



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년04월24일

(11) 등록번호 10-1514257

(24) 등록일자 2015년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/7004 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01) A61K 8/63 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7020143

(22) 출원일자(국제) 2013년01월22일

심사청구일자 2014년07월18일

(85) 번역문제출일자 2014년07월18일

(65) 공개번호 10-2014-0097584

(43) 공개일자 2014년08월06일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2013/051159

(87) 국제공개번호 WO 2013/111729

국제공개일자 2013년08월01일

(30) 우선권주장

JP-P-2012-011342 2012년01월23일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

US05145679 A

(73) 특허권자

가부시키가이샤 시에시

일본 지바켄 나가레야마시 히가시하츠이시 2쵸메 186반지

(72) 발명자

야마다 하지메

일본 지바켄 나가레야마시 히가시하츠이시 2쵸메 186반지 썬/오 가부시키가이샤 시에시

야마다 아키라

일본 지바켄 나가레야마시 히가시하츠이시 2쵸메 186반지 썬/오 가부시키가이샤 시에시

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손창규

전체 청구항 수 : 총 14 항

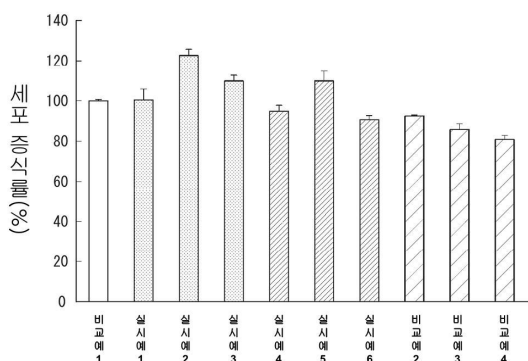
심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 의약 조성물 및 이를 이용한 약용 화장품

(57) 요약

본 발명은 조직 복구 촉진제로서 글루코스를 포함하는 의약 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명의 의약 조성물을 함유 하는 약용 화장품을 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

야마다 지로

일본 지바켄 나가레야마시 히가시하즈이시 2쵸메
186반지 씨/오 가부시키가이샤 시에시

야마다 키요코

일본 지바켄 나가레야마시 히가시하즈이시 2쵸메
186반지 씨/오 가부시키가이샤 시에시

마츠히타 켄지

일본 지바켄 나가레야마시 히가시하즈이시 2쵸메
186반지 씨/오 가부시키가이샤 시에시

명세서

청구범위

청구항 1

글루코스 및 스테로이드제를 포함하고 있고, 글루코스/스테로이드제로 표현되는 물비가 10 내지 10^5 인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 2

제 1 항에 따른 창상치료제를 포함하고 있고, 상기 글루코스의 함유량이 1 mol/L 내지 5 mol/L인 것을 특징으로 하는 창상 치료용 경피 흡수제.

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 따른 창상치료제를 포함하고 있는 창상 개선용 화장품.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 창상치료제는 항염증제, 창상 치료약, 또는 자기면역 질환의 치료약인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기창상치료제는 경구제, 경피흡수제, 또는 비경구제 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 창상치료제는 연고인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 창상치료제는 경피흡수제이며, 창상치료제의 글루코스의 함유량은 0.1 mol/L 내지 5 mol/L인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 창상치료제는 경피흡수제이며, 창상치료제의 글루코스의 함유량은 1 mol/L 내지 3 mol/L인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 창상치료제는 주사제이며, 창상치료제의 글루코스의 함유량은 1 mM/L 내지 1000 mM/L인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 창상치료제는 주사제이며, 창상치료제의 글루코스의 함유량은 10 mM/L 내지 100 mM/L인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 스테로이드제가 초산 코르티손(cortisone acetate), 히드로 코르티손

(hydrocortisone), 호박산 히드로 코르티손 나트륨(hydrocortisone sodium succinate), 프레드니솔론, 메틸 프레드니솔론, 호박산 메틸 프레드니솔론 나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드(triamcinolone acetonide), 덱사메타손(dexamethasone), 팔미틴산 덱사메타손(palmitic acid dexamethasone), 베타메타손(betamethasone), 초산 파라메타손(paramethasone acetate), 플루드로코르티손아세테이트(fludrocortisone acetate) 및 초산 할로프레돈(halopredone acetate)으로 이루어진 군에서 적어도 하나 이상으로 선택되며,

상기 스테로이드제는 0.05 질량% 내지 0.1 질량%로 포함되어 있고,

글루코스/스테로이드제로 표현되는 몰비는 10 내지 10^5 인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 글루코스와 스테로이드와 물로 이루어지고, 창상치료제의 글루코스의 함유량은 0.1 mol/L 내지 5 mol/L이며, 글루코스/스테로이드제로 표현되는 몰비가 10 내지 10^5 인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 스테로이드제는 덱사메타손(dexamethasone) 또는 인산 덱사메타손 나트륨이며, 글루코스/스테로이드제로 표현되는 몰비가 10 내지 10^2 인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 상기 스테로이드제가 히드로코르티손, 프레드니솔론, 덱사메타손 및 베타메타손으로부터 선택되는 적어도 1종이며, 글루코스/스테로이드제로 표현되는 몰비가 10 내지 10^2 인 것을 특징으로 하는 창상치료제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의학 조성물 및 이를 이용한 약용 화장품에 관한 것이다.

[0002] 본원은 2012년 1월 23일자에 출원된 일본 출원특허 제2012-011342호를 근거하여 우선권을 주장하고, 그 내용을 여기에 원용한다.

배경 기술

[0003] 세균, 바이러스 등의 감염이나 물리적인 상해 등의 외적 요인에 의한 세포 장애(외인성 장애), 또는 정신적 스트레스나 혈행 불량 등의 내적 요인에 의한 세포 장애(내인성 장애)의 치료에는 창상 치료제, 항염증제 등의 의학 조성물이 이용되고 있다.

[0004] 세포 장애의 치료에 이용하는 의학 조성물로서, 생체 조직(이하, 간략히 ‘조직’이라고 한다)에 대해 복구 작용을 가지는 다당류나 올리고당을 함유하는 것이 제안되고 있다. 예를 들면, 포유동물에 대해서 생리 활성을 가지면서, 당 단백질 당쇄(糖鎖) 및 당지질 당쇄를 구성하는 1종 이상의 단당을 구성당으로서 포함하고, 다당류 및/또는 그 올리고당을 배합 및/또는 혼합된 조직 장애 및/또는 세포 장애를 위한 예방제나 복구제가 제안되고 있다(예를 들면, 특허 문헌 1 참조).

[0005] 한편, 순환 허탈 및 저혈당시의 당질 보급이나, 고칼륨혈증의 치료나, 비경구적인 에너지 공급 및 물공급을 목적으로 하고 있는 주사제에 함유된 글루코스는 조직의 복구를 지연 시킨다고 보고되고 있다(예를 들면, 비특허 문헌 1).

[0006] 또한, 조직의 복구를 목적으로 하고 있는 의학 조성물로서는, 스테로이드제를 함유한 것이 있다. 이러한 스테로이드제는 스테로이드 골격을 가진 화합물이며, 강력한 항염증 작용, 면역 억제 작용 등을 나타내는 물질로서 광범위한 약물 요법으로 이용되고 있다.

[0007] 스테로이드제는 원래 생체내의 장기에서 생산하여 생성되는 화합물이며, 일반적으로, 부신피질 스테로이드를 가리킨다. 이러한 스테로이드제는 그 적용 범위가 넓고, 적응증(適應症)이 가장 많은 약제의 하나로서 알려져 있

다. 스테로이드제의 적용 대상이 되는 질환으로서, 예를 들면, 기관지 천식, 아토피성 피부염, 꽃가루 알레르기, 알레르기성 비염, 돌발성 난청, 관절 류마티스, 교원병, 네프로제 증후군(nephrotic syndrome), 폐양성 대장염 등을 들 수 있다.

[0008] 염증은, 프로스타글란딘(prostaglandin)이나 류코트리엔(leukotriene) 등의 물질을 중재자로하여 유도된다. 스테로이드제는 세포의 핵 내에 받아들여져 유전자를 활성화하는 것으로써 단백질 리포코르틴(lipocortin)을 합성하고, 단백질 리포코르틴이 포스포리파아제(phospholipase) A2를 저해한다. 그 결과, 프로스타글란딘과 류코트리엔의 합성이 억제되는 것으로써, 항염증 작용이 발휘된다.

[0009] 또한, 스테로이드제는 염증성 사이토카인(cytokine) 유전자, 및 프로스타글란딘의 생산에 관련된 시클로옥시게나아제-2 (COX-2) 유전자의 발현을 제어한다고 생각되고 있다.

[0010] 이러한 것들이 스테로이드제의 항염증 작용의 주된 작용 기전으로 인식되고 있다.

[0011] 스테로이드제는 장기에 걸쳐 사용되거나 빈번하게 사용되거나 하면, 생체 내에 충분히 양이 존재하게 된다. 생체 내의 스테로이드양이 증가하면, 생체 내에서의 스테로이드제의 생산이 저하되는 문제가 있다. 또한, 스테로이드제는 정상 세포의 증식을 억제하고(증식 억제 작용), 세포 조직의 복구를 지연 시키기 쉽다는 문제가 있다.

[0012] 이러한 문제에 대해 스테로이드제와 황금에서 유래된 조성물을 병용하는 항염증 치료약이 제안되고 있다(예를 들면, 특허 문헌 2). 특허 문헌 2의 발명에 의하면, 스테로이드제의 항염증 작용을 유지하면서 정상세포에 대한 스테로이드제의 아포프토시스(apoptosis) 작용이 억제된다.

[0013] 그러나, 조직의 복구를 더욱 촉진하고, 더욱 효과적으로 세포 장애를 예방할 수 있는 의약 조성물이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0014] (특허문헌 0001) 특허 문헌 1 - 특개 2008-273919호 공보

(특허문헌 0002) 특허 문헌 2 - 특개 2007-182384호 공보

비특허문헌

[0015] (비특허문헌 0001) Spravchikov N et al., "Glucose Effects on Skin Keratinocytes Implications for Diabetes Skin Complications", Diabetes 50, p. 1627-1635, 2001년

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 따라서, 본 발명은 세포 장애를 효과적으로 예방할 수 있고, 각종 장애를 받은 조직의 복구를 촉진할 수 있는 의약 조성물의 제공을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0017] 세포의 핵 내에 보편적으로 존재하는 비히스톤 단백질인 High Mobility Group Box1(HMGB1)은, 핵 내에서 단백질 복합체를 형성하여 염색질 구조의 안정성을 보관 유지하고, 다양한 유전자의 전사를 제어하거나 DNA 손상을 복구하는 것에 관련되고 있다. HMGB1은 일반적으로 세포의 핵 내에 존재하지만, 세포가 활성화되거나 세포가 괴사하거나 하면서 세포 밖으로 방출된다. 세포 밖으로 방출된 HMGB1은 염증 세포를 활성화하거나 조직을 보호하거나 조직을 복구하기도 한다. 예를 들면, HMGB1은 섬유아세포, 표피 세포, 혈관 내피세포, 골격근 세포, 심근 세포나 간세포(幹細胞) 등을 활성화하고, 그러한 증식이나 이주를 촉진한다.

[0018] 본원의 발명자들은 예의 검토한 결과, 의외로 글루코스가 HMGB1의 생산을 촉진하고, HMGB1의 세포 외부로 방출을 유도하며, 정상 세포의 증식이나 이주를 높여 조직의 복구를 촉진할 수 있는 것으로 연구 결과를 얻은 바,

본 발명에 이르렀다.

[0019] 또한, 글루코스가 스테로이드제의 단점을 기대 이상으로 보충할 수가 있다는 연구결과를 얻은 바, 본 발명에 이르렀다.

[0020] 즉, 본 발명의 의약 조성물은 글루코스를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0021] 또한, 스테로이드제를 포함하는 것도 바람직하다.

[0022] 또한, 상기 글루코스/스테로이드제로 표현되는 몰비가 10 내지 10^5 인 것이 바람직하다.

[0023] 더불어, 본 발명의 약용 화장품은, 본 발명의 상기 의약 조성물을 포함하는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0024] 본 발명에 의하면, 세포 손상을 효과적으로 예방할 수 있어 각종 장애를 받은 조직의 복구를 촉진할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 세포 증식 시험 A의 결과를 나타낸 그래프이다;

도 2는 세포 증식 시험 B의 결과를 나타낸 그래프이다;

도 3은 실시예 7 및 비교예 5의 결과를 나타낸 그래프이다;

도 4는 실시예 8, 실시예 9, 참고예 1 및 비교예 6의 결과를 나타낸 그래프이다;

도 5는 실시예 10, 실시예 11, 참고예 2, 및 비교예 7의 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하에서 본원의 발명의 바람직한 예에 대해 설명하지만, 본 발명은 이러한 예들로 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 범위 내에 있어서, 필요에 따라서는 바람직하게 변경, 생략 및/또는 추가하는 일도 가능하다.

[0027] (의약 조성물)

[0028] 본 발명의 의약 조성물은 조직 복구 촉진제로 글루코스를 포함한다. 본 발명의 의약 조성물이 사용되는 예로는, 예를 들면, 아토피성 피부염, 기관지 천식, 관절 류머티즘이나 교원병 등의 자기면역 질환의 치료제; 네프로제 증후군, 폐양성 대장염, 간염, 췌염, 갑상선염, 감기 등의 장기 염증 등의 질환의 치료제 등의 항염증제; 화상, 상처, 욕창, 여드름, 땀띠, 동상 등의 상처 치료(상처 치료제) 등을 들 수 있다. 특히 항염증제 및 상처 치료제에 대해 본 발명의 효과가 현저하다.

[0029] 의약 조성물의 제형은 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 정제, 과립제, 세립제, 가루약, 캡슐제, 환제, 액제, 유제, 현탁제, 시럽제 및 트로키제 등의 경구제; 연고, 로션, 크림, 에어졸제 등의 경피 흡수제; 주사제, 점안제 및 좌제 등의 비경구제를 들 수 있다. 그 중에서, 연고 등의 경피 흡수제에 대해 본 발명의 효과가 현저하게 나타난다.

[0030] 또한, 주사제는 안정성의 관점에서 액제(의약 조성물)인 바이알 등에 충전된 후, 동결건조 처리에 의해 수분이 제거되어, 사용 직전에 동결 건조물이 생리 식염수 등에 분산되어 액제로 조제된 것이 사용되어도 좋다.

[0031] <글루코스>

[0032] 본 발명의 의약 조성물은 조직 복구 촉진제로서, 글루코스를 포함함으로써, 세포에서의 HMGB1의 생산을 촉진하고 세포에서 HMGB1의 방출을 유도하여 조직의 복구를 촉진할 수 있다.

[0033] 조직 복구 촉진제는 세포의 증식을 촉진하고, 장애 세포를 포함한 조직의 자기 복구를 꾀하는 것이다.

[0034] 의약 조성물 중의 글루코스의 함유량은 의약 조성물의 제형, 용도, 용법 등을 감안하여 결정할 수 있다.

[0035] 예를 들면, 경피흡수제인 경우, 0.1 mol/L 내지 5 mol/L가 바람직하고, 0.1 mol/L 내지 4 mol/L가 더욱 바람직

하며, 0.5 mol/L 내지 4 mol/L가 한층 더 바람직하고, 1 mol/L 내지 3 mol/L가 특히 바람직하다. 상기 범위는 조건에 따라 변경해도 좋고, 예를 들면, 0.05 mol/L 내지 3 mol/L여도 좋으며, 0.1 mol/L 내지 3 mol/L여도 좋다. 상기 하한치(0.1mol/L) 이상이면, 경피흡수된 글루코스에 의해, HMGB1의 생산과 방출을 보다 촉진하여, 세포 장애를 더 양호하게 예방하며, 조직의 복구를 촉진할 수 있다. 상기 상한치(5 mol/L) 이하이면, 글루코스가 의약 조성물 중에 균일하게 분산하여 세포 장애를 보다 양호하게 예방하고, 조직의 복구를 충분히 촉진할 수 있다. 의약 조성물 중의 글루코스의 함유량은 본 발명의 범위 내에서 필요에 따라 변경하여도 좋고, 1 질량% 내지 90 질량%이나, 1.5 질량% 내지 70 질량%이나, 3 질량% 내지 50 질량%이나, 5 질량% 내지 15 질량% 등으로 적절히 선택하는 것이 좋다.

[0036]

또한, 주사제인 경우, 예를 들면 0.5 mM/L 내지 1,000 mM/L의 양으로 사용하여도 좋고, 1 mM/L 내지 1000 mM/L가 바람직하며, 1 mM/L 내지 500 mM/L가 보다 바람직하고, 한층 더 바람직하게는 1 mM/L 내지 300 mM/L이며, 더욱 바람직하게는 1 mM/L 내지 100 mM/L이며, 10 mM/L 내지 100 mM/L가 특히 바람직하다. 또한, 조건에 따라서는 5 mM/L 내지 70 mM/L이나, 3 mM/L 내지 50 mM/L이나, 2 mM/L 내지 80 mM/L의 양인 것도 바람직하다. 상기 범위 내에서 HMGB1의 생산과 방출을 보다 촉진하고, 세포 장애를 보다 양호하게 예방하며, 조직의 복구를 보다 촉진할 수 있다.

[0037]

<스테로이드제>

[0038]

의약 조성물은 스테로이드제를 포함하고 있다. 의약 조성물은 스테로이드제를 포함함으로써, 항염증 작용 등이 뛰어난 작용을 발휘할 수 있다. 또한, 스테로이드제를 포함하는 의약 조성물에 있어서, 본 발명의 효과가 보다 현저하게 발휘된다. 특히, 스테로이드제의 항염증 작용 등의 약효가 기대되는 항염증제 등의 의약 조성물에 있어서, 스테로이드제의 증식 억제 작용은 글루코스에 의해 현저하게 감소된다.

[0039]

본 발명에 사용되는 스테로이드제로는 의약 조성물의 용도 등을 감안하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 초산 코르티손, 히드로 코르티손, 호박산 히드로 코르티손 나트륨, 프레드니솔론, 메틸 프레드니솔론, 호박산 메틸 프레드니솔론 나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 텍사메타손, 팔미틴산 텍사메타손, 베타메타손, 초산 파라메타손, 플루드로코르티손아세테이트, 초산 할로프레돈 등을 들 수 있다. 그 중에서, 본 발명의 효과를 현저하게 발휘시키는 관점에서, 히드로 코르티손, 프레드니솔론, 텍사메타손 및 베타메타손으로부터 선택되는 적어도 1종이 바람직하다. 이러한 스테로이드제는 1종 단독으로 사용되어도 좋고, 2종 이상이 조합되어 사용되어도 좋다.

[0040]

히드로 코르티손은, 생리적 코르티코스테로이드이며, 작용 시간이 비교적 짧다.

[0041]

프레드니솔론은, 경구투여제로서 범용되고 있으며, 히드로 코르티손의 스테로이드 골격의 1, 2위에 이중 결합을 포함하고 있고, 히드로 코르티손보다 강력한 항염증 작용을 가지고 있다.

[0042]

텍사메타손은, 프레드니솔론의 9위에 불소, 16위에 메틸기가 도입된 합성 글루코코르티코이드이며, 프레드니솔론보다 강력한 항염증 작용 및 항알레르기 작용을 발휘한다. 베타메타손은, 텍사메타손의 이성체이며 장시간 작용하는 강력한 스테로이드제로서 알려져 있다.

[0043]

의약 조성물 중의 스테로이드제의 함유량은 의약 조성물의 용도나, 스테로이드제의 종류를 감안하여 임의로 결정할 수 있다. 예를 들면, 0.05 질량% 내지 0.1 질량%여도 좋다. 상기 범위 내에서 스테로이드제의 항염증 작용 등의 작용이 충분히 발휘되기 쉽고, 스테로이드제의 증식 억제 작용이 글루코스에 의해 더 잘 완화된다는. 상기 양은 상기한 것으로 한정되지 않고 필요에 따라서 변경해도 좋다. 예를 들면, 다른 함유량의 예로서는 0.00001 질량% 내지 0.1 질량%, 0.00003 질량% 내지 0.05 질량%, 0.01 질량% 내지 1 질량%, 0.01 질량% 내지 0.5 질량%, 및 0.03 질량% 내지 0.3 질량% 등을 들 수 있다.

[0044]

의약 조성물 중, 글루코스/스테로이드제로 표현되는 몰비(이하, ‘글루코스/스테로이드비’라고 한다)는 의약 조성물의 용도나 스테로이드제의 종류를 감안하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 10 내지 10^5 가 바람직하고, 10^2 내지 10^4 가 보다 바람직하며, 10^2 내지 10^3 이 한층 더 바람직하다. 다른 바람직한 예로서는 10 내지 10^3 이나 10 내지 10^2 등을 들 수 있다. 상기 범위 내에서 스테로이드제의 증식 억제 작용이 보다 감소되어 조직의 복구가 보다 촉진되기 쉬워진다. 또한, 상기 범위 내에서 스테로이드제의 항염증 작용 등의 작용이 충분히 발휘되기 쉽다.

- [0045] <임의 성분>
- [0046] 의약 조성물은 글루코스 및 스테로이드 이외에 필요에 따라서 임의 성분(특히 ‘의약 임의 성분’ 이라고 한다)을 포함할 수 있다. 의약 임의 성분으로는, 예를 들면, 약리학적으로 허용 되는 염, 부형제, 증점제, 담체, 향료, 색소 등을 들 수 있다. 이러한 의약 임의 성분은 1종 단독으로 사용되어도 좋고, 2종 이상이 조합되어 사용되어도 좋다.
- [0047] 약리학적으로 허용되는 염으로는 관용의 무독성의 염, 즉, 산부가염 및 각종 염기와 염을 들 수 있다. 예를 들면, 염산염, 질산염, 황산염 등의 무기산염; 초산염, 구연산염, 후말산염, 주석산염 등의 유기산염; 메탄 설펡산염, p-톨루엔 설펡산염 등의 설펡산염, 알라닌염, 로이신염, 글루타민산염 등의 아미노산염; 알칼리 금속염(예를 들면, 나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(예를 들면, 마그네슘염, 칼슘염 등) 등의 무기 염기염; 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 에탄올 아민염, 트리에탄올아민염, 디시클로헥실아민염, N, N’ -디벤질 에틸렌 디아민염 등의 유기 아민염 등을 들 수 있다. 이러한 염은 1종 단독으로 사용되어도 좋고, 2종 이상이 조합하여 사용되어도 좋다. 이러한 염을 함유하면 결정화가 용이하기 때문이다.
- [0048] 부형제는 의약 조성물의 제형에 따라 적절히 선택할 수 있다. 예를 들면, 증류수, 이온 교환수, 순수 등의 물; 메탄올, 에탄올 등의 탄소수 1 내지 6의 저급 알코올, 글리세린 등의 액체의 부형제; 유당, 전분, 텍스트린, 흰 설탕 등의 고체의 부형제 등을 들 수 있다. 이러한 부형제는 1종 단독으로 사용되어도 좋고, 2종 이상이 조합하여 사용되어도 좋다. 예를 들면, 본 발명의 의약품 조성물은 글루코스와 스테로이드와 물로 이루어지는 의약품 조성물이어도 좋다.
- [0049] 증점제는 의약 조성물의 제형에 따라 적절히 선택할 수 있다. 예를 들면, 젤라틴, 키탄탄검, 카라기난 등을 들 수 있다. 이러한 증점제는 1종 단독으로 사용되어도 좋고, 2종 이상이 조합하여 사용되어도 좋다.
- [0050] 한편, 본 발명의 의약 조성물의 용법으로는, 예를 들면, 질환의 종류 등에 따라 적절히 결정된다.
- [0051] 예를 들면, 질환이 아토피성 피부염, 베인 상처나 찰과상 등의 피부의 창상 등인 경우, 경피흡수제인 의약 조성물을 직접 환부에 도포하는 방법 등을 들 수 있다.
- [0052] 또한, 질환이 구강이나 위장인 경우, 의약 조성물을 경구제로 투여하는 방법이나, 의약 조성물을 주사제로서 환부 조직에 주입하는 방법 등을 들 수 있다. 또는, 예를 들면, 위 내시경으로 환부를 의약 조성물로 세정하거나, 환부에 의약 조성물을 도포하는 것으로써, 점막 재생을 촉진시키는 것도 좋다. 이것에 의해, 건전한 점막을 형성할 수 있어 자연치유를 증대시키고, 점막 침입을 방지할 수가 있다. 게다가 의약 조성물을 위 점막에 도포하여 위 점막의 재생을 재촉하고, 상피조직을 복구할 수 있다. 표피 세포의 복구, 즉, 정상세포의 활성화를 촉진함으로써, 암화 세포 등의 이상 세포의 증식을 억제하여 조직의 정상화를 유도할 수 있다.
- [0053] 또한, 질환이 꽃가루 알레르기 등의 코·눈 점막부의 질환인 경우, 의약 조성물을 환부에 도포하는 방법을 들 수 있다. 의약 조성물을 코·눈 점막부에 도포하면, 코·눈 점막부는 복구되고, 또한 점막층에 강력한 보호막을 형성한다. 따라서, 코·눈 점막부에 알레르겐이 다수 부착해도 알레르기 반응을 눌러 코 막힘이 생기거나 코물 또는 눈물이 다량으로 분비되는 것을 해소시킬 수 있다.
- [0054] 또한, 혹은, 질환이 감기 등의 바이러스나 세균의 감염에 의한 상부 호흡기 점막의 염증(감기)인 경우, 의약 조성물을 점비(點鼻)하거나, 흡입시키는 방법을 들 수 있다. 이것에 의해, 상기도(上?道) 점막의 염증을 억제하고 상기도 점막을 복구하며 재생하여 감염 진행을 억제할 수 있고, 자연 면역 반응의 활력을 촉진할 수 있다.
- [0055] 의약 조성물의 투여량은 환자의 연령, 체중, 질환의 종류·정도, 투여 방법 등에 따라 적절히 결정된다. 예를 들면, 의약 조성물이 스테로이드제를 함유하는 경우, 현재 시장에서 사용되고 있는 의약품 중에 스테로이드제와 동일한 정도의 양의 스테로이드제를 포함하도록 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 의약 조성물은 스테로이드에 의한 정상세포에 대한 복구 억제 작용을 줄일 수 있다. 따라서, 통상 이용되고 있는 양보다 많은 양의 스테로이드제를 포함하도록 투여되어도 좋다.
- [0056] (약용 화장품)
- [0057] 본 발명의 약용 화장품은 본 발명의 의약 조성물을 포함하고 있다. 본 발명의 약용 화장품은, 예를 들면, 로션, 크림, 유액, 파운데이션 등이며, 피부 질환의 예방을 목적으로 한다. 또한, 약용 화장품은 일본의 약사

법으로 정해진 의약 부외품으로 분류되는 것이다.

- [0058] 약용 화장품 중에 의약 조성물의 함유량은 약용 화장품의 용도 및 제형 등을 감안해 결정할 수 있다. 예를 들면, 약용 화장품 중에 글루코스 농도가, 예를 들면 0.5 mM/L 내지 1000 mM/L의 양으로 사용하여도 좋고, 바람직하게는 1 mM/L 내지 1000 mM/L일 수 있고, 보다 바람직하게는 1 mM/L 내지 500 mM/L일 수 있으며, 한층 더 바람직하게는 1 mM/L 내지 300 mM/L일 수 있고, 한층 바람직하게는 1 mM/L 내지 100 mM/L일 수 있으며, 특히 바람직하게는 10 mM/L 내지 100 mM/L가 되는 양일 수 있다. 또한, 조건에 따라서는 5 mM/L 내지 70 mM/L이나, 3 mM/L 내지 50 mM/L이나, 2 mM/L 내지 80 mM/L의 양인 것도 바람직하다. 상기 범위 내에서, HMGB1의 생산과 방출을 보다 촉진하여, 세포 장애를 더 잘 예방하고, 조직의 복구를 보다 촉진할 수 있다. 또한, 스테로이드제를 포함하는 약용 화장품을 포함하는 경우, 약용 화장품 중의 의약 조성물의 함유량은 스테로이드제의 종류 등을 감안해 결정할 수 있다.
- [0059] 약용 화장품이 스테로이드제를 포함할 경우, 약용 화장품 중의 글루코스/스테로이드의 비율은 10 내지 10^5 가 바람직하고, 10^2 내지 10^4 가 보다 바람직하고, 10^2 내지 10^3 가 한층 더 바람직하다. 상기 범위 내에서, 스테로이드제의 증식 억제 작용이 보다 경감되어, 조직의 복구가 보다 촉진되기 쉬워진다. 또한, 상기 범위 내에서, 스테로이드제의 항염증 작용 등의 작용이 충분히 발휘되기 쉽다.
- [0060] 약용 화장품은 본 발명의 효과를 저해하지 않는 범위에서 필요에 따라 본 발명의 의약 조성물 이외의 임의 성분(이하, '화장품 임의 성분'이라고 한다)을 포함할 수 있다.
- [0061] 화장품 임의 성분으로, 예를 들면, 유동 파라핀, 세레신, 라놀린, 바셀린, 세탄올, 스칼렌, 호호바 오일, 스테아린산, 팔미틴산, 라우릴 알코올, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 밀랍, 메틸 폴리실록산, 디메틸 시클로 폴리실록산 등의 유제; 프로판올, 글리콜, 프로필렌 글리콜, 히알론산, 콜라겐, 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시 스테아린산 콜레스탄올, 글리세린, 소르비톨 등의 보습제; 각종 계면활성제; 유화제; 부형제; 증점제; pH조정제; 산화 방지제; 색소; 향료; 자외선 흡수제 등을 들 수 있다. 이러한 화장품 임의 성분은 1종 단독으로 사용되어도 좋고, 2종 이상을 조합하여 사용하여도 좋다.
- [0062] 앞서 언급한 바와 같이, 본 발명의 의약 조성물은 글루코스를 포함함으로써, 세포 장애를 효과적으로 예방할 수 있고, 각종 장애를 받은 조직의 복구를 촉진할 수 있다. 글루코스가 세포 장애를 예방하는 메커니즘 및 조직 복구를 촉진하는 메커니즘은 다음과 같이 생각된다. 글루코스가 투여되면 세포질의 IP6K-1 키나아제가 활성화되고, 활성화된 IP6K-1 키나아제가 세포외(extracellular) 신호조절 키나아제(ERK)를 활성화하게 된다. 활성화된 ERK는 핵 내의 HMGB1의 생산을 촉진함과 동시에 HMGB1의 세포 외부로 방출을 유도한다. 그리고, 세포 외부로 방출된 HMGB1는 정상세포의 증식이나 이주를 촉진하고, 염증 세포를 활성화하거나, 조직을 보호하거나, 조직을 복구하거나 한다. 예를 들면, 본 발명의 의약 조성물을 피부에 도포하면 피부 각화 세포 또는 피부 섬유아 세포에서 HMGB1의 생산이 촉진되어 생산된 HMGB1는 세포외부로 방출되어 피부 각화 세포 또는 표피 세포의 증식이나 이주를 촉진하고, 피부 장상의 치유를 촉진할 수 있다.
- [0063] 또한, 본 발명의 의약 조성물은 스테로이드제를 포함하는 것으로, 항염증 작용이 뛰어난과 동시에, 글루코스가 스테로이드제의 증식 억제 작용을 감소시켜, 세포 장애를 효과적으로 예방할 수 있으며, 각종 장애를 받은 조직의 복구를 촉진할 수 있다.
- [0064] 게다가, 글루코스/스테로이드 비율을 특정 범위로 하는 것으로써, 스테로이드제의 항염증 작용 등의 작용을 보다 고도로 유지하면서, 스테로이드제의 증식 억제 작용을 감소시켜, 세포 장애를 보다 효과적으로 예방할 수 있고, 각종 장애를 받은 조직의 복구를 보다 촉진할 수 있다.
- [0065] 본 발명의 약용 화장품은, 본 발명의 의약 조성물을 포함함으로써, 세포 장애를 효과적으로 예방할 수 있고, 각종 장애를 받은 조직의 복구를 촉진할 수 있다.
- [0066] 이하, 본 발명의 실시예를 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이하의 기재에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0067] (실시예 1 내지 6 및 비교예 1 내지 4)
- [0068] 1 질량%의 송아지 혈청(FBS)을 함유한 Dulbecco의 변성 이글 배지(1% FBS-DMEM, 라이프 테크놀로지스 재팬 주식회사제)에 표 1의 농도가 되도록 D-글루코스와 텍사메타손(제품 번호: D4902, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)

사제)를 첨가하며, 의약 조성물을 포함하는 배지(이하, ‘시험용 배지’라고 한다)를 조제했다. 이러한 각 예제 시험용 배지를 사용하여 아래와 같이 나타낸 세포 증식 시험을 실시했다. 그 결과를 표 1, 도 1 내지 도 2에 나타내었다.

[0069] <세포 증식 시험 A>

[0070] 1% FBS-DMEM를 사용하여 정상적인 인간의 피부 각화 세포(단일 기증자 유래의 초대 배양의 정상 피부 각화 세포, 다카라 바이오 주식회사제)를 96 구멍(well) 마이크로 플레이트에 20,000 cells/well이 되도록 파종하여, 37℃에서 24시간 배양했다(전배양). 전배양 후, 상기 각 예제 시험용 배지를 전배양에 이용한 배지로 대체하고, 37℃에서 24시간 배양하였다(본배양). 본배양 후, 이것들을 3-(4, 5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphenyltetrazolium Bromide (MTT)를 0.4mg/mL 포함하는 1% FBS-DMEM을 시험용 배지로 대체하여, 37℃로 4시간 배양했다(후배양). 후배양 후, 배지를 제거하고, Dimethyl sulfoxide(100 μ L/well)를 첨가 혼합하여 시료액으로 하고, 이 시료액의 흡광도(550 nm)를 측정하여, MTT의 환원량(α)을 요구했다. 또한, 본배양을 실시하지 않은 나머지는 상술한 방법과 동일하게 하여 시료액(컨트롤 시료액)을 조제하였고, 이 컨트롤 시료액의 흡광도(550 nm)를 측정하여 MTT의 환원량(β)을 구하고, 아래와 같이 식(1)에 의해 세포 증식률을 산출했다.

[0071] 세포 증식률(%) = 환원량(α) \div 환원량(β) \times 100 (1)

[0072] <세포 증식 시험 B>

[0073] 정상적인 인간의 피부 각화 세포를 정상적인 인간 피부 섬유아세포(단일 기증자 유래의 초대 배양의 정상 피부 섬유아세포, 다카라 바이오 주식회사제)로 바꾼 외에는 「<세포 증식 시험 A>」에서와 동일하게 하여 세포 증식률을 구하였다.

표 1

		실시에						비교예			
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4
내	D-글루코스 (mM/L)	1	10	100	1	10	100	-	-	-	-
	텍사메타손 (mM/L)	-	-	-	100	100	100	-	10	100	1000
	글루코스/스테로이드제 비율	-	-	-	10	10 ²	10 ³	-	-	-	-
	세포 증식 시험 A (%)	101	123	110	95	110	91	100	93	86	81
결과	세포 증식 시험 B (%)	98	150	120	86	112	98	100	87	76	68

[0074]

[0075]

도 1은 세포 증식 시험 A의 결과를 나타낸 그래프이고, 도 2는 세포 증식 시험 B의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0076]

표 1 및 도 1 내지 도 2와 같이, 본 발명에 따른 실시예 1 내지 3은 세포 증식률이 100%와 대략 같거나 또는 100%이상인 되었다. 특히, 글루코스를 10 mM/L 내지 100 mM/L를 함유하고 있는 실시예 2 및 3에서는 세포 증식률의 향상이 현저했다.

[0077]

한편, 글루코스 및 텍사메타손을 포함하지 않는 비교예 1은 세포 증식 시험 A 및 B에서 세포 증식률이 100%였다.

[0078]

실시예 1 내지 실시예 3 및 비교예 1의 결과로부터, 글루코스를 첨가하는 것으로써, 세포의 증식을 촉진할 수 있는 것을 알 수 있다.

[0079]

비교예 2 내지 4의 결과에서와 같이, 텍사메타손의 함유량의 증가에 따라 세포 증식률이 감소되었다. 이 결과

로부터, 텍사메타손에 의해 정상세포의 증식이 억제되고 있는 것을 알 수 있다.

[0080] 세포 증식 시험 A 및 B에서 글루코스 및 텍사메타손을 함유하고 있는 실시예 4 내지 실시예 6은, 실시예 4 내지 실시예 6과 같은 양의 텍사메타손을 함유하며 글루코스를 함유하고 있지 않은 비교예 3에 비해 높은 세포 증식률을 나타내었다. 실시예 4 내지 실시예 6 및 비교예 3의 결과로부터, 정상세포에 대한 텍사메타손의 증식 억제 효과가 글루코스에 의해 완화되는 것으로 나타났다.

[0081] 이상의 결과로부터, 본 발명을 적용하는 것으로써, 정상세포의 증식을 촉진하고, 세포 장애를 예방하거나 각종 장애를 받은 조직의 복구를 촉진할 수 있는 것으로 나타났다. 글루코스의 양의 적당량은 그 사용에 따라 본원 발명의 범위 내에서 적절히 선택할 수 있다.

[0082] (실시예 7)

[0083] 글루코스 및 정상적인 인간의 피부 각화 세포를 1% FBS-DMEM에 첨가하고, 글루코스 농도가 10 mM/L, 정상적인 인간의 피부 각화 세포의 함유량이 100,000 cells/mL의 시료 현탁액을 조제하였다. 이 시료 현탁액 100 μ L를 CO₂ 인큐베이터(37℃) 내에서 24시간 배양했다. 배양 개시전(0시간), 배양 개시 3시간 후, 6시간 후, 18시간 후, 24시간 후에 상청을 회수하고, 회수한 상청 중의 HMGB1 농도를 HMGB1 ELISA KitII(주식회사 시노 테스트 제)로 측정했다. 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0084] (비교예 5)

[0085] 글루코스를 함유하지 않은 시료 현탁액을 이용한 것 이외에는, 실시예 7과 동일하게 상청 중의 HMGB1 농도를 측정했다. 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0086] 도 3과 같이, 글루코스를 첨가한 실시예 7은, 비교예 5에 비해 HMGB1 농도가 높았다. 이 결과로부터, 글루코스가 정상적인 인간의 피부 각화 세포에서 HMGB1의 방출을 촉진하는 것으로 나타났다.

[0087] (실시예 8)

[0088] 글루코스 농도 10 mM/L의 1% FBS-DMEM을 조제하고, 이것을 시험용 배지로 했다. 전배양을 하지 않은 것과, 마이크로 플레이트에 10,000 cells/well의 정상적인 인간의 피부 각화 세포를 파종한 것 이외에는 <세포 증식 시험 A>과 동일하게 하여 세포 증식률을 구하였고, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0089] (실시예 9)

[0090] 글루코스 및 정상적인 인간 피부 섬유아세포를 1% FBS-DMEM에 첨가하여 글루코스 농도가 10 mM/L이며, 정상적인 인간 피부 섬유아세포의 함유량이 100,000 cells/mL인 시료 현탁액을 조제했다. 이 시료 현탁액을 37℃로 24시간 배양한 후, 상청(배양상청)을 채취했다. 채취한 배양상청 100 μ L를 정상적인 인간 피부 각화 세포 10,000 cells에 첨가하여, 37℃에서 24시간 배양했다. 배양 후, 실시예 8과 동일하게 하여 세포 증식률을 구하였고, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0091] (참고예 1)

[0092] 또한, 닭 항-HMGB1 폴리클로날 항체(IgY fraction)를 10 μ g/mL이 되도록 시험용 배지에 첨가한 것 이외는, 실시예 9와 동일하게 세포 증식률을 구하였고, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0093] (비교예 6)

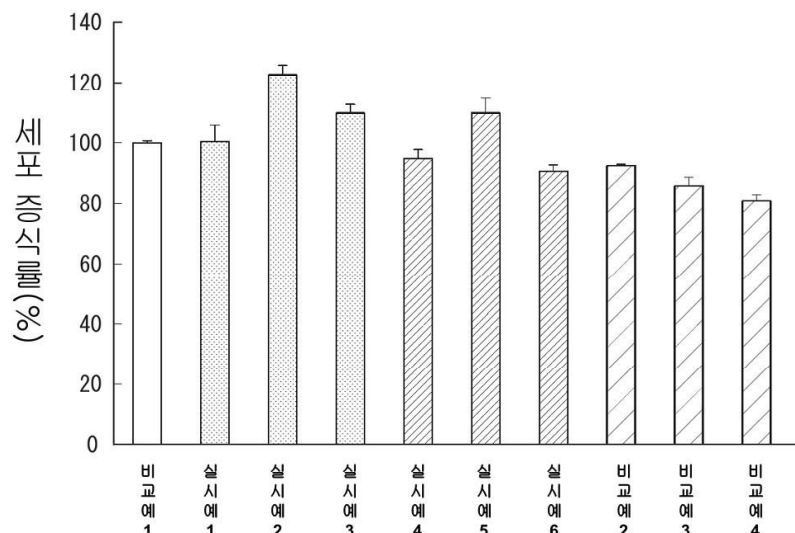
[0094] 글루코스를 첨가하지 않은 것 외에는, 실시예 8과 동일하게 세포 증식률을 구하였고, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

- [0095] 도 4에서와 같이, 시험용 배지에 글루코스를 첨가한 실시예 8은, 세포 증식률이 110%였다. 또한, 배양상청을 첨가한 실시예 9는, 세포 증식률이 142%였다. 즉, 배양상청을 첨가하는 것으로써, 정상적인 인간 피부 각화 세포의 증식이 보다 촉진되었다.
- [0096] 한편, 글루코스 및 배양상청을 첨가하지 않았던 비교예 6은, 세포 증식률이 100%였다.
- [0097] 또한, 항-HMGB1 항체를 첨가한 참고예 1은, 세포 증식률이 106%이며, 실시예 9에 비해 세포 증식률이 낮았다. 즉, HMGB1을 비활성화시킴으로써, 정상적인 인간 피부 각화 세포의 증식이 억제되었다. 실시예 8 내지 실시예 9, 및 참고예 1의 결과로부터, 배양상청에는 글루코스의 존재에 의해 방출된 HMGB1이 포함되어 있고, 이러한 HMGB1에 의해 정상적인 인간 피부 각화 세포의 증식이 촉진되는 것으로 나타났다.
- [0098] 도 3 및 도 4의 결과로부터, 글루코스는 정상적인 인간 피부 섬유아세포에서 HMGB1의 방출을 유도하고, 방출된 HMGB1은 정상적인 인간 피부 각화 세포의 증식을 촉진하는 것으로 나타났다.
- [0099] 그리고, 본 발명을 적용함으로써, 정상세포의 증식을 촉진하고, 조직의 복구를 촉진할 수 있는 것으로 나타났다.
- [0100] (실시예 10)
- [0101] 글루코스 농도 10 mM/L의 1% FBS-DMEM를 시험용 배지로 하고, 이러한 시험용 배지를 세포이주챔버(Becton Dickinson 사제)의 하부에 첨가했다.
- [0102] 100,000개의 정상적인 인간 피부 각화 세포를 필터(8 μ m 기공 크기, Becton Dickinson 사제)에 대해 삽입하여 파종 했다. 파종 된 인서트를 24 웰 플레이트에 올려 놓고, 37°C, 5 부피% CO₂ 환경하에서 2시간 배양했다. 필터 상층의 세포를 면봉으로 문질러 채취하고, 하층의 세포를 메탄올로 고정 후, 헤마톡실린 염색을 실시했다. 무작위로 선택한 5 시야 (배율 \times 200)의 세포수의 평균을 본 예의 이주 세포수라고 했다. 이후에 서술 하는 비교예 7에서 측정된 이주 세포수를 기준하여 세포 이주수라고 하였고, 하기와 같이, 식(2)에 의해 세포 이주능을 구하였고, 그 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0103] 세포 이주능(%)= 각 예의 세포 이주수 \div 기준 세포 이주수 \times 100(2)
- [0104] (실시예 11)
- [0105] 글루코스 및 정상적인 인간 피부 섬유아세포를 1% FBS-DMEM에 첨가하여 글루코스 농도가 10 mM/L이고 정상적인 인간 피부 섬유아세포의 함유량이 100,000 cells/mL인 현탁액을 조제했다. 이러한 현탁액을 37°C에서 24시간 배양한 후, 상청(배양상청)을 채취했다. 이러한 배양상청 500 μ L과 글루코스 농도 10 mM/L의 1% FBS-DMEM 500 μ L를 혼합하여 시험용 배지로 한 것 외에는, 실시예 10과 동일하게 세포 이주능을 구하였고, 그 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0106] (참고예 2)
- [0107] 또한, 항-HMGB1 항체를 10 μ g/mL가 되도록 시험용 배지에 첨가한 것 외에는, 실시예 11과 동일하게 세포 이주능을 구하였고, 그 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0108] (비교예 7)
- [0109] 글루코스를 첨가하지 않은 것 외에는, 실시예 10과 동일하게 하여 세포 이주능을 구하였고, 그 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0110] 도 5에서와 같이, 시험용 배지에 글루코스를 첨가한 실시예 10은, 세포 이주능이 102%였다. 또한, 글루코스를 첨가한 시료 현탁액의 배양상청을 첨가한 실시예 11은 세포 이주능이 171%였다. 즉, 배양상청을 첨가하여 정상적인 인간 피부 각화 세포의 이주가 유도되었다.

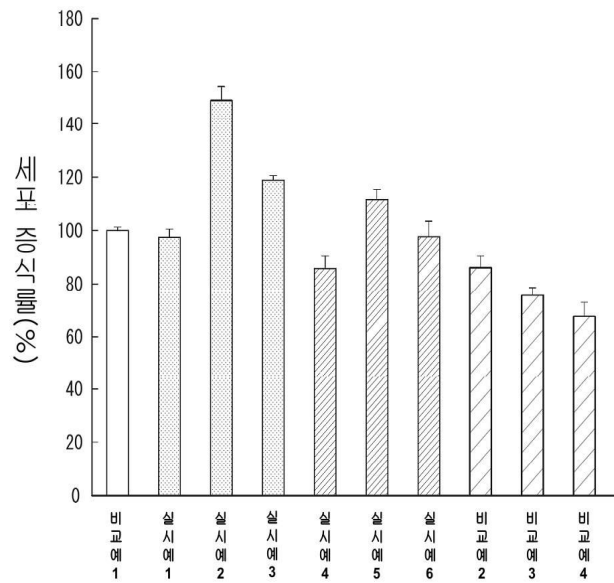
- [0111] 한편, 글루코스 및 배양상청을 첨가하지 않은 비교예 7은, 세포 이주능이 100%였다.
- [0112] 또한, 항-HMGB1 항체를 첨가한 참고예 2는 세포 이주능이 116%이며, 실시예 11에 비해 세포 이주능이 낮았다. 즉, HMGB1를 비활화시킴으로써, 정상적인 인간 피부 각화 세포의 이주가 보다 촉진되었다. 실시예 10 내지 11, 참고예 2의 결과로부터, 배양상청에는 글루코스의 존재에 의해 방출된 HMGB1가 포함되어, 이러한 HMGB1에 의해 정상적인 인간 피부 각화 세포의 이주가 촉진되는 것으로 나타났다. 도 3 및 도 5의 결과로부터, 글루코스는 정상적인 인간 피부 섬유아세포에서 HMGB1의 방출을 유도하고, 방출된 HMGB1는 정상적인 인간 피부 각화 세포의 이주를 촉진하는 것으로 나타났다.
- [0113] 그리고, 본 발명을 적용하는 것으로써, 정상세포의 이주를 촉진하고, 조직의 복구를 촉진할 수 있는 것으로 나타났다.
- [0114] (실시예 12)
- [0115] 글루코스 함유량 1.9 mol/L과 스테로이드(인산 텍사메타손 나트륨) 함유량 0.096 mol/L를 함유하고 있는 수용액을 조제하고, 이것을 외용약으로 했다.
- [0116] 피부 전체(안부, 상반신, 하반신, 손가락(수·족))에 피부 소양, 색소 침착, 태선화를 보인 환자(20대 남성)에 대해, 상기 외용약을 환부에 1회/1일 도포했다. 그 결과, 외용약의 도포를 개시한 다음날에는 피부 소양감이 없어져, 외용약의 도포를 개시한 3개월 후에는 색소 침착, 피부 태선화가 소실했다.
- [0117] 외용약의 도포를 개시하기 전에 환자의 혈청중 IgE 농도는 5,500이었고, 환자의 thymus and activation-regulated chemokine(TARC)은 5,300이었다. 외용약의 도포 개시 3개월 후에는 환자의 혈청중 IgE 농도가 2,700 내지 2,800이었고, TARC는 170으로 낮은 값이 되어, 알레르기 반응의 현저한 개선이 인정되었다. 참고로, 혈청중 IgE 농도 및 TARC는 모두 알레르기 질환의 중증도의 지표가 되는 것이다.
- [0118] 본 발명에서는 세포 장애를 효과적으로 예방할 수 있어 각종 장애를 받은 조직의 복구를 촉진할 수 있는 의약 조성물을 제공한다.

도면

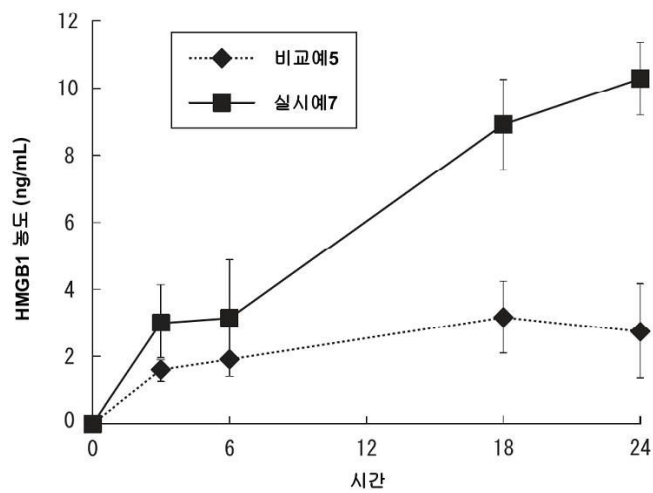
도면1



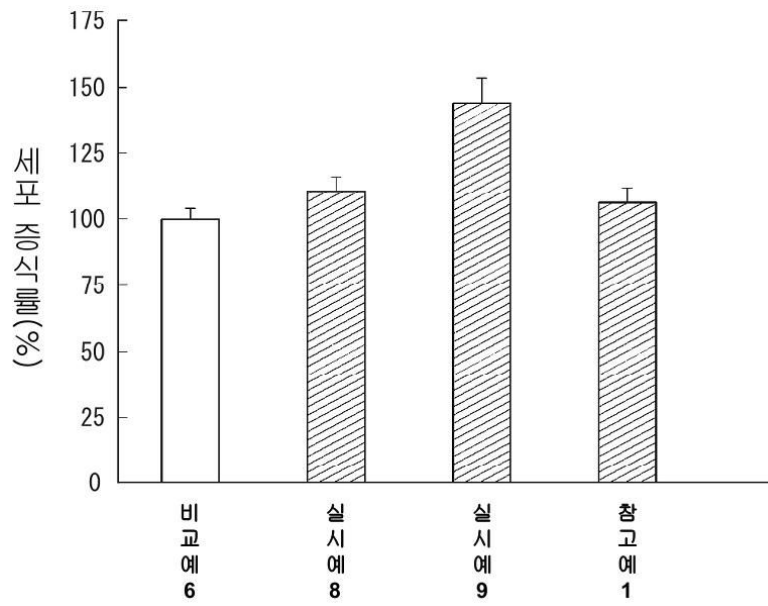
도면2



도면3



도면4



도면5

