



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년11월08일
(11) 등록번호 10-1080267
(24) 등록일자 2011년10월31일

(51) Int. Cl.

C07D 317/46 (2006.01) C07D 407/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0005486(분할)

(22) 출원일자 2011년01월19일

심사청구일자 2011년01월19일

(65) 공개번호 10-2011-0013556

(43) 공개일자 2011년02월09일

(62) 원출원 특허 10-2008-0099842

원출원일자 2008년10월10일

심사청구일자 2008년10월10일

(56) 선행기술조사문헌

W02007043835 A1*

KR1020080068060 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

덕성여자대학교 산학협력단

서울 도봉구 쌍문동 419

(72) 발명자

정하숙

서울특별시 서초구 서초4동 삼풍아파트 7동 502호

현진원

제주특별자치도 북제주군 오등동 반석주택 다동 102호

신진철

서울특별시 양천구 목동 925번지 목동 신시가지 아파트 705동 1202호

(74) 대리인

특허법인천문

전체 청구항 수 : 총 5 항

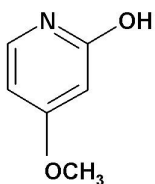
심사관 : 김문경

(54) 흑진주 벼 유래의 신규 향산화 활성 화합물의 제조 방법, 및 이를 함유하는 식품 및 약제학적 조성물

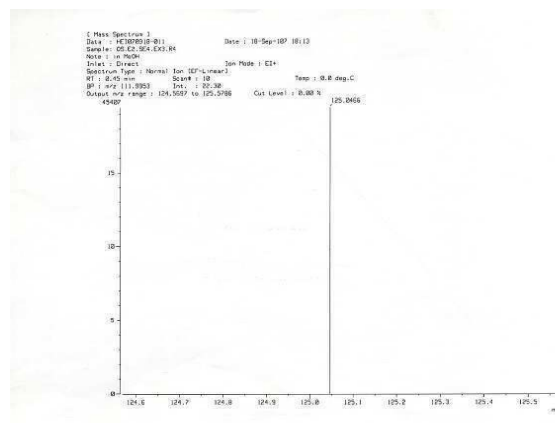
(57) 요약

본 발명은 하기 식 1의 화합물의 제조 방법, 및 이를 유효성분으로 함유하는 식품 및 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<식 1>



대표도 - 도1

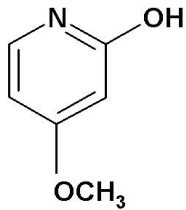


특허청구의 범위

청구항 1

흑진주 벼로부터 하기 식 1의 화합물을 추출하는 단계를 포함하는 화합물의 제조 방법.

<식 1>



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 흑진주 벼의 겨층(bran)으로부터 추출되는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 에틸 알코올, n-헥산, 물, 클로로포름, 에틸 아세테이트, n-부탄올 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 용매를 사용하여 추출되는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 4

제1항에 따라 제조된 화합물, 또는 그의 용매화합물, 또는 그의 입체이성질체, 또는 그의 염을 유효성분으로 함유하며, 노화(aging), 암(cancer), 혈소판 응집(platelet aggregation), 복합성 동맥경화(multiple atherosclerosis), 관절염 및 파킨슨병(Parkinson's disease)을 예방 또는 치료용 기능성 식품.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 따라 제조된 화합물, 또는 그의 용매화합물, 또는 그의 입체이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하며, 노화(aging), 암(cancer), 혈소판 응집(platelet aggregation), 복합성 동맥경화(multiple atherosclerosis), 관절염 및 파킨슨병(Parkinson's disease)을 예방 또는 치료하기 위한 것인 약제학적 조성물.

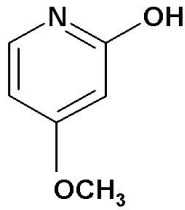
명세서

기술분야

본 발명은 하기 식 1의 제조 방법, 및 이를 유효성분으로 함유하는 식품 및 약제학적 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 흑진주 벼로부터 하기 식 1의 화합물을 제조하는 방법, 및 이를 유효성분으로 함유하는 식품 및 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0001]

[0002] <식 1>



[0003]

배경 기술

[0004] 유리 라디칼(free radical)은 하나 이상의 공유하지 않는 전자를 갖고 있으며 독립적으로 존재할 수 있는 화학 종으로 정의된다. 공유되지 않은 전자의 존재는 유리 라디칼을 매우 반응성이 크도록 만든다. 왜냐하면 유리 라디칼은 오비탈을 채우기 위해 또 다른 전자를 필요로 하고 이를 통해 안정화될 수 있기 때문이다. 따라서, 유리 라디칼은 화학 반응에 관여하는 가능성이 높다.

[0005] 혐기성 대사 과정에서 한 개의 전자가 바닥 상태의 산소 분자에 더해지고 슈퍼옥사이드 라디칼이 생성된다. 슈퍼옥사이드 라디칼의 생성은 미토콘드리아의 전자 전달 시스템의 형태가 갖추어졌을 때 증가하게 된다. 이러한 반응성 산소 종들은 지질, 단백질, 막 및 핵산에 손상을 가할 수 있고, 그 결과 아테롬성 동맥 경화증, 염증성 질환, 암 및 심장 혈관 질환과 같은 다수의 질환을 야기시킬 수 있음이 알려져 있다(Hadi *et al.*, *IUBMB Life*, 2000, 50:167-171; Campos *et al.*, *J Ethnopharmacol* 2006, 104:240-244; Cavalcanti *et al.*, *Food Chem Toxicol*, 2006, 44:388-392; Willcox *et al.*, *Crit. Rev Food Sci*, 2004, 44:275-295; Apel and Hirt, *Annu Rev Plant Biol* 2004, 55:373-399).

[0006] 슈퍼옥사이드 라디칼은 다른 반응성 종인 과산화수소를 생성함으로써 세포 독성이 증가할 수 있다. 과산화수소 그 자체는 라디칼은 아니지만, 글리세르알데히드-3-포스페이트 탈수소 효소와 같은 효소를 공격할 수 있다.

[0007] 한편, 최근 벼로부터 신규한 생물학적 활성 물질을 개발하기 위한 연구가 집중되고 있다. 벼는 아시아에서 소비되는 주요 곡물이고, 세계 인구의 거의 반 이상이 소비하고 있는 대표적인 작물이다. 그 중에서 흑진주 벼(*Oryza sativa* cv. *Heugjinjubyeo*)는 벼과(Gramineae)에 속하는 작물로, 벼(*Oryza sativa* Linn)의 유전자 변형을 통해 과피 부분이 진한 보라색을 갖는 유색미로, 일반 벼와 비교시 우수한 맛과 건강 효과를 가지는 것으로 알려져 있으며, 한방에서는 위, 신장, 비장과 간의 기능을 좋게 하고, 눈을 밝게 하며 혈액의 흐름을 도와주는 것으로 보고되고 있다(開胃益中 滋陰補腎 建脾緩肝 明目活血)(본초강목). 지금까지 흑진주 벼에서 안토시아닌 계열의 화합물인 시아니딘과 멜비딘이 분리되었고, 그 배당체인 시아니딘 글루코사이드, 멜비딘 글루코사이드, 텔피니딘 글루코사이드, 알카로이드 및 페놀 화합물이 분리되었다는 보고가 있다(Chung and Shin, *Food Chem* 2007, 104:1670-1677; Hyun and Chung, *J Agric Food Chem*, 2004, 52:2213-2217; Chung and Woo, *J Nat Prod*, 2001, 64:1589-1580).

[0008] 본 발명자는 벼과 식물 특히 흑진주 벼로부터 신규한 화합물을 분리하고 이 화합물이 하이드록실 라디칼과 슈퍼옥사이드 라디칼 감소, 세포내 ROS 소거 활성, 세포내 ROS 생성 감소, H₂O₂ 처리로 인해 감소된 항산화 효소 활성의 회복, 지질 과산화 억제, H₂O₂로 유도된 DNA 손상으로부터 세포를 보호함을 규명하여 항산화제 후보 물질로 사용될 수 있음을 밝혀 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 천연 물질로부터 유래하는 항산화 활성이 있는 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

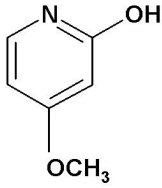
[0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 함유하는 식품을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 하기 식 1의 화합물을 추출하는 단계를 포함하는 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0013] <식 1>



[0014]

[0015] 본 발명에서 "식 1의 화합물"은 식 1의 화합물 자체, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 용매 화합물을 모두 포함하는 의미로 사용될 수 있다.

[0016] 식 1의 화합물은 화학 명칭 2-히드록시-4-메톡시피리딘을 갖는다.

[0017] 식 1의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 식 1의 화합물에 약제학적으로 허용 가능한 무기산 또는 유기산을 결합시켜 제조되는 염이다. 약제학적으로 허용 가능한 무기산 또는 유기산으로부터 만들어지는 염은 아세트산염, 벤젠술폰산염, 벤조산염, 캄포술폰산염, 시트르산염, 에탄술폰산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 브롬화수소산염, 염화수소산염, 질산염, 말레산염, 말산염, 만델산염, 메탄술폰산염, 점액산(mucic acid)염, 질산염, 판토텐산염, 인산염, 숙신산염, 황산염, 타르타르산염, p-톨루엔술폰산염, 시나포익산(xinafoic acid, (1-히드록시-2-나프토익산))염, 나프탈렌-1,5-디술폰산염 및 그 등가물을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0018] 상기 식 1의 화합물은 하이드록실 라디칼과 슈퍼옥사이드 라디칼 감소, 세포 내 반응성 산소 종(reactive oxygen species, ROS) 소거 활성, 세포 내 ROS 생성 감소, H₂O₂ 처리로 인해 감소된 항산화 효소 활성의 회복, 지질 과산화 억제, H₂O₂로 유도된 DNA 손상으로부터 세포를 보호한다.

[0019] 식 1의 화합물은 세포 내 반응성 산소 종(reactive oxygen species, ROS) 소거 활성을 나타낸다.

[0020] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 상기 식 1의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0021] 본 발명의 일 구체 예에서, 상기 식 1의 화합물은 자연에 존재하는 천연 물질로부터 유래할 수 있다.

[0022] 바람직하게는, 상기 식 1의 화합물은 벼과 식물로부터 유래할 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 식 1의 화합물은 벼과 식물 중 흑진주 벼(*Oryza sativa* cv. *Heugjinjubyeo*)로부터 유래할 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 식 1의 화합물은 흑진주 벼의 겨(bran)로부터 유래할 수 있다.

[0023] 상기 식 1의 화합물은 천연 물질로부터 물질을 추출하는 방법을 사용하여 수득할 수 있다. 이러한 방법으로는 당업자에게 알려져 있는 천연 물질의 건조, 용매를 이용한 추출, 크로마토그래피, 재결정 또는 이들의 조합 등을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 용매를 이용한 추출법은 에틸 알코올, n-헥산, 물, 클로로포름, 에틸 아세테이트, n-부탄올 또는 이들의 조합을 사용하는 방법이다. 바람직하게는, 용매로서 에틸 아세테이트를 사용하여 에틸 아세테이트에 가용성인 분획으로부터 상기 식 1의 화합물을 추출한다. 추출 시 사용되는 용매의 함량, 추출 회수, 추출 온도 등은 변경시킬 수 있다.

[0024] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 식 1의 화합물은 당업자에게 통상적인 화학 합성 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0025] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 상기 식 1의 화합물을 유효성분으로 함유하는 식품 및 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명은 상기 식 1의 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0026] 상기 식품은 상기 식 1의 화합물을 유효성분으로 함유하는 일반적인 건강 기능성 식품의 형태가 될 수 있다.

[0027] 상기 약제학적 조성물은 임상 투여 시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다. 또한, 상기 약학적 조성물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다. 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 본원 발명의 식 1의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순히 부형제 이외에 마그네슘 스테arate, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드, 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제, 감

미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비서성 용제, 현탁제, 유제, 동결 건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성 용제, 현탁 용제로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위캡슐, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0028] 항산화 활성이란 생체 내 활성 산소의 생성을 방지하고 세포에 회복 불가능한 손상을 야기하는 산화 현상을 방지하는 활성을 말한다. 안정한 상태의 산소는 효소계, 환원대사, 화학약품, 공해물질, 광화학 반응과 같은 환경적 및 생화학적 요인 등에 의해 수퍼옥사이드 라디칼, 하이드록시 라디칼, 과산화수소와 같은 반응성이 큰 활성 산소(Reactive Oxygen Species: ROS)로 전환되어 세포 구성성분을 비가역적으로 파괴한다. 이들 활성산소의 작용은 체내 방어기구인 수퍼옥사이드디스무타제(superoxide dismutase), 카탈라아제(catalase), 글루타티온 퍼옥시다아제(glutathione peroxidase) 등의 항산화 효소 및 비타민 C(vitamin C), 비타민 E(vitamin E), 글루타티온(glutathione) 등의 항산화 물질의 작용에 의하여 최소화 될 수 있다.

[0029] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 활성산소에 의한 세포구성 성분의 산화에 의해 유발되는 질병의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다. 이러한 질병으로는 예를 들면, 이에 한정되지는 않으나 노화(aging), 암(cancer), 당뇨(diabetes), 혈소판 응집(platelet aggregation), 복합성 동맥경화(multiple atherosclerosis), 관절염 및 파킨슨병(Parkinson's disease)이 있지만 (Regine, K. In Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants; Helmut, S., Ed.; Academic Press: London, 1991; pp 245-273; Inserra, P. F., Ardestani, S. K., Watson, R. R. Antioxidants and immune function. In Antioxidants and Disease Prevention; Garewal, H. S., Ed.; CRC Press: New York, 1997; pp 19-29; Carmia, B. Sci Med 1997, 4:52-61), 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0030] 본원 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 식 1의 화합물의 유효 용량은 0.1-10 mg/kg이고, 하루 1-3회 투여될 수 있다.

[0031] 본원 발명의 식품에 포함되는 식 1의 화합물의 유효 용량은 0.1-10mg/kg이다.

[0032] 본 발명의 식 1의 화합물은 세포 생존율에 기초할 때 세포 독성을 나타내지 않았다.

[0033] 또한, 본 발명은 치료적 유효량의 식 1의 화합물 또는 그의 약제학적 조성물을 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 항산화 활성과 관련된 질병 또는 상태를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. "치료적 유효량"은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되었을 때 치료하는데 충분한 양을 의미한다. 상기 포유 동물은 바람직하게는 인간을 제외한 포유 동물이다.

발명의 효과

[0034] 본 발명은 흑진주 벼로부터 유래하며 하이드록실 라디칼과 슈퍼옥사이드 라디칼 감소, 세포 내 반응성 산소 종(reactive oxygen species, ROS) 소거 활성, 세포 내 ROS 생성 감소, H₂O₂ 처리로 인해 감소된 항산화 효소 활성의 회복, 지질 과산화 억제, H₂O₂로 유도된 DNA 손상으로부터 세포를 보호하여 항산화 활성이 있는 화합물을 제공하였다.

도면의 간단한 설명

[0035] 도 1은 식 1의 화합물의 고분해능 EI-MS 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 2는 식 1의 화합물의 COSY 스펙트럼(300 MHz, CDCl₃)을 나타낸 것이다.

도 3은 식 1의 화합물의 DEPT 스펙트럼(75 MHz, CDCl₃)을 나타낸 것이다.

도 4은 식 1의 화합물의 HMQC 스펙트럼(75 MHz, CDCl₃)을 나타낸 것이다.

도 5는 식 1의 화합물의 ROS 소거 활성을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 본 발명을 하기 실시예에 의해 상세히 설명한다. 그러나, 본 발명이 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0037] 실시예

[0038] 1. 식물 재료의 준비

[0039] 완전히 분쇄한 흑진주 벼(*Oryza sativa* cv. *Heugjinjubyeo*)의 겨층(bran)을 대한민국 수원 농촌진흥청(Rural development Administration, RDA)의 작물시험장(National Crop Experiment Station)으로부터 공급받았다. 대조 표본은 RDA에 보관되어 있다. 실험을 위해 시료를 사용할 때까지 시료를 냉동실에 보관하였다.

[0040] 2. 화합물의 추출, 분리, 및 규명

[0041] 흑진주 벼의 건조되고 분쇄된 겨층(0.8 kg)을 80% 에틸 알코올로 24시간 동안 실온에서 추출하였다(5 회). 합한 검은 색깔의 에틸 알코올 추출액(42.1g)을 n-헥산과 물로 분배(partition)시켜 더 극성인 층을 얻었다. 그런 다음, 상기 더 극성인 층을 클로로포름, 에틸 아세테이트 및 n-부탄올로 분배시켰다. 에틸 아세테이트에 가용성인 분획을 건조시켰다. 얻은 건조된 분획(8.2 g)을 클로로포름-메탄올 농도 구배를 사용한 실리카겔 진공 컬럼에서 크로마토그래피하여 7개의 분획을 얻었다. 그 중 2번째 분획(4.3g)을 클로로포름-메탄올(98:2에서 92:8로 농도 구배, v/v)을 사용하는 실리카겔 오픈 컬럼에서 추가로 크로마토그래피하였다. 얻은 서브 분획 중 14번 내지 27번째 분획을 Sephadex LH-20 컬럼에서 메탄올로 용리시킴으로써 다시 크로마토그래피하여, 고형 물질을 얻었다. 이 얻은 노란색의 고형 물질을 매우 순수한 메탄올을 사용하여 재결정하여, 순수한 식 1의 화합물(10.2 mg)을 얻었다. EI-MS 분광광도기(spectrometry), HRFAB-MS 분광광도기(spectrometry), UV/vis 분광광도기(spectrophotometry), FT-IR 분광광도기(spectrophotometry), ¹H-NMR 분광기(spectroscopy) 및 ¹³C-NMR 분광기(spectroscopy)를 사용하여, 식 1의 화합물의 구조를 밝혔다. 도 1은 식 1의 화합물의 고분해능 EI-MS 스펙트럼을 나타낸 것이다. 도 2는 식 1의 화합물의 COSY 스펙트럼(300 MHz, CDCl₃)을 나타낸 것이다. 도 3은 식 1의 화합물의 DEPT 스펙트럼(75 MHz, CDCl₃)을 나타낸 것이다. 도 4는 식 1의 화합물의 HMQC 스펙트럼(75 MHz, CDCl₃)을 나타낸 것이다.

[0042] 실험예

[0043] 1. 세포 배양

[0044] 폐 섬유아세포(lung fibroblast cell)는 산화적 스트레스 반응에 민감한 것으로 알려져 있다(Murray *et al.*, *Mol Biol Cell*, 2004, 15:2361-2374). 산화적 스트레스에 대한 식 1의 화합물의 화합물의 영향을 알아보기 위하여, American Type Culture Collection으로부터 중국 햄스터 폐 섬유아세포(V79-4)를 얻었다. V79-4 세포를 5% CO₂의 가습 대기 상태의 배양기에서 37℃에서 유지하였다. 10% 가열-불활성화된 우태혈청(fetal calf serum), 스트렙토마이신(100 µg/ml) 및 페니실린(100 유닛/ml)을 함유하는 Dulbecco's modified Eagle's 배지에서 V79-4세포를 배양하였다.

[0045] 2. 세포 내 반응성 산소종(reactive oxygen species, ROS) 측정

[0046] 세포내 ROS의 수준을 측정하기 위하여 DCF-DA(2',7'-디클로로디히드로플루오레세인 디아세테이트, St. Louis, MO, USA) 방법을 사용하였다(Rosenkranz *et al.*, *J Immunol Meth*, 1992, 156:39-45). V79-4 세포를 96-웰 플레이트에서 2 x 10⁴ 세포/웰의 농도로 플레이트하였다. 플레이트하고 16시간 후에, 식 1의 화합물을 0.3 µM, 3 µM, 30 µM의 농도로 V79-4 세포에 처리하였다. 30분 후에, 상기 플레이트에 H₂O₂ 1 mM를 첨가하였다. 그런 다음, V79-4 세포를 37℃에서 30분 동안 더 배양하였다. 10분 동안 25 µM DCF-DA 용액을 첨가한 후에, Perkin Elmer LS-5B 형광광도계를 사용하여, 2',7'-디클로로플로로세인의 형광을 검출하였다. 세포 내 ROS 소거 활성(%)은 하기와 같이 계산하였다.

[0047] 세포 내 ROS 소거 활성(%)=[(H₂O₂ 처리에 의한 광학 밀도)(식 1의 화합물과 H₂O₂ 처리에 의한 광학 밀도)]/(H₂O₂ 처리에 의한 광학 밀도)

[0048] 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0049] 도 5에서 나타난 바와 같이, 식 1의 화합물의 세포내 ROS 소거 활성은 0.3 µM에서 25%, 3 µM에서 30%, 30

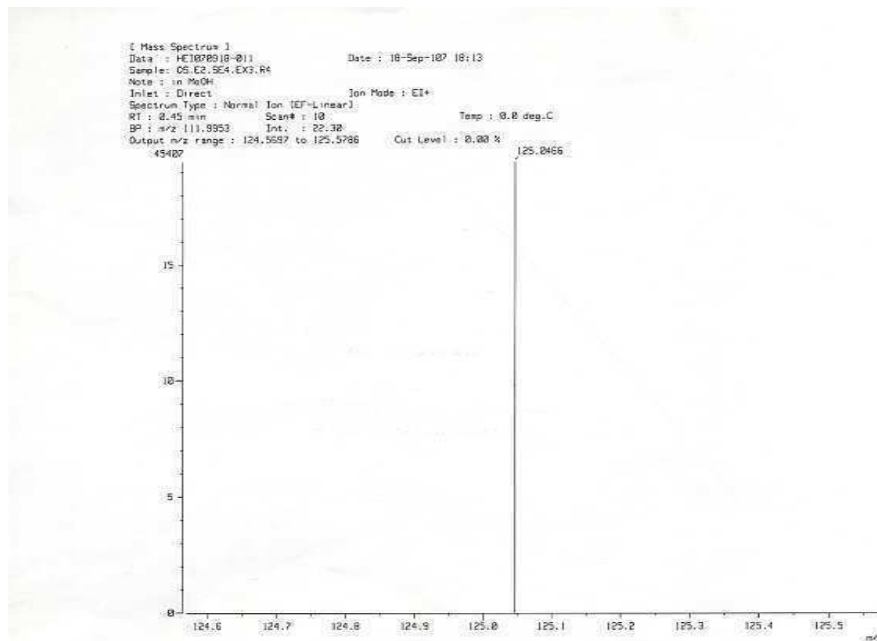
μM 에서 55%이었다. 따라서, 식 1의 화합물의 처리 농도가 증가함에 따라 세포내 ROS 소거 활성이 증가하였음을 알 수 있다.

[0050] 세포내 ROS 수준을 유식세포 분석기(flow cytometry)에 의해 분석하였다. 지정된 시간에 세포들을 10 μM DCF-DA와 함께 37°C에서 30분 동안 로딩하였고, 얻은 상층액을 흡인 여과에 의해 제거하였다. 트립신을 처리한 후에, 세포들을 PBS로 수세하였다. DCF-DA 로딩된 세포들의 형성을 유식세포 분석기를 사용하여 측정하였다. 비교를 위하여, 어떤 처리도 하지 않은 경우(대조군), 식 1의 화합물만 처리한 경우(식 1의 화합물), H_2O_2 만 처리한 경우(H_2O_2)에 대해서도 동일한 방법으로 측정하였다.

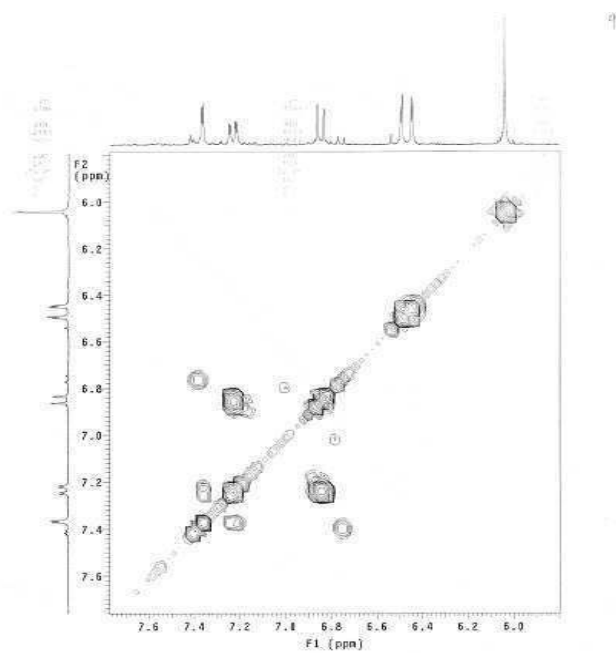
[0051] 도 5의 결과는 식 1의 화합물이 항산화 효과가 있음을 나타낸다.

도면

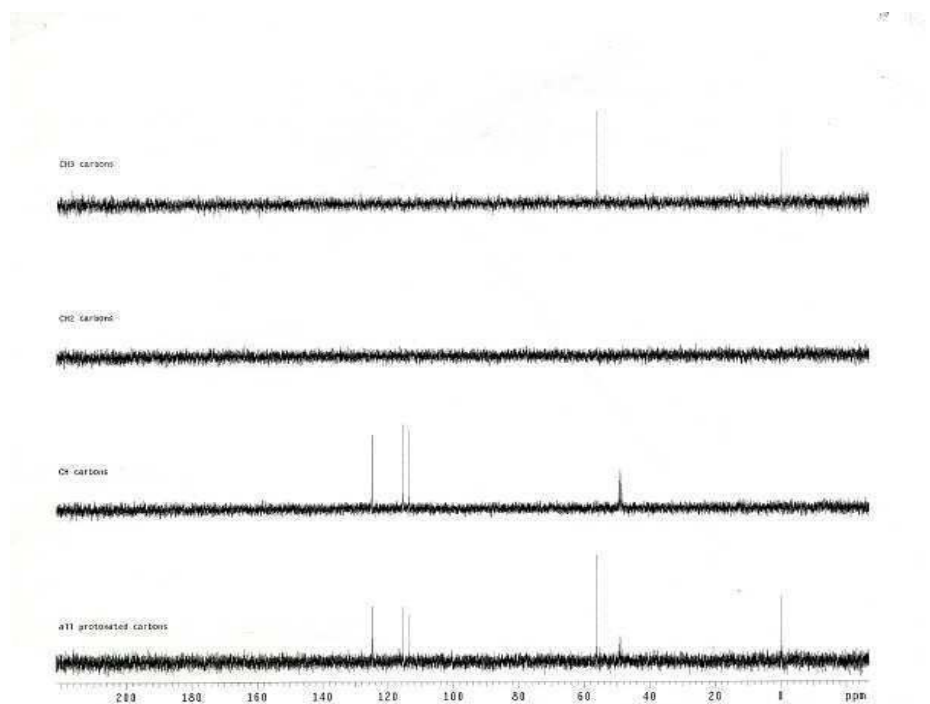
도면1



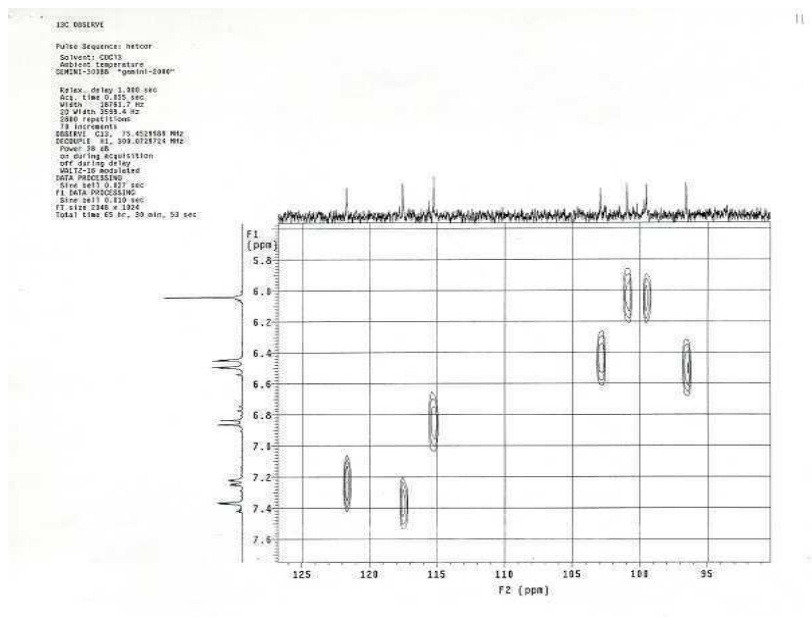
도면2



도면3



도면4



도면5

