**

제 12항에 있어서, 상기 피복된 단위를 50°C 내지 80°C의 온도로 가열하는 방법.