



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0071557
(43) 공개일자 2019년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/57 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/57 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2018-0035190
(22) 출원일자 2018년03월27일
심사청구일자 2018년03월27일
(30) 우선권주장
1020170172351 2017년12월14일 대한민국(KR)

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
정민형
서울특별시 동대문구 경희대로 26-6 (회기동)
김경숙
경기도 성남시 수정구 양지로53번길 4 (양지동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 이노

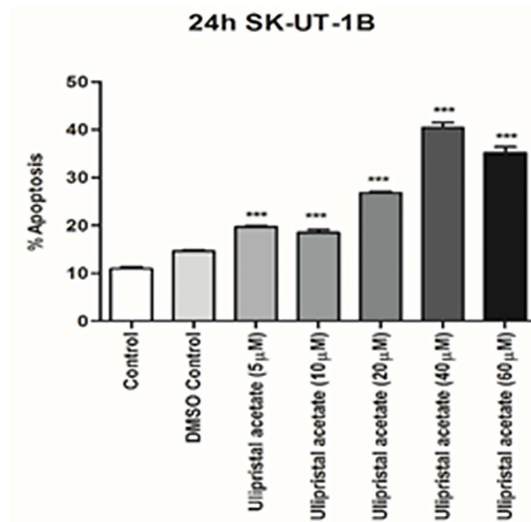
전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 발명의 명칭 자궁근육종 치료용 울리프리스탈 아세테이트

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1인 17 α -아세톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온 또는 그 대사물질을 포함하는 자궁근육종 치료용 울리프리스탈 아세테이트에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

황덕상

서울특별시 성동구 독서당로40길 37, 103동 1602호
(옥수동, 옥수 어울림)

이진우

서울시 성북구 장월로1길 28, 115동 2104호 (상월
곡동, 동아에코빌아파트)

박남춘

서울특별시 서초구 사평대로6길 102, 5동 405호 (방배3동, 경남아파트)

한세직

경기도 광주시 태전로 42 (장지동)

박문영

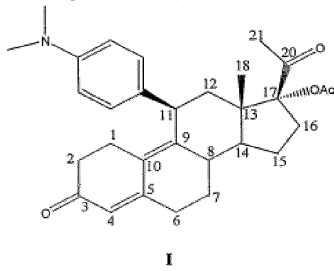
서울특별시 노원구 마들로 127, 34동 508호 (월계
동, 삼호아파트)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1인 17 α -아세톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온 또는 그 대사물질을 포함하는 자궁 근육종 치료용 올리프리스탈 아세테이트.

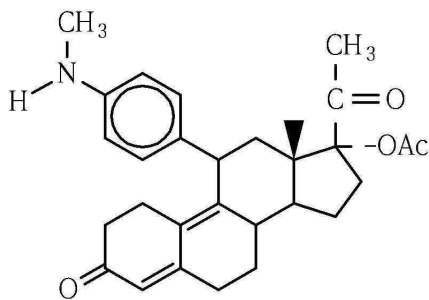


[화학식 1]

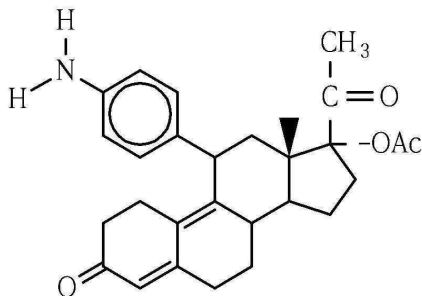
청구항 2

제1항에 있어서,

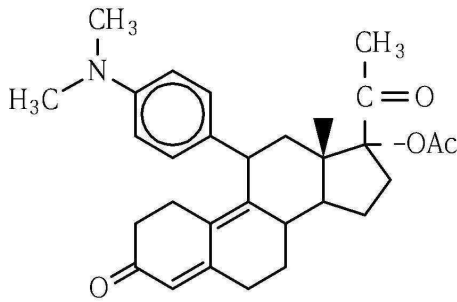
상기 대사물질은 모노탈메틸화된(monodemethylated) CDB-2914 (CDB-3877)(화학식 2), 디탈메틸화된(didemethylated) CDB-2914 (CDB-3963)(화학식 3), 17알파-히드록시 CDB-2914 (CDB-3236)(화학식 4) 또는 CDB-2914의 방향족 A-고리 유도체 (CDB-4183)(화학식 5)인 것에 특징이 있는 자궁 근육종 치료용 올리프리스탈 아세테이트.



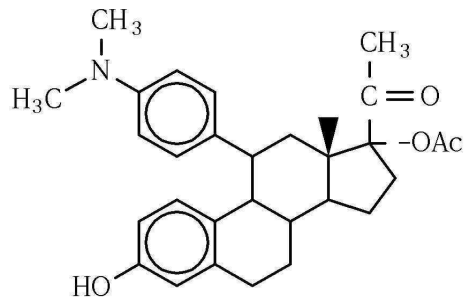
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 자궁근육종 치료용 올리프리스탈 아세테이트에 관한 것으로 보다 자세하게는 응급피임약 또는 자궁근종 치료제로 사용되는 올리프리스탈 아세테이트에 대한 자궁근육종 치료의 용도발명에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 암은 궁극적으로는 주위의 정상조직 또는 기관을 침윤하여 파괴시키고 원발병소로부터 개체의 어느 기관이든 전이하여 새로운 성장 장소를 만들 수 있어 개체의 생명을 빼앗아갈 수 있는 질환군을 총칭한다.

[0004] 암은 대체로 병리학적으로는 원발병소가 기인되는 조직세포에 따라 상피성 세포에서 발생하는 악성종양은 암종(carcinoma), 비상피성 세포에서 발생하는 악성종양을 육종(sarcoma)으로 크게 구분한다.

[0005] 이를 다시 기원 부위에 따라 암종은 편평상피암, 선암, 기저세포암, 흑색종 등으로 세분되며, 육종은 섬유종, 골육종, 혈관육종, 림프절병, 백혈병, 근육종 등으로 세분되기도 한다.

[0006] 자궁근육종은 자궁의 근육 또는 결합 조직에서 발생하는 악성 종양이다. 자궁은 하부를 경부, 상부를 체부로 나누는데 자궁근육종은 자궁 경부보다 체부에서 더 많이 발생하고 자궁 체부에 생기는 양성 종양인 자궁근종과 자궁근육종은 구별하기 어려운 면이 있다. 특히 폐경 후 자궁근종이 빠르게 성장할 경우 자궁근육종의 전형적 증세일 수 있다.

[0007] 자궁근육종의 치료 방법은 일반 암과 마찬가지로 수술, 방사선 치료, 항암화학요법 등이 있으나 외과적 수술 또는 방사선치료를 의한 부작용 및 회복시간이 오래 걸리는 등 어려움이 있다. 이에 기존에 응급피임약 및 자궁근종치료제를 이용한 대체치료법이 관심을 갖게 되었다.

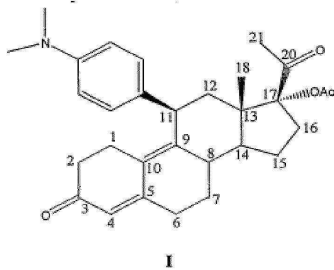
발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위하여, 기존의 응급피임약 및 자궁 근종치료제인 올리프리스탈 아세테이트의 새로운 용도로써 자궁근육종 치료제를 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 본 발명은 하기 화학식 1인 17α -아세톡시- 11β -(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온 또는 그 대사물질을 포함하는 자궁 근육종 치료용 올리프리스탈 아세테이트를 제공한다.



[0014]

[0015] [화학식 1]

[0017] 또한 본 발명은 상기 대사물질은 모노탈메틸화된(monodemethylated) CDB-2914 (CDB-3877), 디탈메틸화된(didemethylated) CDB-2914 (CDB-3963), 17알파-히드록시 CDB-2914 (CDB-3236) 또는 CDB-2914의 방향족 A-고리 유도체 (CDB-4183)인 것에 특징이 있는 자궁 근육종 치료용 올리프리스탈 아세테이트를 제공한다.

발명의 효과

[0019] 본 발명인 올리프리스탈 아세테이트(UPA)는 자궁근육종 세포의 사멸을 유도함과 동시에 암세포를 휴지기 상태에 진입을 유발해 암세포의 성장을 정지 상태로 유지하는 효과도 있어 자궁근육종의 치료에 효과적이다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 올리프리스탈 아세테이트의 농도에 따른 24시간 동안 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 사멸효과에 대한 그래프이다.

도 2는 올리프리스탈 아세테이트의 농도에 따른 48시간 동안 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 사멸효과에 대한 그래프이다.

도 3은 올리프리스탈 아세테이트의 농도에 따른 72시간 동안 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 사멸효과에 대한 그래프이다.

도 4a는 24시간 동안 올리프리스탈 아세테이트의 농도에 따른 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 유세포 분석기(FACSCalibur Flow Cytometer, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA)에 의한 (A) 세포주기(Sub-G1), (B) G0/G1 변화에 관한 그래프이며, 도 4b는 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 Sub-G1 및 G0/G1의 함량을 나타낸다.

도 5a는 48시간 동안 올리프리스탈 아세테이트의 농도에 따른 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 유세포 분석기

(FACSCalibur Flow Cytometer, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA)에 의한 (A) 세포주기(Sub_G1), (B) G0/G1 변화에 관한 그래프이며, 도 5b는 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 Sub-G1 및 G0/G1의 함량을 나타낸다.

도 6a는 72시간 동안 올리프리스탈 아세테이트의 농도에 따른 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 유세포 분석기(FACSCalibur Flow Cytometer, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA)에 의한 (A) 세포주기(Sub_G1), (B) G0/G1 변화에 관한 그래프이며, 도 6b는 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 Sub-G1 및 G0/G1의 함량을 나타낸다.

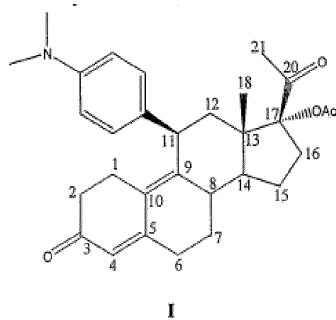
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 우선, 본 발명을 설명함에 있어, 관련된 공지기능 혹은 구성에 대한 구체적인 설명은 본 발명의 요지를 모호하지 않게 하기 위하여 생략한다.

[0023] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 '약', '실질적으로' 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본 발명의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.

[0024] 올리프리스탈 아세테이트(UPA)는 프로게스테론 표적 조직에서 프로게스테론 수용체에 효과적으로 결합하고 이를 억제하는 프로게스테론 수용체 조절제이다

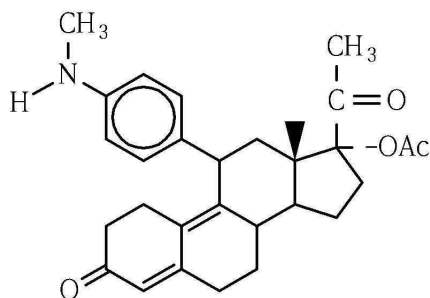
[0025] CDB-2914로 이미 알려진 UPA는 본 발명에서 하기 화학식 I의 17 α -아세톡시-11 β -[4-N,N-디메틸아미노-페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온이며, 하기 화학식 I을 갖는다:



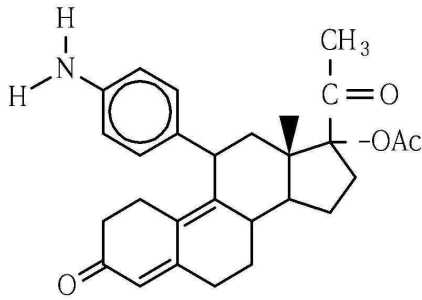
[화학식 1]

[0028] 올리프리스탈 아세테이트(UPA)는 긴급 피임용(상표명 EllaOne®), 및 자궁 섬유종의 치료(상표명 Esmya®)에 대해 승인되었다. 다양한 다른 잠재적인 임상적 적용이 문헌 [Chabbert-Buffet et al, Human Reproduction, 2005, 11(3): 293-307]에서 제안되어 왔다.

[0029] 또한 올리프리스탈 아세테이트(UPA)의 대사물질인 예컨대 모노탈메틸화된(monodemethylated) CDB-2914(CDB-3877)(화학식 2) 디탈메틸화된(didemethylated) CDB-2914 (CDB-3963)(화학식 3)17알파-히드록시 CDB-2914 (CDB-3236)(화학식 4); CDB-2914의 방향족 A-고리 유도체 (CDB-4183)(화학식 5)가 포함된다. 바람직하게는 대 사물은 모노탈메틸화된 CDB-2914 (CDB-3877)(화학식 2)이다

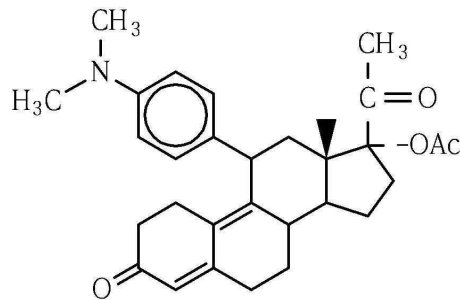


[0033] [화학식 2]



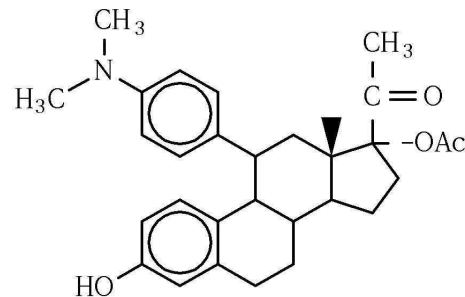
[0034]

[0035] [화학식 3]



[0036]

[0037] [화학식 4]



[0038]

[0039] [화학식 5]

[0041] 울리프리스탈 아세테이트(UPA) 또는 이의 대사물은 다양한 경로를 통해, 예를 들어, 경구로, 정맥내로, 또는 경피로 투여될 수 있다. 바람직한 투여 경로는 경구 경로이다. 종양 부위의 주사가 또한 가능하다. 질내 또는 자궁내 경로를 비롯한, 기타투여 경로가 포함된다. UPA 또는 이의 대사물의 지속된 방출을 가능하게 하는 장치, 특히 질내 또는 자궁내 장치가 특히 유용하다. 피하 이식물도 추가로 고려될 수 있다.

[0042] 경구 고형 투여 형태는 바람직하게는, 코팅되거나 비코팅될 수 있는 압착 정제, 또는 캡슐이다.

[0043] 캡슐은 유효 성분과 비활성 성분의 혼합물을 위한 용기로서 바람직하게는 경질 또는 연질 젤라틴 껍질을 사용하는 고형 투여 형태이다. 경질 젤라틴 및 연질 탄성 캡슐의 생산 및 제조 과정은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0044] 압착 정제는 임의의 부형제를 포함할 수 있으며, 이는 유효 성분의 벌크를 증가시키는 희석제이며, 이에 따라 실용적인 크기의 압착 정제의 생산이 가능하다. 분말 형태의 물질에 응집의 성질을 부여하는 제제인 결합제가 또한 필요하다. 전분, 젤라틴, 당류, 예컨대 락토오스 또는 텍스트로스, 및 천연 및 합성 검이 사용된다. 붕해제는 정제의 붕괴를 촉진하기 위하여 정제에 필요하다. 붕해제에는 전분, 클레이, 셀룰로오스, 알긴, 검 및 가교결합된 중합체가 포함된다. 마지막으로, 윤활제 및 활택제로서 알려진 물질의 소량이 정제에 포함되며, 이는 제조 과정에서 정제 물질이 표면에 접촉되는 것을 예방하고, 제조하는 동안 분말 물질의 유동 특성을 향상시킨다. 활택제로서 콜로이드 이산화규소가 가장 흔하게 사용되며, 윤활제로서 탈크 또는 스테아르산과 같은 화합물

이 가장 흔하게 사용된다. 압축 정제의 생산 및 제조 과정은 당업자에게 잘 알려져있다.

[0046] 이하, 하기 실험방법 및 실험결과를 통해 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 다만, 이러한 실험방법에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

[0048] <실험방법>

[0050] 1. 세포사멸효과 실험 (Annexin V-FITC/PI apoptosis assay)

[0052] 실험 방법은 자궁 육종 세포주 (SK-UT-1B)를 1.0×10^6 / 100mm cell culture dish 밀도로 접종하고 2% FBS-DMEM 배양액으로 2일간 적응(adaptation) 하였다 (37℃, 5% CO₂ 농도). 울리프리스탈 아세테이트(UPA)를 DMSO로 녹인 후 각각 5, 10, 20, 40, 60 μM 농도로 세포주 (SK-UT-1B)에 처리 후 24시간, 48시간, 72시간 동안 배양하며 정해진 시간에 수확하여 실험하였다.

[0053] 세포(SK-UT-1B)의 세포사멸(Apoptosis)효과는 FITC Annexin V + PI (Propidium Iodide) 검출 키트 (BD Biosciences, San Diego, CA, USA)를 사용하여 세포사멸 정도를 측정하였다. 100 μl 결합 용액으로 세포를 혼합한 후 5 μl FITC-Annexin V와 5 μl propidium iodide (PI)를 첨가하여 암실에서 15분간 실온에서 반응시켰다. Annexin V-FITC 및 PI 형광 측정은 유세포 분석기 (FACSCalibur Flow Cytometer, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA)를 이용하여 측정하였으며 세포사멸효과의 분석은 CellQuest pro 버전 6.0 소프트웨어 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)를 사용하여 분석하였다.

[0055] 2. 세포 주기 분석 (Cell cycle analysis)

[0057] 유세포분석기 (FACSCalibur Flow Cytometer)에 의한 세포주기 분석을 위해, 1.0×10^6 / 100mm cell culture dish 밀도로 세포를 접종하고 2% FBS-DMEM 배양액으로 하여 37℃, 5% CO₂ 농도의 배양기에서 2일간 adaptation 하였다. 울리프리스탈 아세테이트(UPA)를 DMSO로 녹인 후 각각 5, 10, 20, 40, 60 μM 농도로 세포주에 처리 후 24시간, 48시간, 72시간 동안 배양하며 정해진 시간에 수확하여 실험하였다.

[0058] 각각 24, 48, 72시간에서 세포를 PBS로 세척한 후, 0.05% Trypsin-0.53mM EDTA를 처리하여 세포를 수거 후 차가운 인산완충용액 (PBS, Phosphate Buffered Saline pH 7.4) 으로 2회 세척 후 70% 에탄올로 -20℃에서 overnight 동안 고정시켰다. 고정된 세포를 차가운 인산완충용액으로 2회 세척 후 37℃ 항온수조에서 30분 동안 RNase A (10mg/mL)로 처리하였으며, 끝으로 Propidium Iodide (Sigma-Aldrich St. Louis, MO)를 50 mg/mL로 처리하여 세포를 염색하였다. 세포주기 측정은 유세포 분석기 (FACSCalibur Flow Cytometer, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA)를 이용하여 측정하였으며 분석은 CellQuest pro 버전 6.0 소프트웨어 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)를 사용하여 각 세포주기 단계의 DNA 함량을 분석하였다.

[0060] * 실험결과

[0062] 1. 세포사멸 표지 단백질 발현 증가 확인

[0063] 도 1, 2, 3은 울리프리스탈 아세테이트(UPA)의 농도에 따른 24, 48, 72시간 동안 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 사멸효과에 대한 그래프로에 관한 것으로, Annexin V-FITC/PI apoptosis assay 방법에 의한 세포사멸 표지 단백질 발현 증가하고 있다는 분석그래프이다.

[0064] 세포사멸(apoptosis)이 시작되면 세포막 인지질 (cell membrane phospholipid)인 phosphatidyl serine (PS)이

세포막의 안에서 밖으로 이동하여 세포 밖으로 노출된다. Annexin V는 PS와 같은 음전하를 띄는 인지질에 부착하는 칼슘 의존적 인지질 부착 단백질 (calcium dependent phospholipid binding protein)이다. 그러므로 세포 사멸이 진행되고 있는 세포는 Annexin V와 propidium iodide (PI) staining pattern을 통해 판별 할 수 있다. Annexin V 키트 (BD Pharmingen, San Diego, CA, USA) 를 사용하여 간단한 염색 과정을 통해 유세포분석기를 이용하여 초기 세포 사멸을 탐지하였다. 정상적으로 살아있는 세포는 Annexin V 및 PI에 표지되지 않고, 초기 세포 사멸 과정의 세포는 Annexin V에는 표지되며, PI에는 표지되지 않는다. 후기 세포 사멸 과정의 세포는 Annexin V 및 PI 모두에 표지되는 것으로 구분할 수 있다.

[0065] 도 1~3은 올리프리스탈 아세테이트(UPA) 농도가 증가함에 따라 세포사멸 표지 단백질도 발현 증가됨을 알 수 있는 것으로 결국 세포사멸 정도도 증가함을 알 수 있다.

[0066] 특히 48 및 72시간 동안 올리프리스탈 아세테이트(UPA)의 40, 60 μ M 농도 조건에서 자궁 육종 세포주 (SK-UT-1B)가 60% 이상 세포가 사멸함을 보여주고 있다.

[0068] 2. 세포 주기 변화 확인

[0069] 도 4a, 5a, 6a는 24, 48, 72시간 동안 올리프리스탈 아세테이트(UPA)의 농도에 따른 자궁 근육종 세포주(SK-UT-1B)의 유세포 분석기(FACSCalibur Flow Cytometer, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA)에 의한 (A) 세포주기(Sub_G1), (B) G0/G1 변화에 관한 그래프이며, 도 4b, 5b, 6b는 24, 48, 72시간 동안 자궁 근육종 세포주 (SK-UT-1B)의 Sub-G1 및 G0/G1의 함량을 나타내는 그래프이다.

[0070] 세포 주기 중 G1기는 DNA합성 준비기로써 다음 사이클을 시작한다거나 또는 휴지기에 들어가는가를 정하는 단계이며, Sub-G1기는 정상세포보다 DNA가 적은 상태로 세포사멸의 지표 인자이다. G0/G1는 세포주기의 차단 즉 증식억제지표로 사용된다.

[0072] 통상적으로 항암제의 세포 사멸효과나 암세포의 성장억제의 전체적인 효과는 세포주기(Cell cycle) 전체로 볼 때, 실제로 세포가 세포주기를 분열하는 생애주기(Life cycle)에서 세포들이 어떤 위치(potion)에 있는가를 전체적으로 관찰해야한다.

[0073] 따라서 세포의 사멸효과는 세포사멸 분석(Apoptosis assay)에서 확인 할 수도 있고 세포 주기 변화에서 Sub-G1의 증가로 사멸효과를 확인할 수도 있다.

[0075] 어떤 세포사멸의 기전은 Sub-G1 및 G0/G1가 동시에 증가될 수 있으며 이러한 현상은 암세포의 사멸 및 성장억제의 효과가 동시에 발현되는 것으로 파악된다.

[0076] 반면에 다른 세포사멸의 기전은 최대한 암세포의 성장을 억제하다(G0/G1 의 증가로 확인)한계에 도달하면 오히려 G0/G1이 줄어들고 급격히 Sub_G1이 증가되는 방향으로 갈 수도 있다.

[0077] 결국 세포의 사멸효과는 같으나 세포 주기 변화에서 Sub-G1와 G0/G1이 동시에 발현되냐, 순차적으로 발현되냐의 차이만 있을 뿐이다.

[0078] 일반적으로는 Sub-G1이 통계적으로 유의하게 증가하면 세포사멸 효과가 발생됨이 확실하며 더불어 G0/G1이 같이 증가했다면 일부는 자살, 일부는 성장억제 중으로 파악하면 된다.

[0079] 또는 Sub-G1이 증가하고 G0/G1이 감소하기 시작하는 구간이 있는 것은 세포성장을 억제하다 한계에 다다르면 상대적으로 sub-G1이 증가됨을 알 수 있다.

[0080] 본 실험에서는 자궁근육종세포주(SK-UT-1B)에서 올리프리스탈 아세테이트(UPA) 처리에 의해 sub-G1 단계의 세포 백분율이 대조군과 비교하여 올리프리스탈 아세테이트(UPA)의 농도에 따라 대체적으로 점차 증가함을 알 수 있다. 다만, 초기 24시간 동안에는 올리프리스탈 아세테이트(UPA) 농도가 40 μ M일때 최대 효과가 발생되나 48, 72 시간 동안 관찰할 경우, 도 4b, 5b, 6b에서 알 수 있듯이 올리프리스탈 아세테이트(UPA) 농도 20,40,60 μ M의 sub-G1 단계의 세포 백분율이 60~80%로 효과가 발현된다.

[0081] 또한 자궁근육종세포주(SK-UT-1B)에서 올리프리스탈 아세테이트(UPA) 처리에 의해 G0/G1 비율이 감소함을 보이며 이는 올리프리스탈 아세테이트(UPA) 처리 농도가 낮을 경우 G0/G1에 의한 세포성장억제가 세포사멸보다 강하

게 나타나다가 처리 농가가 20 μ M을 넘을 경우 G0/G1에 의한 세포성장억제의 한계를 벗어나 세포사멸 단계 sub-G1가 증가됨을 알 수 있다.

[0082] 보다 자세하게는 4b, 5b, 6b에서 알 수 있듯이 초기 24시간 동안에는 올리프리스탈 아세테이트(UPA) 농도가 40 μ M일때 세포 백분율 60%이상으로 세포사멸의 최대 효과가 발생되나, 48, 72시간 동안은 올리프리스탈 아세테이트(UPA) 농도 20, 40, 60 μ M의 경우에도 모두 세포 백분율 60%이상의 효과를 나타낸다.

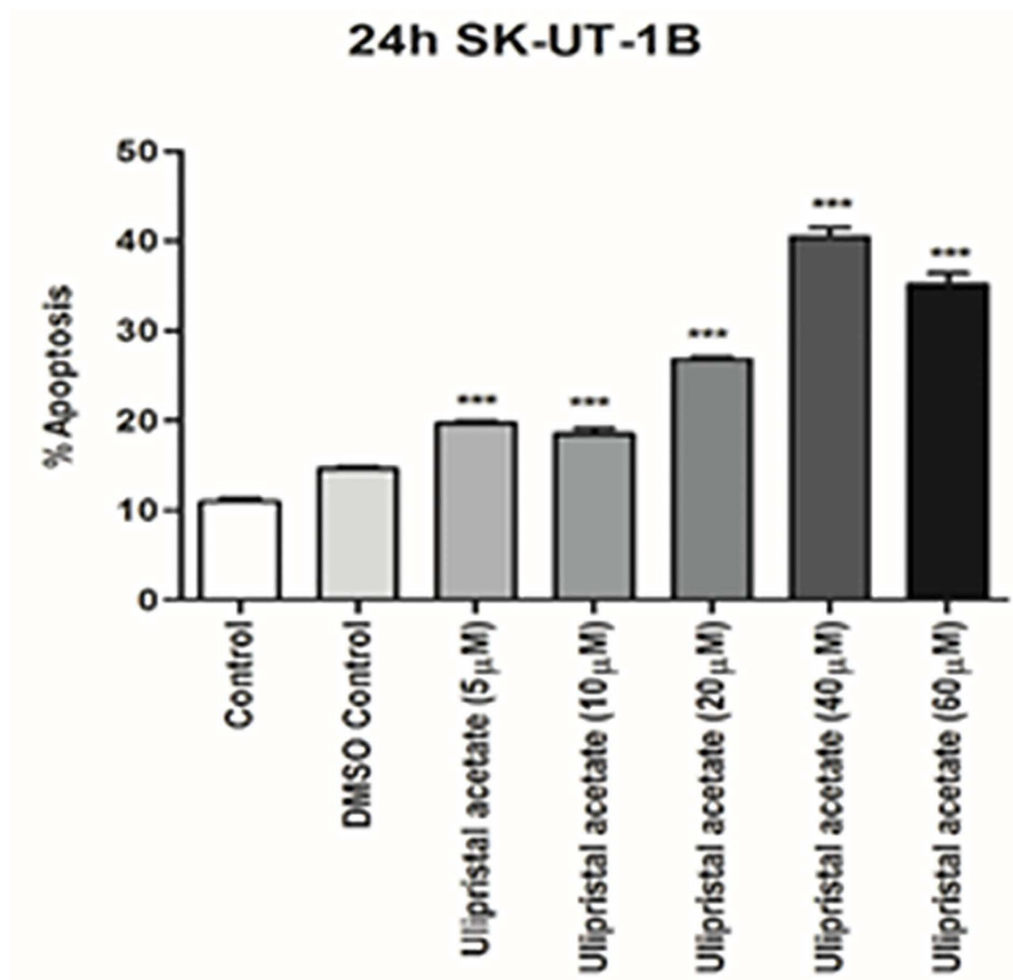
[0084] 3. 결론

[0085] 세포 사멸 실험에서는 올리프리스탈 아세테이트(UPA)의 농도가 증가함에 따라 자궁근육종세포주(SK-UT-1B)에서 세포 사멸의 효과가 증가됨을 확인하였고, 세포 주기 분석에서는 휴지기(G0/G1)에 진입하는 세포수가 먼저 증가하고 이후 Sub-G1에 진입하여 세포 사멸 효과가 발생됨을 알 수 있다.

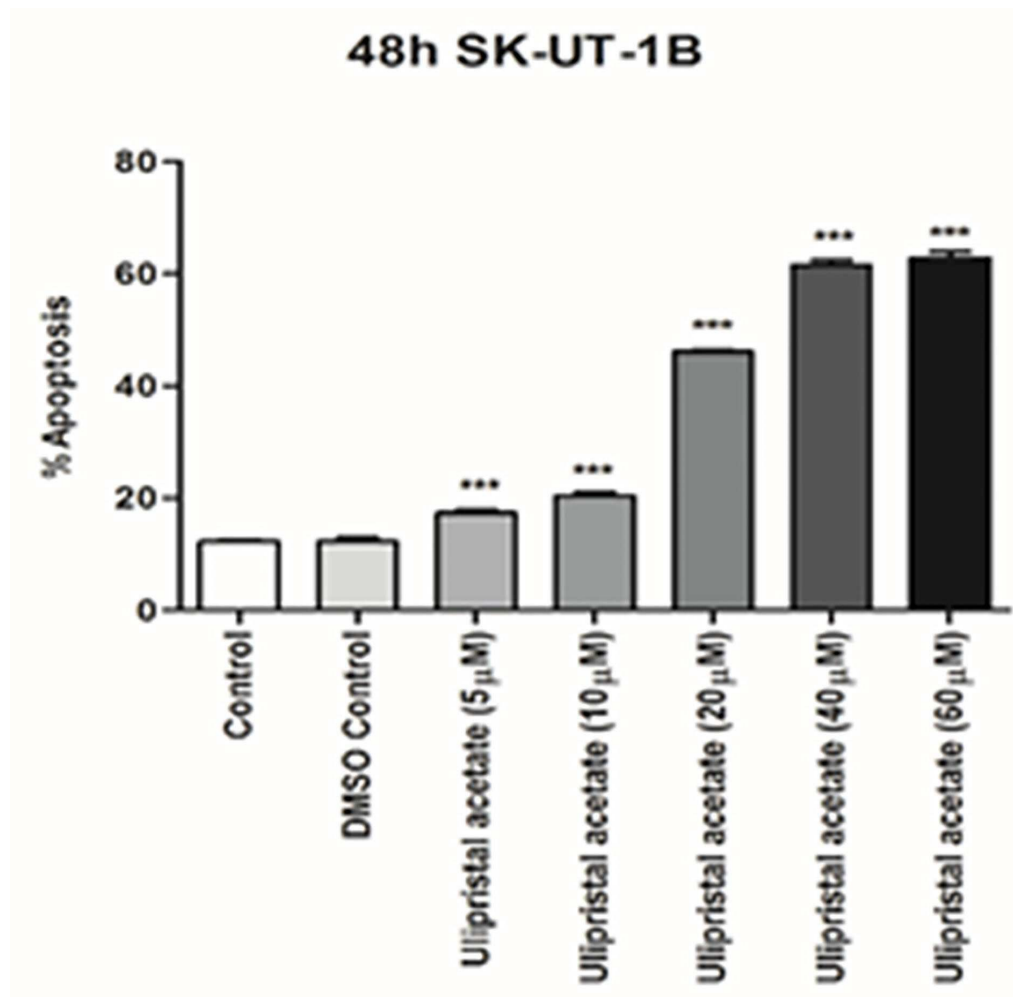
[0086] 이상에서 설명한 본 발명은 전술한 실시예 및 첨부된 도면에 의해 한정되는 것이 아니고, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 여러 가지 치환, 변형 및 변경이 가능함은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 명백할 것이다.

도면

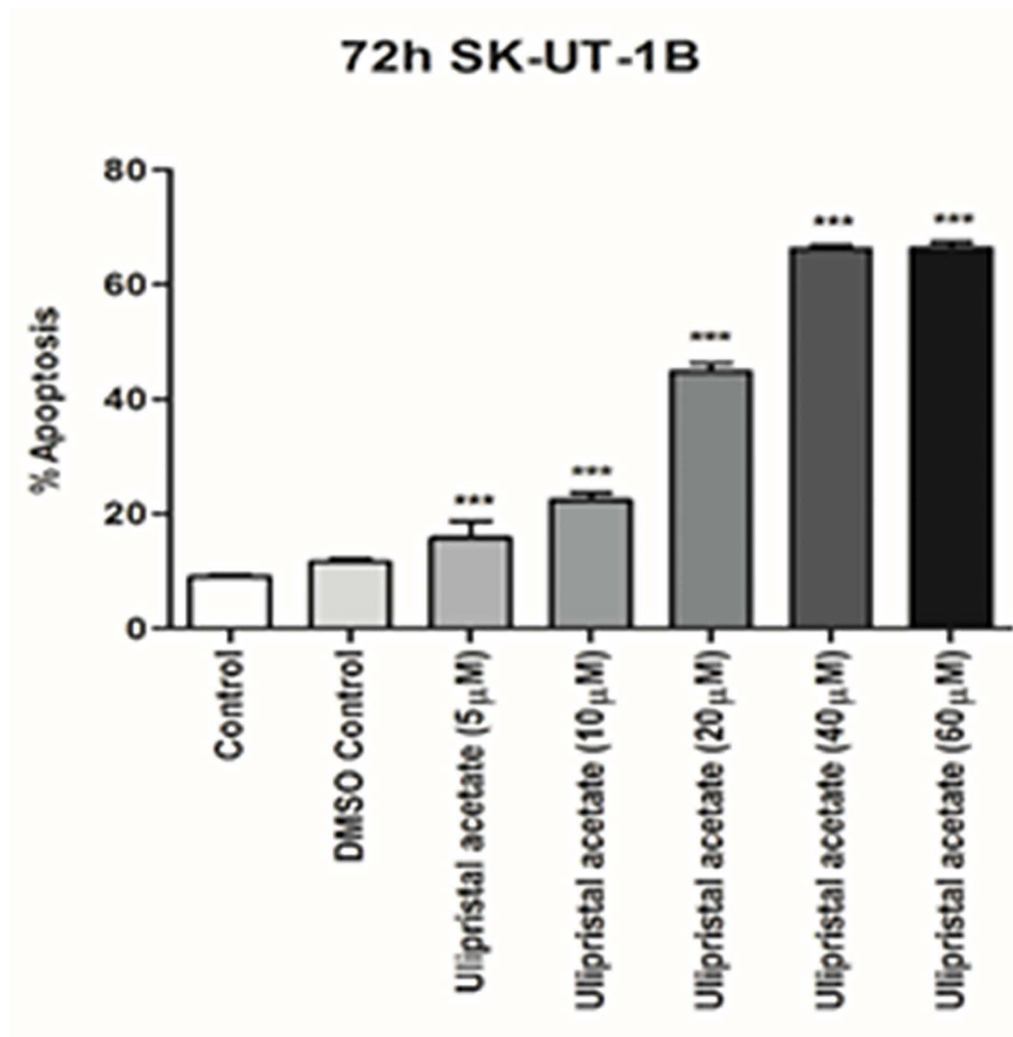
도면1



도면2



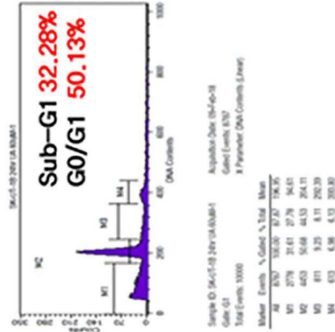
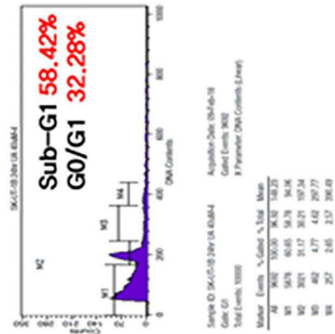
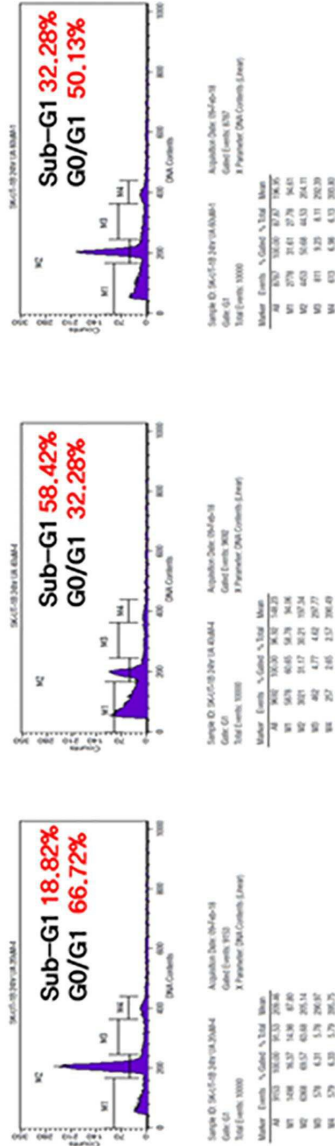
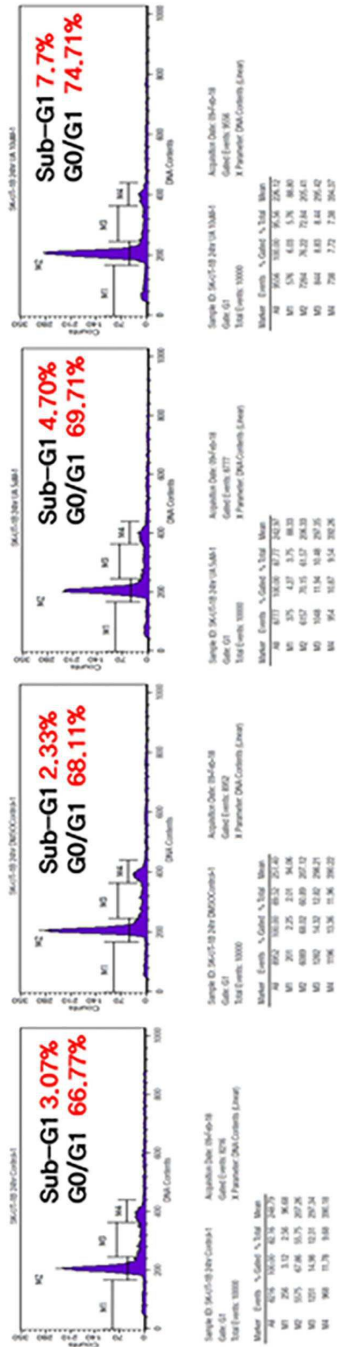
도면3



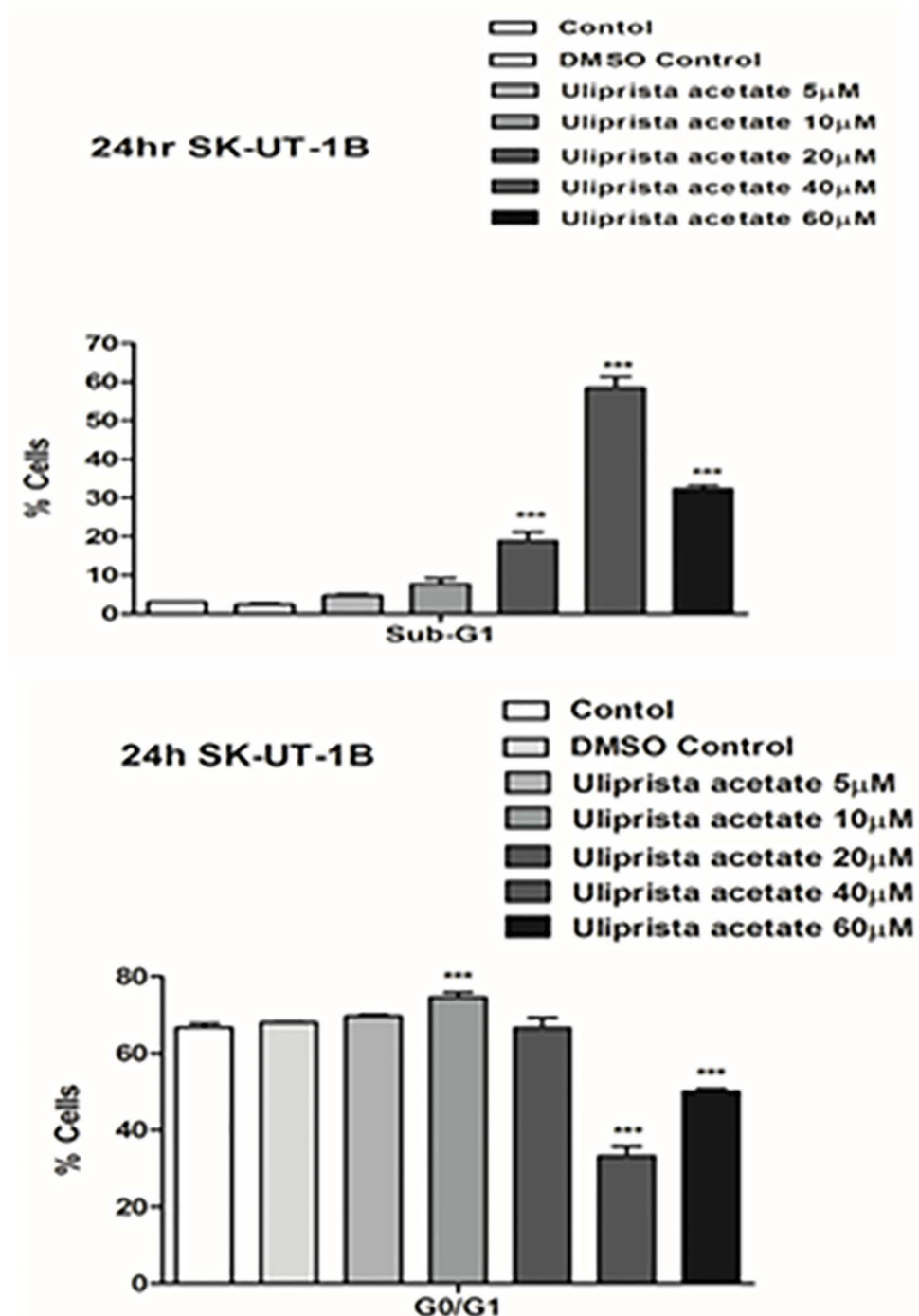
도면4a

Sk-UT-1B

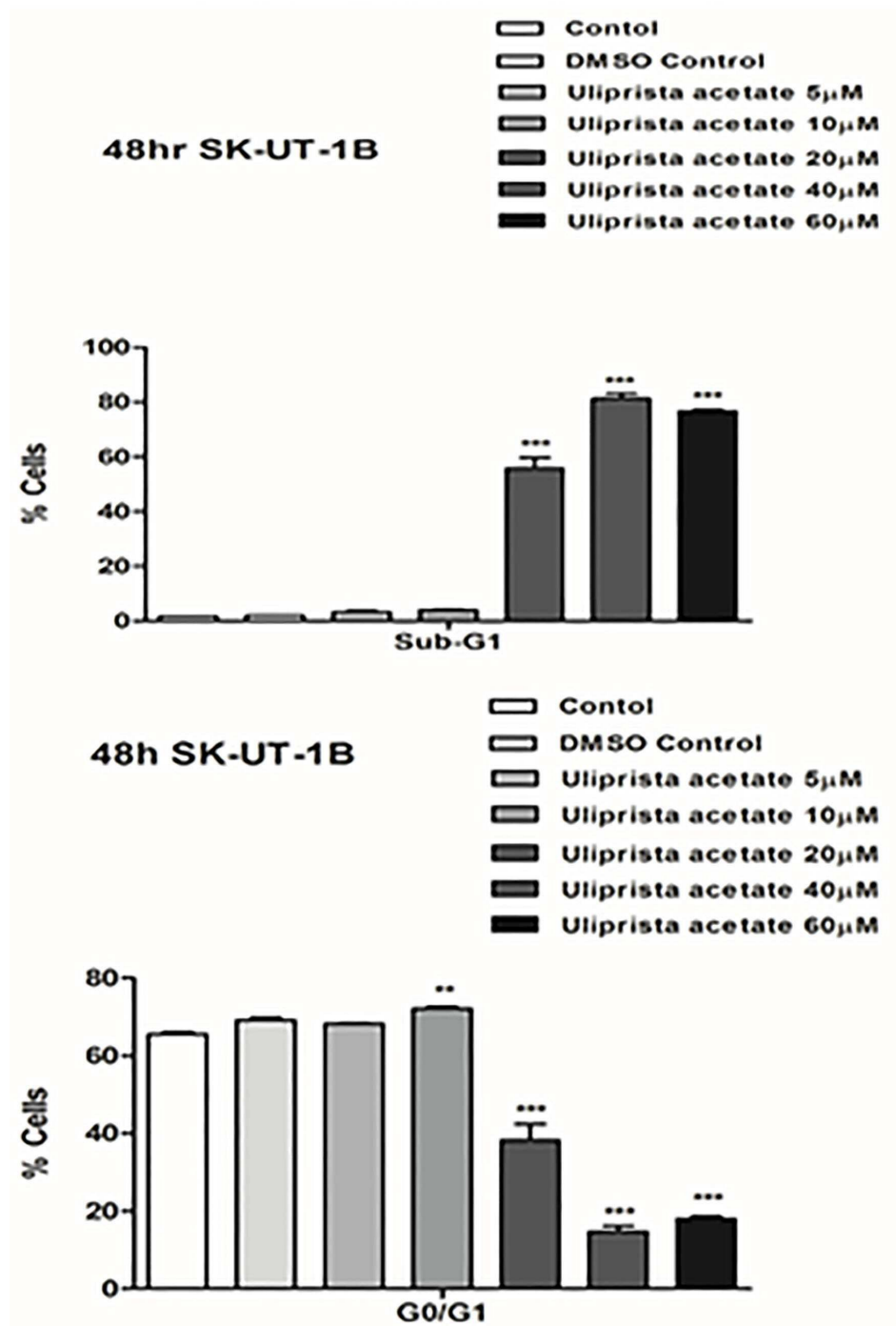
24hr Results



도면4b



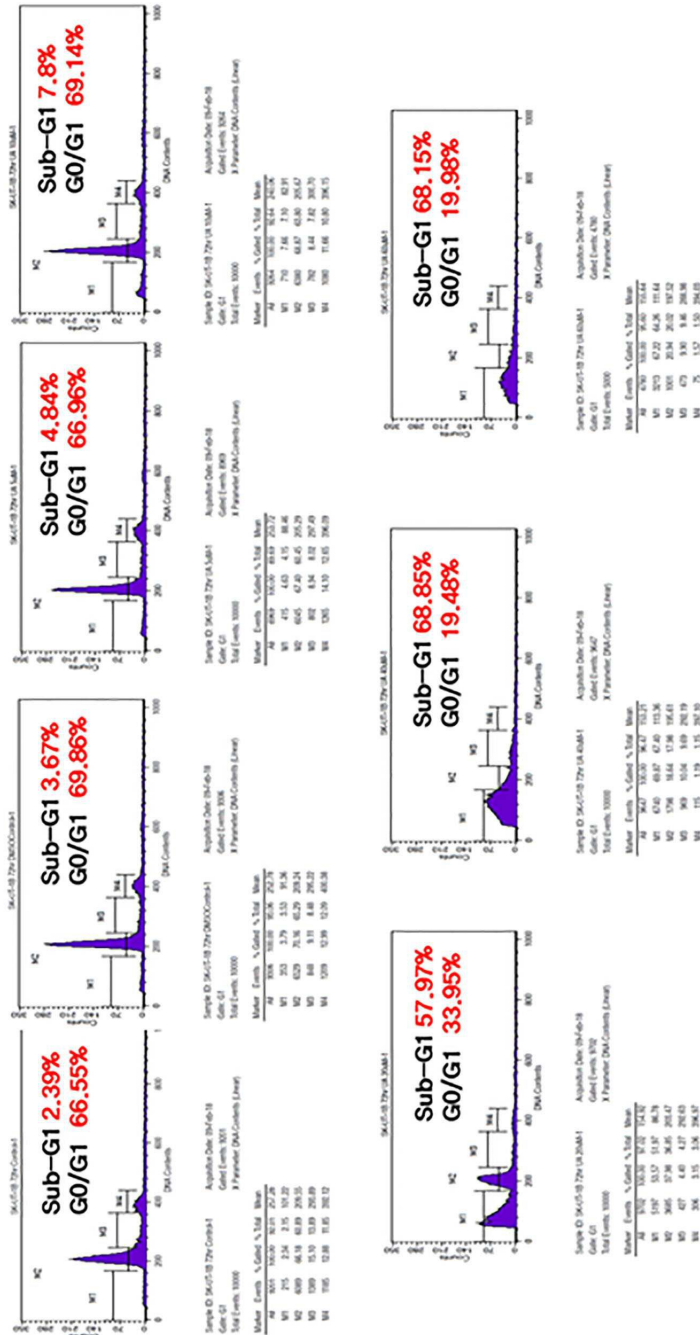
도면5b



도면6a

Sk-UT-1B

72hr Results



도면6b

