

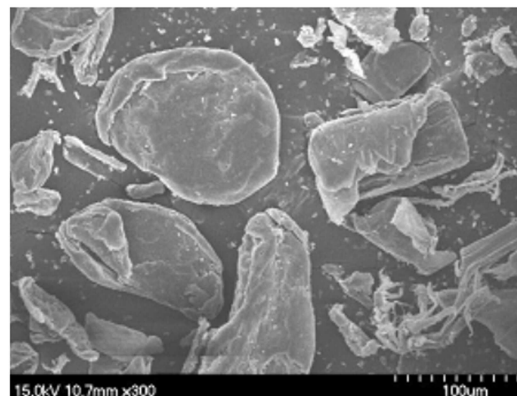
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 (43) 공개일자	10-2011-0026280 2011년03월15일
(51) Int. Cl.	(71) 출원인 세종대학교산학협력단 서울 광진구 군자동 98 세종대학교 (72) 발명자 곽해수 서울 강동구 둔촌동 70-4 현대2차 101동 601호 서미화 경기도 부천시 원미구 심곡2동 삼용아파트 102동 903호 (74) 대리인 황이남		
전체 청구항 수 : 총 3 항			

(54) 나노키토산을 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물

(57) 요약

본원발명은 100 ~ 1000 nm 크기의 나노키토산을 유효성분으로 함유하는 나노키토산을 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다. 본원발명의 나노키토산을 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물은 혈중 포도당 농도, 혈중 총 콜레스테롤 농도, 혈중 중성지방 농도, 혈중 인슐린 농도를 상당히 감소시킬 수 있기 때문에 당뇨병 질환의 치료에 탁월한 효과를 기대할 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

하현지

서울특별시 노원구 상계9동 보람아파트 203동 607
호

장윤희

서울특별시 서초구 서초동 1509-1 서초한빛삼성아
파트 102동 402호

특허청구의 범위

청구항 1

100 ~ 1000 nm 크기의 나노키토산을 유효성분으로 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 나노키토산은 상기 조성물 전체 중량 대비 0.1 ~ 50 중량%인 것을 특징으로 하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 당뇨병 질환은 당뇨병, 당뇨병 망막증, 당뇨병 신경증, 신장병, 죽상 동맥경화증, 심근 장애, 피부 장애, 당뇨병 발 증후군 및 말초혈관 질병의 합병증으로 구성된 그룹에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본원발명은 나노키토산을 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 식생활의 변화 및 복잡한 사회적 요인에 의해 당뇨병 환자가 급증하고 있으며 중년 및 노년층 뿐만 아니라, 청소년층에까지 발병되고 있는 실정이다. 당뇨병은 생체내 인슐린을 분비하는 췌장 소도세포의 β 세포가 파괴되거나 기능이 저하됨으로써 발병한다. 그 결과, 조직내 인슐린 수용체의 거부반응으로 혈당이 조직으로 운반되지 않고 소변을 통해 배설되는 고당뇨와 같은 대사성 질환이 발병하게 된다. 또한, 당뇨병은 생체내의 당 및 지질 대사에 이상을 초래하여 고혈압, 동맥경화증 등의 순환기 질환, 신장 질환 및 백내장 등의 합병증을 유발한다. 특히, 당뇨병에 의한 혈중 지질 구성이 비정상적으로 변화하게 된다. 즉, 혈중 중성지방의 증가, 고밀도 지단백 콜레스테롤의 감소 및 저밀도 지단백 콜레스테롤의 증가, 지단백의 산화에 의한 지단백 기능의 이상으로 인한 혈소판 응집의 증가 등의 현상이 일어나게 된다.

[0003] 이와 같은 당뇨병의 주 원인은 고에너지의 식생활 습관과 운동 부족이나, 급박한 사회적 환경으로 인해 식이 조절이나 운동이 여의치 않다는 문제점이 발생한다. 그에 따라 효과적으로 당뇨병을 비롯한 당뇨병 질환의 예방 및 치료할 수 있는 물질에 대한 연구 및 개발에 대한 필요성이 절실하다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0004] 상기 문제점을 해결하기 위한 본원발명은, 효과적으로 당뇨병 질환을 예방하고 치료할 수 있는 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결수단

[0005] 상기 목적을 달성하기 위한 본원발명은 100 ~ 1000 nm 크기의 나노키토산을 유효성분으로 함유하는 나노키토산을 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

효 과

[0006] 본원발명의 나노키토산을 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물은 혈중 포도당 농도, 혈중 총 콜레스테롤 농도, 혈중 중성지방 농도, 혈중 인슐린 농도를 상당히 감소시킬 수 있기 때문에 당뇨병 질환의 치료에 탁월한 효과를 기대할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0007] 본원발명은 나노키토산을 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로서, 100 ~ 1000 nm 크기의 나노키토산을 유효성분으로 함유한다.

[0008] 상기 나노키토산은 상기 조성물 전체 중량 대비 0.1 ~ 50 중량% 함유되는 것이 바람직하다.

[0009] 상기 당뇨병 질환은 당뇨병, 당뇨병 망막증, 당뇨병 신경증, 신장병, 죽상 동맥경화증, 심근 장애, 피부 장애, 당뇨병 발 증후군 또는 말초혈관 질병의 합병증이 될 수 있다.

[0010] 이하에서, 본원발명의 바람직한 제조예, 비교예를 참조하여 상세히 설명한다. 아래의 제조예, 비교예는 본원발명의 내용을 이해하기 위해 제시된 것일 뿐이며 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본원발명의 기술적 사상 내에서 많은 변형이 가능할 것이다. 따라서 본원발명의 권리범위가 이러한 제조예, 비교예에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0011] <제조예> : 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물

[0012] (주) 삼성키토피아로부터 구입한 키토산 분말을 분쇄하여, 나노크기의 입자가 되도록 하였다. 그 결과 본원발명의 나노키토산 분말(Nanopowdered chitosan)을 얻었다. 상기 키토산 분말과 본원발명의 나노키토산 분말의 입자크기를 비교하기 위하여 SEM 사진을 찍어서 각각 도 1 및 도 2에 나타냈다. 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 키토산 분말의 직경은 평균 150 μm 이었다. 또한, 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 본원발명의 나노키토산 분말의 직경은 100 ~ 1000 nm 범위에서 다양한 크기로 존재하였다.

[0013] 상기 나노키토산, 카제인(Casein), L-시스틴(L-Cystine), 수크로스(Sucrose), 전분(Corn starch), 디에트로스(Dystrose), 콩기름(Soybean Oil), t-부틸히드로퀴논(t-Butylhydroquinone), 셀룰로스(Cellulose), 미네랄 믹스(AIN-93G Mineral mix), 비타민 믹스(AIN-93G Vitamin mix), 타타르산수소콜린(Choline Bitartrate)을 혼합하여 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물을 제조하였다.

[0014] 상기 미네랄 믹스(AIN-93G Mineral mix) 1000.565 g 당 Ca Carbonate 357 g, Potassium Phosphate 196 g, $\text{C}_6\text{H}_5\text{K}_3\text{O}_7 \cdot \text{xH}_2\text{O}$ 70 g, NaCl 74 g, K_2SO_4 46 g, MgO 24 g, Ferric Citrate 6 g, ZnCO_3 1.7 g, Manganous Carbonate 0.63 g, Cu Carbonate 0.3 g, Potassium Iodate 0.01 g, Na Selenate 0.01 g, Ammonium Paramolybdate $\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 0.008 g, Na Metasilicate $\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 1.45 g, Chromium Potassium Sulfate $\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 0.28 g, LiCl 0.02 g, Boric Acid 0.08 g, Sodium Fluoride 0.06 g, Nickel Carbonate 0.03 g, Ammonium Vanadate 0.007 g, Sucrose finely powdered 221 g이 포함되어 있다.

[0015] 상기 비타민 믹스(AIN-93G Vitamin mix) 999.77 g 당 Niacin 3 g, Ca Pantothenate 1.6 g, Pyridoxine HCl 0.7 g, Thiamine HCl 0.6 g, Riboflavin 0.6 g, Folic Acid 0.2 g, Biotin 0.02 g, Vitamin E Acetate(500 IU/g) 15 g, Vitamin B12 (0.1%) 2.5 g, Vitamin A Palmitate(500,000 IU/g) 0.8 g, Vitamin D3(400,000 IU/g) 0.25 g, Vitamin K1/Dextrose Mix (10 mg/g) 7.5 g, Sucrose 967 g이 포함되어 있다.

[0016] <비교예 1> : 체중 증가량 및 식이효율

[0017] 상기 제조예의 나노키토산을 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물이 당뇨병에 효과가 있는지 살펴보기 위하여, 8주령의 C57BLKS/J-db/db 마우스(이하 “본원발명”이라 함)에게 섭취시켜서 실험을 하였다. 상기 나노키토산을 함유하는 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물은 본원발명의 마우스에게 사료로 사용하였다.

[0018] 일반사료를 섭취시킨 C57BLKS +/-중 정상 마우스 7마리를 대조군 1, 일반사료를 섭취시킨 C57BLKS/J-db/db 마우스 7마리를 대조군 2, 키토산 분말이 포함된 사료를 섭취시킨 C57BLKS/J-db/db 마우스 7마리를 대조군 3으로 설정하였다. 하기의 표 1에서 대조군 1 내지 대조군 3, 본원발명의 마우스에게 섭취시킨 사료의 조성을 나타냈다.

[0019] <표 1>

성분	대조군 1	대조군 2	대조군 3	본원발명
Casein	200 g			
L-Cystine	3 g			
Sucrose	85 g			
Corn starch	397 g			
Dyetrose	132 g			
Soybean Oil	70 g			
t-Butylhydroquinone	0.014 g			
Cellulose	50 g			
Mineral Mix	35 g			
Vitamin Mix	10 g			
Choline Bitartrate	2.5 g			
Chitosan	-	-	20 g	-
Nanopowdered chitosan	-	-	-	20 g
합계(sum)	984.514 g	984.514 g	1004.514 g	1004.514 g

[0021] 상기의 표 1의 사료를 8주 동안 섭취한 대조군 1 내지 대조군 3, 본원발명의 마우스의 사료 섭취량 및 체중증가량을 측정하여 하기의 식 1에 따라 식이효율(Food efficiency ratio)을 계산하여, 하기의 표 2에 나타냈다.

[0022] <식 1>

[0023]

$$\text{식이효율}(\%) = \left(\frac{\text{8주간의 체중 증가량}}{\text{8주간의 사료 섭취량}} \right) \times 100$$

[0024] <표 2>

구분	체중 증가량(g)	사료 섭취량(g)	식이효율(%)
대조군 1	7.44±1.78	4.08±1.22	1.82±0.13
대조군 2	4.97±0.81	4.12±0.90	1.20±0.34
대조군 3	7.70±1.81	4.10±0.19	1.87±0.08
본원발명	7.97±0.38	4.34±0.62	1.83±0.26

[0026] <비교예 2> : 혈중 포도당 농도의 변화

[0027] 상기 비교예 1의 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 혈중 포도당을 측정하였다. 혈당 측정에는 test-strip method를 사용하였으며, 실험에 사용된 혈액은 꼬리정맥에서 일주일 간격으로 오전 10 ~ 12시 사이에 채혈하여 혈당측정기(Gluco Dr. AGM-300, (주)올메디쿠스, 한국)로 측정하였다. 측정된 혈중 포도당 농도(Glucose level)는 도 3에 나타냈다.

[0028] 도 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 대조군 2의 당뇨병이 있는 마우스의 혈중 포도당 농도는 490 ~ 590 mg/dL로써, 초기 0주째에서 8주째까지 꾸준히 증가하는 경향을 나타냈다. 또한, 대조군 3의 당뇨병이 있는 마우스는 키토산 분말이 포함된 사료를 섭취하면서 꾸준히 혈중 포도당 농도가 감소하여, 8주 동안 혈중 포도당 농도의 감소율은 약 28%였다. 이에 반해, 본원발명의 당뇨병이 있는 마우스는 나노키토산 분말이 포함된 사료를 섭취하면서, 대

조군 3보다 탁월하게 혈중 포도당 농도가 감소하여, 8주 동안의 혈중 포도당 농도의 감소율은 약 56%였다.

[0029] 이러한 결과로부터, 나노키토산 분말이 포함된 사료, 즉 본원발명의 당뇨병성 질환의 예방 및 치료용 조성물은 우수한 당뇨병 치료제로서 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0030] <비교예 3> : 혈중 콜레스테롤 농도의 변화

[0031] 상기 비교예 1의 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 혈중 총콜레스테롤을 측정하였다. 혈중 총 콜레스테롤의 측정은 (주)아산제약의 효소시약을 사용하여 효소법에 의하였으며, 구체적인 실험방법은 다음과 같다.

[0032] 실험이 시작된 후 8주 후에, 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 꼬리정맥에서 채혈하여 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 혈청을 분리하여 test tube에 모은 후, 각각 냉동 보관하였다. 냉동 보관된 혈청을 4℃에서 24 시간 동안 해동한 후 0.02 mL를 취한 후, 효소시약 3.0 mL와 혼합하여 준비한 검체를 37℃에서 5분 동안 방치하였다. 시약 블랭크와 대조하여 60분 이내에 파장 500 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0033] 또한, 증류수 0.02 mL와 효소시약 3.0 mL를 혼합하여 준비한 표준액을 시약 블랭크와 대조하여 60분 이내에 파장 500 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0034] 상기에서 측정한 검체의 흡광도를 표준액의 흡광도로 나눈 후 300을 곱한 값을 혈중 총 콜레스테롤 농도(Total cholesterol level)로 하였고, 이를 도 4에 나타냈다.

[0035] 도 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 대조군 2의 당뇨병이 있는 마우스의 혈중 총 콜레스테롤 농도는 209.8 mg/dL였으며, 대조군 3의 당뇨병이 있는 마우스의 혈중 총 콜레스테롤 농도는 171.7 mg/mL였다. 즉, 대조군 3의 마우스는 키토산 분말이 포함된 사료를 섭취하면서 혈중 총 콜레스테롤 농도가 감소하여, 8주 동안의 혈중 총 콜레스테롤 농도의 감소율은 약 18.2%였다. 이에 반해, 본원발명의 당뇨병이 있는 마우스는 나노키토산 분말이 포함된 사료를 섭취하면서 대조군 3보다 탁월하게 혈중 포도당 농도가 감소하여, 8주 동안의 혈중 포도당 농도의 감소율이 약 31.6%였다.

[0036] 이러한 결과로부터, 나노키토산 분말이 포함된 사료, 즉 본원발명의 당뇨병성 질환의 예방 및 치료용 조성물은 우수한 당뇨병 치료제로서 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0037] <비교예 4> : 혈중 중성지질 농도의 변화

[0038] 상기 비교예 1의 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 혈중 중성지질을 측정하였다. 상기의 비교예 3과 같은 방법에 의하되, 550 nm에서 흡광도를 측정하였고, 측정한 검체의 흡광도를 표준액의 흡광도로 나눈 후 300을 곱한 값을 혈중 중성지질의 농도(Triglyceride level)로 하였고, 이를 도 5에 나타냈다.

[0039] 도 5에서 볼 수 있는 바와 같이, 대조군 2의 당뇨병이 있는 마우스의 혈중 중성지질의 농도는 107.3 mg/dL였으며, 대조군 3의 당뇨병이 있는 마우스의 혈중 중성지질의 농도는 83.1 mg/mL였다. 즉, 대조군 3의 마우스는 키토산 분말이 포함된 사료를 섭취하면서 혈중 중성지질 농도가 감소하여, 8주 동안의 혈중 중성지질 농도의 감소율은 약 22.5%였다. 이에 반해, 본원발명의 당뇨병이 있는 마우스는 나노키토산 분말이 포함된 사료를 섭취하면서 대조군 3보다 탁월하게 혈중 중성지질 농도가 감소하여, 8주 동안의 혈중 중성지질의 농도는 약 33.6%였다.

[0040] 이러한 결과로부터, 나노키토산 분말이 포함된 사료, 즉 본원발명의 당뇨병성 질환의 예방 및 치료용 조성물은 우수한 당뇨병 치료제로서 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0041] <비교예 5> : 혈중 인슐린 농도의 변화

[0042] 상기 비교예 1의 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 혈중 인슐린을 측정하였다. 혈중 총 인슐린은 마우스 인슐린 ELISA kit(Shibayagi, Japan)를 이용하여 micro plate reader(ELx800, Bio-TEK, USA)로 측정하여 도 6에 나타냈다.

[0043] 도 6에서 볼 수 있는 바와 같이, 대조군 2의 당뇨병이 있는 마우스의 인슐린의 농도는 86.6 μ U/mL였으며, 대조군 3의 당뇨병이 있는 마우스의 혈중 인슐린의 농도는 131.4 μ U/mL였다. 즉, 대조군 3의 마우스는 키토산 분말

이 포함된 사료를 섭취하면서 혈중 인슐린 농도가 증가하여, 8주 동안의 혈중 인슐린 농도의 감소율은 약 51.7%였다. 이에 반해, 본원발명의 당뇨병이 있는 마우스는 나노키토산 분말이 포함된 사료를 섭취하면서 대조군 3보다 탁월하게 혈중 인슐린 농도가 증가하여, 8주 동안의 혈중 인슐린의 농도는 약 92.9%였다.

[0044] 이러한 결과로부터, 나노키토산 분말이 포함된 사료, 즉 본원발명의 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물은 우수한 당뇨병 치료제로서 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0045] <비교예 6> : 췌장의 형태학적 변화

[0046] 상기 비교예 1의 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 췌장의 형태학적 변화를 살펴보았다. 실험방법은 다음과 같다.

[0047] 먼저, 8주가 경과한 마우스의 췌장을 떼어내서 포르말린(10% neutral buffered formalin, NBF)에서 고정하였다. 그 후, 포르말린에 고정한 췌장을 물에 수세하고, 70% 알코올, 80% 알코올, 90% 알코올, 95% 알코올, 무수 알코올의 순서로 차례대로 1시간씩 탈수하였다. 그 후, 자일렌(xylene)으로 치환한 paraplast(60 ℃)로 4시간 동안 침투시킨 다음, 포매하였다. 포매된 췌장을 microtome(Microme-HM325, USA)을 이용하여 3 ~ 4 μm 의 두께로 절편한 후, 파라핀 제거 과정을 거쳐 헤마토시린(hematoxylin)과 에오신(eosin)으로 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다. 대조군 1 내지 대조군 3, 본원발명의 마우스의 염색된 췌장의 광학현미경 사진은 도 7 내지 도 10에 각각 나타났다.

[0048] 도 7의 대조군 1의 정상 마우스의 췌장 소도세포의 형태는 큰 타원형이며 이들 조직의 형태가 잘 보존되어 있음을 알 수 있었다. 반면, 도 8의 대조군 2의 당뇨병이 있는 마우스의 췌장 소도세포는 약간 수축되어 있고 부분적으로 파괴되어 침윤 단핵세포가 관찰되었으며, 지방세포의 분포도 대조군 1에 비해 현저히 많았다. 그러나 도 9에서 볼 수 있듯이, 키토산 분말이 함유된 사료를 섭취한 대조군 3의 마우스의 췌장 소도세포는 대조군 2에 비해 형태가 뚜렷하였고, 지방세포의 분포도 적었다.

[0049] 반면, 도 10에서 볼 수 있듯이, 나노키토산이 함유된 사료를 섭취한 본원발명의 마우스의 췌장 소도세포는 대조군 1의 정상마우스의 췌장 소도세포와 유사한 크기를 보였다. 또한, 본원발명의 마우스의 췌장 소도세포가 거의 파괴되지 않았기 때문에 침윤 단핵세포도 발견하기 어려웠으며, 지방세포의 분포도 대조군 2에 비해 현저히 적었다. 즉, 나노키토산을 이용하면 당뇨병이 있는 마우스의 췌장 소도세포의 형태학적 변화를 완화시켜서, 췌장의 β -세포의 파괴를 막을 수 있음을 알 수 있다. 또한, 췌장의 β -세포의 파괴를 방지함으로써, 과도한 인슐린 분비를 막을 수 있기 때문에 당뇨병을 치료할 수 있게 된다.

[0050] 이러한 결과로부터, 나노키토산 분말이 포함된 사료, 즉 본원발명의 당뇨병 질환의 예방 및 치료용 조성물은 우수한 당뇨병 치료제로서 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0051] 이상 본 발명의 구체적 실시형태와 관련하여 본 발명을 설명하였으나 이는 예시에 불과하며 본 발명은 이에 제한되지 않는다. 당업자는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 설명된 실시형태를 변경 또는 변형할 수 있으며, 이러한 변경 또는 변형도 본 발명의 범위에 속한다. 또한, 본 명세서에서 설명한 각 구성요소의 물질은 당업자가 공지된 다양한 물질로부터 용이하게 선택하여 대체할 수 있다. 또한 당업자는 본 명세서에서 설명된 구성요소 중 일부를 성능의 열화 없이 생략하거나 성능을 개선하기 위해 구성요소를 추가할 수 있다. 뿐만 아니라, 당업자는 공정 환경이나 장비에 따라 본 명세서에서 설명한 방법 단계의 순서를 변경할 수도 있다. 따라서 본 발명의 범위는 설명된 실시형태가 아니라 특허청구범위 및 그 균등물에 의해 결정되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0052] 도 1은 제조예의 키토산 분말의 SEM 사진이다.

[0053] 도 2는 제조예의 나노키토산 분말의 SEM 사진이다.

[0054] 도 3은 비교예 2의 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 혈중 포도당 농도(Glucose level)를 나타낸 것이다.

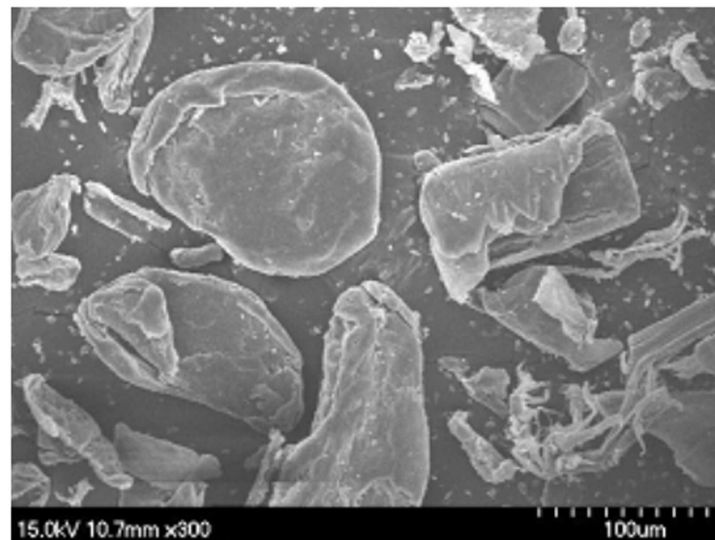
[0055] 도 4는 비교예 3의 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 혈중 총 콜레스테롤 농도(Total

cholesterol level)를 나타낸 것이다.

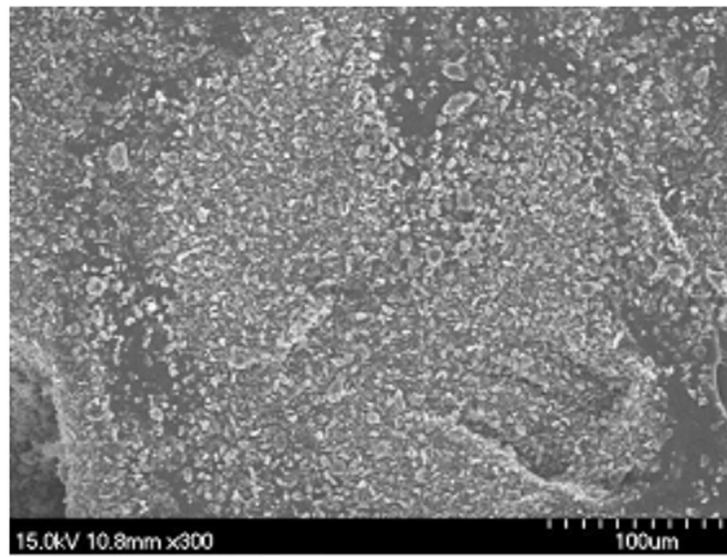
- [0056] 도 5는 비교예 4의 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 혈중 중성지질 농도(Triglyceride level)를 나타낸 것이다.
- [0057] 도 6은 비교예 5의 대조군 1 내지 대조군 3 및 본원발명의 마우스의 혈중 인슐린 농도(Insulin level)를 나타낸 것이다.
- [0058] 도 7은 비교예 6의 대조군 1의 마우스의 췌장의 광학현미경 사진이다.
- [0059] 도 8은 비교예 6의 대조군 2의 마우스의 췌장의 광학현미경 사진이다.
- [0060] 도 9는 비교예 6의 대조군 3의 마우스의 췌장의 광학현미경 사진이다.
- [0061] 도 10은 비교예 6의 본원발명의 마우스의 췌장의 광학현미경 사진이다.

도면

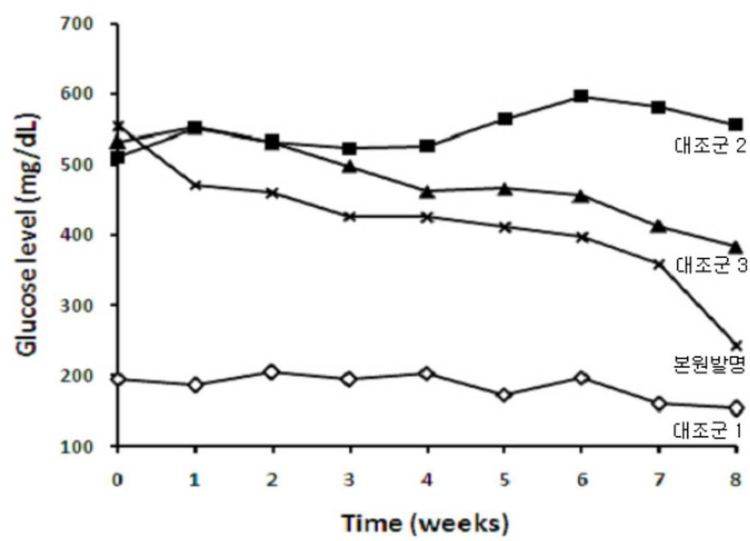
도면1



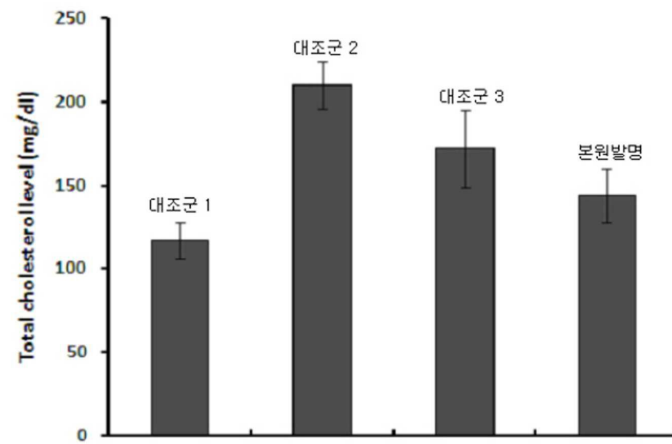
도면2



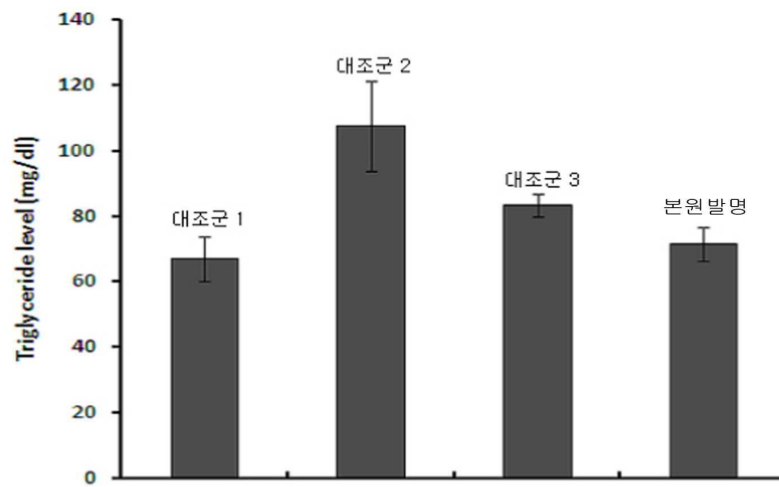
도면3



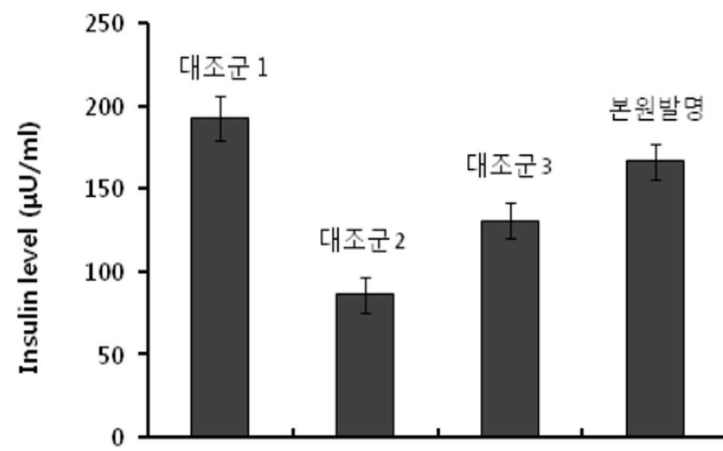
도면4



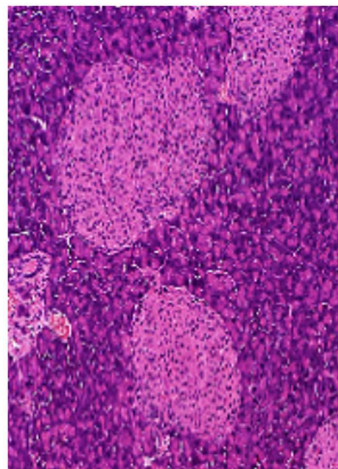
도면5



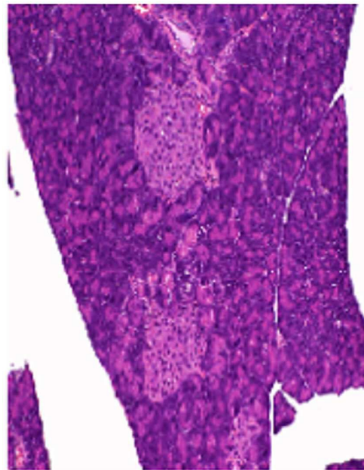
도면6



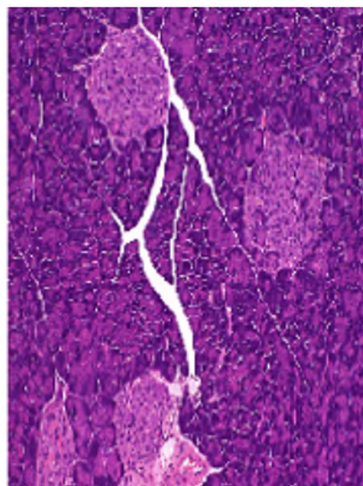
도면7



도면8



도면9



도면10

