



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0090358
(43) 공개일자 2017년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/12 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) A61K 33/42 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/143 (2013.01)
A61K 31/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0010412
(22) 출원일자 2017년01월23일
심사청구일자 2017년01월23일
(30) 우선권주장
1020160010907 2016년01월28일 대한민국(KR)

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경
희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
오동인
경기도 화성시 동탄청계로 303-14, 1124동 2304
호(청계동, KCC스위첸아파트)
이은아
서울특별시 강동구 올림픽로98가길 47, 1110호(암
사동, 중앙하이츠아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김연권

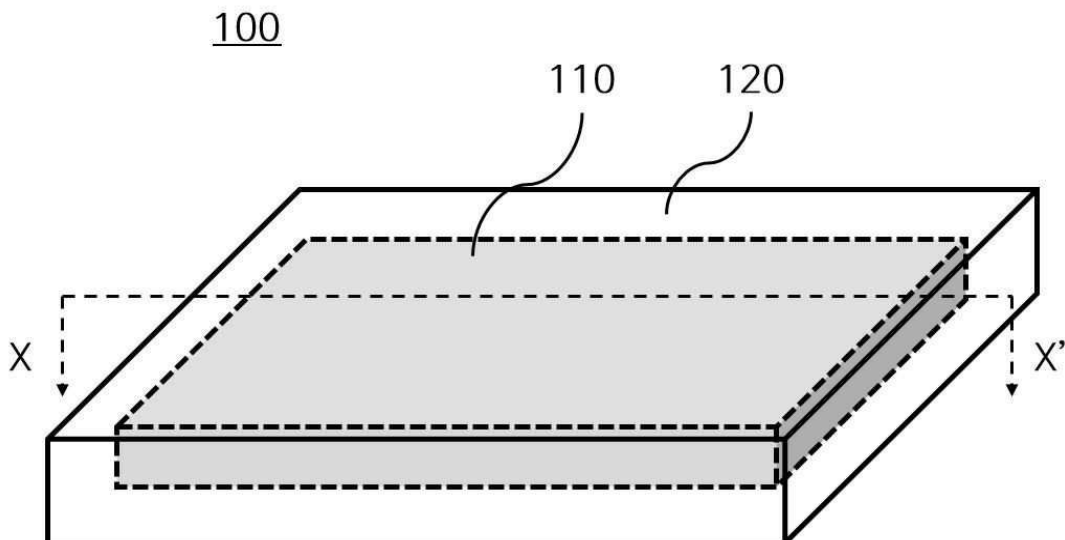
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 유-무기 하이브리드 마이크로 입자 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 유-무기 하이브리드 마이크로 입자 및 그의 용도를 개시한다. 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 표면개질된 하이드록시아파타이트; 및 상기 표면개질된 하이드록시아파타이트의 표면에 적층된 유기고분자층을 포함한다. 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제의 유효성분으로 함유될 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 31/155 (2013.01)

A61K 33/42 (2013.01)

A61K 38/18 (2013.01)

A61K 9/0063 (2013.01)

A61K 9/146 (2013.01)

(72) 발명자

홍진기

서울특별시 동작구 흑석로 84, 공과대학화학신소재
공학부 (흑석동, 중앙대학교)

최다희

서울특별시 동작구 흑석로 84, 209동 503호 (흑석
동, 중앙대학교)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2015R1A2A2A04006172

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중견연구자지원사업

연구과제명 기능성 조직공학체제 형성을 위한 라이브 모니터링/피드백 제어기술 개발 및 전기적 물성
메카니즘 연구

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교 산학협력단

연구기간 2015.05.01 ~ 2016.04.30

명세서

청구범위

청구항 1

표면개질된 하이드록시아파타이트; 및
상기 표면개질된 하이드록시아파타이트의 표면에 적층된 유기고분자층
을 포함하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 표면개질된 하이드록시아파타이트는,
하이드록시아파타이트의 표면에 공유결합된 연결화합물을 통해 개질되고,
상기 연결화합물은 BC로 표시되는 화합물이며,
상기 B는 트리메톡시(trimethoxy), 트리에톡시(triethoxy) 또는 할로젠(halogen)이고,
상기 C는 알데히드(aldehyde), 이소시아네이트(isocyanate), 에폭시(epoxy) 또는 글리시독시(glycidoxyl)인 것
을 특징으로 하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자.

청구항 3

제1항에 있어서,
상기 유기고분자층은,
콜라겐(Collagen), 히알루론산(Hyaluronic acid), 콘드로이틴황산(Chondroitin sulfate), 알지네이트
(Alginate), 키토산(Chitosan), 폴리-L-라이신(Poly-L-Lysine), RGD 펩타이드(RGD peptide), 블록 코폴리머 미
셀(Block copolymer micelle) 및 그래핀(Graphene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함
하는 것을 특징으로 하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자.

청구항 4

제3항에 있어서,
상기 유기고분자층은,
항생제 또는 성장인자를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자.

청구항 5

제4항에 있어서,
상기 항생제는,
클로로헥시딘(chlorohexidine), 테트라사이클린(tetracycline), 미노사이클린(minocyclin), 독시사이클린
(doxycyclin) 및 아레스틴(arrestin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나를 포함하는 것을 특징으로
하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 성장인자는,

BMP2, FGF2, VEGF, TGF β 및 Substance P로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 유기고분자층은,

제1 유기고분자층, 제2 유기고분자층 및 제3 유기고분자층 순으로 적층되고,

상기 제3 유기고분자층은 항생제인 것을 특징으로 하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 유효성분으로 함유하는 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제.

청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자.

<화학식 1>

A-X-YZ

(상기 화학식 1에 있어서,

A는 하이드록시아파타이트이고,

X는 BC로 표시되는 화합물이며, 상기 B는 트리메톡시(trimetoxy), 트리에톡시(triethoxy) 또는 할로젠(halogen)이고, 상기 C는 알데히드(aldehyde), 이소시아네이트(isocyanate), 에폭시(epoxy) 또는 글리시독시(glycidox)이며,

Y는 콜라겐(Collagen), 히알루론산(Hyaluronic acid), 콘드로이틴황산(Chondroitin sulfate), 알지네이트(Alginate), 키토산(Chitosan), 폴리-L-라이신(Poly-L-Lysine), RGD 펩타이드(RGD peptide), 블록 코폴리머 미셀(Block copolymer micelle) 또는 그래핀(Graphene)이고,

Z는 D 또는 E이며, 상기 D는 클로로헥시딘(chlorohexidine), 테트라사이클린(tetracycline), 미노사이클린(minocycline), 독시사이클린(doxycycline) 또는 아레스틴(arrestin)이고, 상기 E는 BMP2, FGF2, VEGF, TGF β 또는 Substance P이다.)

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는,

과우더 형태인 것을 특징으로 하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 유효성분으로 함유하는 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 유-무기 하이브리드 마이크로 입자 및 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 치아의 상실은 저작기능의 손상뿐 아니라 치조골과 잇몸을 점진적으로 흡수시켜 임플란트 식립과 보철물 제작을 어렵게 한다. 염증, 외상, 신생물 등으로 인해 치조골이 파괴되거나 흡수되는 경우에는 신체의 다른 부위에 존재하는 골과는 다르게 원래의 형태로 재생시키는 것이 거의 불가능하다.
- [0004] 이를 회복하기 위해서 흡수된 치조제와 골내낭을 평가하여, 골의 재생이 어려운 경우에는 골을 형성하는 능력이 우수한 골 이식재를 사용하거나 자가골을 혼합하고, 골의 재생이 비교적 쉬울 것으로 판단되는 경우에는 골전도능을 지닌 비자가골 골 이식재를 이식하기도 한다.
- [0005] 또한 이식부의 평가뿐만 아니라 환자마다 골치유 능력이 상이하므로, 고령 혹은 골성 치유를 방해하는 전신조건이나 질환이 있는 경우에는 골 이식술을 회피하거나, 골 이식재와 수술방법의 선택에 있어 신중을 기한다.
- [0006] 최근 연구에서는 자가골과 이종골을 혼합하여 사용하는 경우 자가골의 비율이 높으면 신생골 형성을 더 유도하지 않는다는 보고가 있어, 임상영역에서 자가골은 빠르게 대체 이식재로 변화하고 있다.
- [0007] 이상적인 골 이식재는 얻기 쉽고 생체 내에서 거부반응 없이 골 전도와 골 유도 능력을 보이며, 골이 형성된 후에는 골 이식재가 흡수되어 골 주위의 다양한 생리적 작용에 반응할 수 있는 원래의 골조직으로 대체되어야 하지만, 실제로 이와 같은 골 이식재는 존재하지 않는다.
- [0008] 골조직은 경조직이지만 지속적인 개조를 통해 주위환경에 반응하고 우리 몸의 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 하므로, 골 이식재를 통해 단순히 골의 구조를 유사하게 만드는 것을 넘어 궁극의 골조직을 재생시키는 이식재에 대한 개발은 계속되고 있다.
- [0009] 이를 위해 골을 구성하고 있는 유기질, 무기질을 분석하여 골 이식재를 고안하거나, 직접 골 형성을 유도하는 신호전달물질을 적용하는 여러 조직공학적 노력이 있다.
- [0010] 현재 무기질 성분으로 가장 활발하게 연구되고 있는 것은 치아와 골의 중요한 무기질 성분인 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite)로 많은 골 이식재의 주성분으로 사용되고 있다.
- [0011] 하이드록시아파타이트는 칼슘인산화합물 중 가장 높은 결정성을 가지고 있어 분해되는 속도가 느리지만, 생체 내에 존재하는 물질이므로 생체친화성이 높고 여러 골 이식재 중에서 가장 뛰어난 골 재생효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.
- [0012] 골 이식재는 기원에 따라 합성골, 동종골, 이종골, 자가골로 구분되는데, 대부분의 합성골과 이종골은 하이드록시아파타이트를 주성분으로 하고 이식재의 크기와 미세구조가 다르기 때문에 골형성 능력을 향상시키기 위하여 여러 성분을 함께 사용하고 있다.
- [0013] 특히, 하이드록시아파타이트는 생체 내에서 흡수가 거의 일어나지 않거나 일부 이식재에서는 골을 유도하지 않고 충전물만 존재하는 경우가 있어 흡수속도를 조절하고 신생골을 유도하기 위해 구조, 조성, 결정형 등을 변화시키기 위한 다양한 처리방법이 연구되고 있다.
- [0014] 합성골의 경우 하이드록시아파타이트의 흡수속도를 조절하기 위해 수산화칼슘을 첨가하거나 골구조에 관찰되는 골소주와 다공성의 구조를 부여하기 위한 과정을 추가하고 있다. 골 이식재는 기원이 같더라도 제조사마다 다

른 온도에서 소성을 하거나 부가적인 과정을 첨가한다면, 이식재의 골 형성 능력과 반응은 완전히 달라지며 골 이식재의 재생능력 또한 달라질 수 있다.

[0015] 이종골의 고온처리는 항원을 지니고 있는 단백성분을 제거하기 위해 처음 고안되었으며, 300℃ 근처에서의 열처리를 함으로써 이종골의 유기질 성분을 제거하되 원래 골이 가지고 있던 무기질 성분의 비율과 구조를 유지하는 장점을 가진다. 그러나 더 높은 고온에서의 이식재의 처리는 쉽게 유기물을 제거할 수 있지만 골 자체의 칼슘과 인의 비율 변화 및 구조의 변화가 발생할 수 있기 때문에 소성온도와 소성시간이 핵심이다.

[0016] 또 다른 노력으로는, 이식재의 표면 형태를 변화시켜 골 관련세포의 부착을 촉진시키고자 하고 있는데, 산을 이용하여 표면거칠기(조도)를 증가시키는 방법은 임플란트에서 흔히 사용된다. 표면 거칠기는 산의 종류, 농도, 온도 그리고 시간에 영향을 받는데, 일반적으로 너무 강한 산처리는 골의 강도를 약화시키고, 표면에 산성 물질이 잔류하여 조직재생에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

[0017] 한편, 본 발명자들의 선행특허인 대한민국등록특허 제10-1472745호는 표면개질된 하이드록시아파타이트 및 상기 표면개질된 하이드록시아파타이트를 유효성분으로 함유하는 생체접착제를 개시하고 있다. 그러나 대한민국등록특허 제10-1472745호는 표면개질된 하이드록시아파타이트 및 그를 유효성분으로 함유하는 생체접착제만을 개시하고 있을 뿐, 표면개질된 하이드록시아파타이트의 응용 물질 및 그의 용도에 대해서는 개시하고 있지 않다.

[0018] 이에 따라, 종래의 하이드록시아파타이트 기반의 물질보다 개선된 효과를 가지는 하이드록시아파타이트 응용 물질을 이용한 생체 재생 치료제에 관한 연구 개발이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0020] (특허문헌 0001) 대한민국등록특허 제10-1472745호 (2014. 12. 09) "표면개질된 하이드록시아파타이트를 함유하는 생체접착제 및 그의 용도"

발명의 내용

해결하려는 과제

[0021] 본 발명의 실시예는 표면개질된 하이드록시아파타이트와 상기 표면개질된 하이드록시아파타이트의 표면에 적층된 유기고분자층을 포함하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자의 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제로서의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0023] 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 표면개질된 하이드록시아파타이트; 및 상기 표면개질된 하이드록시아파타이트의 표면에 적층된 유기고분자층을 포함한다.

[0024] 상기 표면개질된 하이드록시아파타이트는, 하이드록시아파타이트의 표면에 공유결합된 연결화합물을 통해 개질되고, 상기 연결화합물은 BC로 표시되는 화합물이며, 상기 B는 트리메톡시(trimetox), 트리에톡시(triethoxy) 또는 할로젠(halogen)이고, 상기 C는 알데히드(aldehyde), 이소시아네이트(isocyanate), 에폭시(epoxy) 또는 글리시독시(glycidoxy)일 수 있다.

[0025] 상기 유기고분자층은, 콜라겐(Collagen), 히알루론산(Hyaluronic acid), 콘드로이틴황산(Chondroitin sulfate), 알지네이트(Alginate), 키토산(Chitosan), 폴리-L-라이신(Poly-L-Lysine), RGD 펩타이드(RGD peptide), 블록 코폴리머 미셀(Block copolymer micelle) 및 그래핀(Graphene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0026] 상기 유기고분자층은, 항생제 또는 성장인자를 더 포함할 수 있다.

[0027] 상기 항생제는, 클로로헥시딘(chlorohexidine), 테트라사이클린(tetracycline), 미노사이클린(minocycline),

독시사이클린(doxycycline) 및 아레스틴(arrestin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0028] 상기 성장인자는, BMP2, FGF2, VEGF, TGF β 및 Substance P로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0029] 상기 유기고분자층은, 제1 유기고분자층, 제2 유기고분자층 및 제3 유기고분자층 순으로 적층되고, 상기 제3 유기고분자층은 항생제일 수 있다.

[0030] 본 발명의 실시예에 따른 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제는 상기 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 유효성분으로 함유한다.

[0031] 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함한다.

[0032] <화학식 1>

[0033] A-X-YZ

[0034] (상기 화학식 1에 있어서, A는 하이드록시아파타이트이고, X는 BC로 표시되는 화합물이며, 상기 B는 트리메톡시(trimethoxy), 트리에톡시(triethoxy) 또는 할로겐(halogen)이고, 상기 C는 알데히드(aldehyde), 이소시아네이트(isocyanate), 에폭시(epoxy) 또는 글리시독시(glycidoxyl)이며, Y는 콜라겐(Collagen), 히알루론산(Hyaluronic acid), 콘드로이틴황산(Chondroitin sulfate), 알지네이트(Alginate), 키토산(Chitosan), 폴리-L-라이신(Poly-L-Lysine), RGD 펩타이드(RGD peptide), 블록 코폴리머 미셀(Block copolymer micelle) 또는 그래핀(Graphene)이고, Z는 D 또는 E이며, 상기 D는 클로로헥시딘(chlorohexidine), 테트라사이클린(tetracycline), 미노사이클린(minocycline), 독시사이클린(doxycycline) 또는 아레스틴(arrestin)이고, 상기 E는 BMP2, FGF2, VEGF, TGF β 또는 Substance P이다.)

[0035] 상기 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는, 파우더 형태일 수 있다.

[0036] 본 발명의 실시예에 따른 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제는 상기 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 유효성분으로 함유한다.

발명의 효과

[0038] 본 발명의 실시예에 따른 표면개질된 하이드록시아파타이트와 상기 표면개질된 하이드록시아파타이트의 표면에 적층된 유기고분자층을 포함하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제에 유효성분으로 함유되어, 치주염 또는 임플란트 주위염을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다.

[0039] 또한, 본 발명의 실시예에 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 골 결손 부위가 작고 협소하며 모양이 불규칙한 경우에도 골 결손 부위를 완벽하게 메울 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1a 및 도 1b는 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 유효성분으로 함유하는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제의 용도를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자의 펠렛 형성능을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자와 동일한 비율로 콜라겐과 일반 하이드록시아파타이트를 혼합하여 형성한 하이브리드 재료의 펠렛 형태 유지 여부를 확인한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] 이하에서 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐리는 경우 그 상세한 설명을 생략하기로 한다. 또한, 후술되는 용어들은 본 발명에서의 기능을 고려하여 설정된 용어들로서 이는 생산자의 의도 또는 당업계의 관례에 따라 달라질 수 있으므로 그 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.
- [0044] 본 발명의 실시예는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자 및 그의 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 표면개질된 하이드록시아파타이트와 상기 표면개질된 하이드록시아파타이트의 표면에 적층된 유기고분자층을 포함하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자 및 상기 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 유효성분으로 함유하는 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제에 관한 것이다.
- [0046] 이하 도면을 참조하여 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자 및 그의 용도에 대하여 보다 상세하게 설명하기로 한다.
- [0047] 도 1a 및 도 1b는 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 나타낸 것이다.
- [0048] 상세하게는, 도 1a는 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 나타내는 사시도이고, 도 1b는 도 1a에서의 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 X-X' 방향으로 자른 모습을 나타내는 단면도이다.
- [0049] 도 1a 및 도 1b를 참조하면, 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 표면개질된 하이드록시아파타이트(110); 및 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면에 적층된 유기고분자층(120)을 포함한다.
- [0050] 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)는, 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite)의 표면에 공유결합된 연결화합물을 통해 개질되어 형성될 수 있다. 상세하게는, 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)는, 하이드록시아파타이트의 표면에 연결화합물이 공유결합을 통하여 연결되어 표면이 개질되어 형성될 수 있다.
- [0051] 상기 연결화합물은 예를 들어, BC로 표시되는 화합물일 수 있다. 상기 B는 하이드록시아파타이트와 결합하는 부분으로, 예를 들어, 트리메톡시(trimethoxy), 트리에톡시(triethoxy) 또는 할로겐(halogen)으로 이루어질 수 있고, 상기 C는 상기 B와 반대되는 부분으로, 하이드록시와 결합하는 부분과 이격되어 있는 부분을 의미하며, 예를 들어, 알데히드(aldehyde), 이소시아네이트(isocyanate), 에폭시(epoxy) 또는 글리시독시(glycidoxyl)로 이루어질 수 있다.
- [0052] 여기서, 하이드록시아파타이트는 하이드록시아파타이트 자체가 골형성 능력을 가지므로, 하이드록시아파타이트를 골과 연골 또는 골과 조직 사이에 적용했을 때, 연골 또는 조직이 접착되는 부위에서 국소적으로 골의 재생을 촉진시켜 보다 우수한 골-연골간 또는 골-조직간 접착 효과를 얻을 수 있다.
- [0053] 또한, 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)는, 이러한 하이드록시아파타이트의 표면이 연결화합물을 통해 개질됨으로써, 순수한 하이드록시아파타이트 보다 접착되는 조직간의 단절이 되지 않으며 연결성 있는 접착 효과를 나타낼 수 있다.
- [0054] 유기고분자층(120)은 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면에 형성된다. 구체적으로, 유기고분자층(120)은 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면에 형성되어, 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)를 이룬다.
- [0055] 유기고분자층(120)이 없는 무기 마이크로 입자는 표면 전하가 주변 조직과 상보성을 가지는 경우에만 정전기적 상호작용에 의해 조직 표면에 머물 수 있으나, 대부분 체액 내에 존재하는 다양한 이온들에 의해 전하 균형(charge balance)을 이루므로써 주변 조직과의 상호작용이 약해진다.
- [0056] 또한, 유기고분자층(120)이 없는 무기 마이크로 입자는 무기 마이크로 입자 간 상호작용에 의한 결합이 불가능하므로, 뼈 결손부에 안정적으로 존재하면서 부피를 채우기 보다는 유체(fluid)의 흐름에 따라 흩어져 사라지는 경향을 보인다.
- [0057] 반면, 무기 마이크로 입자 표면에 생체 친화적인 유기고분자층(120)이 있는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)의 경우, 유기고분자와 생체재료 간 상호작용을 통해 입자가 생체조직 표면에서 안정적으로 위치할 수 있고, 유기고분자 간 친밀성(affinity)을 통해 입자와 입자 간 상호작용이 형성되어, 유-무기 하이브리드 마이크

로 입자(100)가 뼈 결손부에 안정적으로 머물 수 있다.

- [0058] 유기고분자층(120)은, 예를 들어, 콜라겐(Collagen), 히알루론산(Hyaluronic acid), 콘드로이틴황산(Chondroitin sulfate), 알지네이트(Alginate), 키토산(Chitosan), 폴리-L-라이신(Poly-L-Lysine), RGD 펩타이드(RGD peptide), 블록 코폴리머 미셀(Block copolymer micelle) 및 그래핀(Graphene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.
- [0059] 또한, 유기고분자층(120)은 항생제 또는 성장인자를 포함할 수 있다. 상세하게는, 유기고분자층(120)은 유기고분자와, 항생제 또는 성장인자를 포함하는 화합물로 이루어질 수 있다.
- [0060] 예를 들어, 유기고분자층(120)은 유기고분자와 항생제를 포함하는 화합물로 이루어지거나, 유기고분자와 성장인자를 포함하는 화합물로 이루어질 수 있다. 상세하게는, 도 1a 및 도 1b에서 유기고분자층(120)은, 항생제를 포함하는 유기고분자층(120)이거나, 성장인자를 포함하는 유기고분자층(120)일 수 있다.
- [0061] 유기고분자층(120)이 유기고분자층 내부에 항생제를 포함할 경우, 상기 항생제는 클로로헥시딘(chlorohexidine), 테트라사이클린(tetracycline), 미노사이클린(minocycline), 독시사이클린(doxycycline) 및 아레스틴(arrestin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나를 포함할 수 있다.
- [0062] 여기서, 항생제(antibiotics)는 미생물(세균)을 죽이거나 성장을 억제시키는 물질을 의미하고, 일례로, 치주 또는 임플란트 주위의 조직에 존재하는 세균을 제거하기 위한 항생제일 수 있다.
- [0063] 한편, 유기고분자층(120)이 유기고분자층 내부에 성장인자를 포함할 경우, 상기 성장인자는 BMP2(Bone Morphogenetic Protein 2), FGF2(Fibroblast Growth Factor 2), VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor), TGF β (Transforming Growth Factor Beta) 및 Substance P(P 물질)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나를 포함할 수 있다.
- [0064] 여기서, 성장인자(growth factor)는 각종 세포분열이나 생장 및 분화를 촉진하는 폴리펩티드 의미하고, 일례로, 치주 또는 임플란트 주위의 조직의 골, 섬유아세포 또는 혈관내피세포 등의 성장을 촉진하는 물질일 수 있다.
- [0065] 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 도 1a 및 도 1b에 도시된 바와 같이, 표면 개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면에 유기고분자층(120)이 적층된 구조일 수 있다.
- [0066] 여기서, '적층'은 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면 중 일면에 형성되는 것을 의미하는 것이 아니고, 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면 전체에 걸쳐 형성되는 것을 의미한다.
- [0067] 예를 들어, 유기고분자층(120)은 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면 전체에 걸쳐 코팅되어 형성될 수 있다. 다른 표현으로는, 유기고분자층(120)은 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면 전체를 둘러싸도록 형성될 수 있다.
- [0068] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 도 1a 및 도 1b에 도시된 바와 같이, 판상 형태일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상세하게는, 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 판상 형태(plate type), 구 형태(sphere type) 또는 로드 형태(rod type) 등의 다양한 형태일 수 있다.
- [0069] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 마이크로 수준의 크기를 갖는 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 10 μm 내지 500 μm 일 수 있고, 바람직하게는 20 μm 내지 300 μm 일 수 있으며, 보다 바람직하게는 50 μm 내지 150 μm 일 수 있다.
- [0071] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 나타낸 것이다.
- [0072] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)의 유기고분자층(120)은, 다층으로 형성될 수 있다. 상세하게는, 유기고분자층(120)은, 1층 내지 3층으로부터 선택되는 어느 하나의 층으로 형성될 수 있다.
- [0073] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 다층으로 형성될 수 있는 유기고분자층(120)을 포함하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100) 중 3층으로 형성된 유기고분자층(120)을 포함하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)를 나타내고 있다.
- [0074] 도 2를 참조하면, 본 발명의 일 측에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 표면개질된 하이드록시아파타이트(110) 및 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면에 적층된 유기고분자층(120)을 포함하고, 유기

고분자층(120)은 제1 유기고분자층(121), 제2 유기고분자층(122) 및 제3 유기고분자층(123) 순으로 적층되어 형성되어 있다.

- [0075] 유기고분자층(120)이 다층으로 형성될 경우, 유기고분자층의 각 층을 서로 다른 기능을 갖는 유기고분자로 형성함으로써 서로 다른 기능을 하나의 입자로 구현할 수 있으며, 각 유기고분자의 분해속도에 따라 시간 차를 두고 각 기능이 구현될 수 있다.
- [0076] 예를 들어, 유기고분자층(120)의 외곽 층을 항생제를 포함하고 빠르게 분해되는 유기고분자로 형성하고, 안쪽 층을 성장인자를 포함하고 천천히 분해되는 유기고분자로 형성할 경우, 초기에는 항생제가 방출되고 시간이 지남에 따라 성장인자가 방출되는 기능을 구현할 수 있다.
- [0077] 본 발명의 일 실시예에 따라, 제1 유기고분자층(121), 제2 유기고분자층(122) 및 제3 유기고분자층(123)은 각각 서로 다른 항생제 또는 성장인자를 포함할 수 있다.
- [0078] 일례로, 제1 유기고분자층(121)은 예를 들어, BMP2(Bone Morphogenetic Protein 2), FGF2(Fibroblast Growth Factor 2), TGF β (Transforming Growth Factor Beta) 또는 Substance P(P 물질)와 같은 조직 재생 촉진인자를 포함하는 유기고분자층일 수 있고, 제2 유기고분자층(122)은 예를 들어, VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)와 같은 혈관 형성 촉진인자를 포함하는 유기고분자층일 수 있으며, 제3 유기고분자층(123)은 예를 들어, 클로로헥시딘(chlorohexidine), 테트라사이클린(tetracycline), 미노사이클린(minocycline), 독시사이클린(doxycycline) 및 아레스틴(arrestin)과 같은 항생제를 포함하는 유기고분자층일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0079] 본 발명의 일 측에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)에 있어서, 유기고분자층(120) 중 제3 유기고분자층(123)은 특히 항생제를 포함할 수 있다.
- [0080] 항생제를 포함하는 유기고분자층(123)이 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)의 최외각에 존재할 경우, 항생제로 인한 세균의 사멸 효과를 얻을 수 있을 것이다.
- [0081] 또한, 항생제를 포함하는 유기고분자층(123) 내측에 혈관 형성 촉진인자를 포함하는 유기고분자층(122) 또는/및 조직 재생 촉진인자를 포함하는 유기고분자층(121)이 존재할 경우, 항생제로 인한 세균 사멸 후, 혈관 형성 촉진인자 또는/및 조직 재생 촉진인자가 혈관 또는/및 조직의 형성 또는/및 재생을 촉진시킬 수 있을 것이다.
- [0082] 한편, 이를 본 발명의 일 측에 따른 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제로서 사용할 경우, 항생제를 통해 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직에 존재하는 세균을 사멸한 후, 혈관 형성 촉진인자 또는/및 조직 재생 촉진인자와 같은 성장인자를 통해 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직을 재생하거나 메워, 치주염 또는 임플란트 주위염을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있을 것이다.
- [0084] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 유효성분으로 함유하는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제의 용도를 나타낸 것이다.
- [0085] 도 3을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)가 임플란트 및 임플란트 주위 조직 사이에 메워져 임플란트 주위 조직을 재생 치료하는 것을 확인할 수 있다.
- [0086] 본 발명의 일 실시예에 따른 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)를 유효성분으로 함유한다.
- [0087] 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 표면개질된 하이드록시아파타이트(110) 및 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면에 적층된 유기고분자층(120)을 포함한다.
- [0088] 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)를 구성하는 하이드록시아파타이트는 체내 치아와 뼈에서 주로 발견되는 물질이고, 절단된 뼈를 대신하기 위한 필러나 임플란트 쪽으로의 뼈의 내성장을 촉진하기 위한 물질로 주로 사용된다.
- [0089] 이에 따라 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)를 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직에 적용한다면, 하이드록시아파타이트 자체가 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직에서 골 형성 능력을 가질 수 있을 것이다.
- [0090] 한편, 유기고분자층(120)은 항생제 또는 성장인자를 포함할 수 있다. 이에 따라 유기고분자층(120)에 포함될 수 있는 항생제 또는 성장인자에 의해 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직에 존재하는 세균이 사멸된 후, 치주

조직 또는 임플란트 주위 조직이 재생되거나 메워질 수 있어, 치주염 또는 임플란트 주위염을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있을 것이다.

- [0091] 상세하게는, 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제의 유효성분으로 함유되어, 치주염 또는 임플란트 주위염을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다.
- [0092] 또한, 본 발명의 일 실시예에 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 그 크기가 마이크로 수준이므로, 골 결손 부위가 작고 협소하며 모양이 불규칙하더라도 골 결손 부위를 완벽하게 메울 수 있다.
- [0093] 또한, 본 발명의 일 실시예에 유-무기 하이브리드 마이크로 입자(100)는 마이크로 크기의 하이드록시아파타이트(110)의 표면에 항생제 또는 성장인자와 같은 생체 활성인자를 포함하는 유기고분자층(120)을 적층함으로써 생체 활성인자가 작용할 수 있는 넓은 표면적을 확보할 수 있다.
- [0095] 이상에서는 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자에 대하여 구조적인 측면으로 설명했던, 이하에서는 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 화학식을 통해 보다 상세하게 설명하기로 한다.
- [0096] 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함한다.
- [0097] <화학식 1>
- [0098] A-X-YZ
- [0099] 화학식 1 및 도 1a를 참조하면, 상기 화학식 1에서 A-X는 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)를 의미하고, YZ는 표면개질된 하이드록시아파타이트(110)의 표면에 적층되고 항생제 또는 성장인자를 포함하는 유기고분자층(120)을 의미한다. 이하에서 상기 화학식 1에 대하여 보다 상세하게 설명하기로 한다.
- [0100] 상기 화학식 1에서 A-X는 하이드록시아파타이트-표면개질을 위한 연결화합물을 의미한다.
- [0101] 상기 화학식 1에 있어서, A는 하이드록시아파타이트(hydroxylapatite)이다.
- [0102] 상기 화학식 1에 있어서, X는 하이드록시아파타이트(A)의 표면개질을 위한 연결화합물로서, BC로 표시되는 화합물일 수 있다.
- [0103] 상기 B는 하이드록시아파타이트(A)와 결합하는 부분으로서, 트리메톡시(trimethoxy), 트리에톡시(triethoxy) 또는 할로젠(halogen)일 수 있고, 상기 C는 하이드록시아파타이트(A)와 결합하는 부분의 반대 부분으로서, 알데하이드(aldehyde), 이소시아네이트(isocyanate), 에폭시(epoxy) 또는 글리시독시(glycidoxyl)일 수 있다.
- [0104] 화학식 1에서 YZ는 Y 및 Z를 포함하는 화합물로서, 표면개질된 하이드록시아파타이트의 표면에 적층되고 항생제 또는 성장인자를 포함하는 유기고분자층을 의미한다.
- [0105] 상기 화학식 1에 있어서, Y는 레이어 바이 레이어(layer-by-layer) 방식으로 하이드록시아파타이트(A)의 표면에 적층되는 유기고분자로서, 콜라겐(Collagen), 히알루론산(Hyaluronic acid), 콘드로이틴황산(Chondroitin sulfate), 알지네이트(Alginate), 키토산(Chitosan), 폴리-L-라이신(Poly-L-Lysine), RGD 펩타이드(RGD peptide), 블록 코폴리머 미셀(Block copolymer micelle) 또는 그래핀(Graphene)일 수 있다.
- [0106] 상기 화학식 1에 있어서, Z는 D 또는 E일 수 있다.
- [0107] 상기 D는 항생제로서, 클로로헥시딘(chlorohexidine), 테트라사이클린(tetracycline), 미노사이클린(minocycline), 독시사이클린(doxycycline) 또는 아레스틴(arrestin)일 수 있다.
- [0108] 상기 E는 골분화 또는 재생 관련 성장인자로서, BMP2(Bone Morphogenetic Protein 2), FGF2(Fibroblast Growth Factor 2), VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor), TGF β (Transforming Growth Factor Beta) 및 Substance P(P 물질)일 수 있다.
- [0109] 한편, 본 발명의 실시예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 파우더(powder) 형태일 수 있다. 일례로, 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 예를 들어, 10 μ m 내지 500 μ m 범위를 가지는 마이크로 수준의 크기를 가지는 파우더일 수 있다.

- [0110] 본 발명의 실시예에 따른 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 유효성분으로 함유한다.
- [0111] 상세하게는, 본 발명의 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 치주 조직 또는 임플란트 주위 조직의 재생 치료제의 유효성분으로 함유되어, 치주염 또는 임플란트 주위염을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다.
- [0113] 이하, 본 발명의 실시예 및 비교예를 기재한다. 하기 실시예는 본 발명의 일 실시예일뿐 본 발명이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0115] 실시예: 유-무기 하이브리드 마이크로 입자의 제조
- [0116] 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite) 결정 표면에 자가조립(self-assembly)을 통해 겔(gel) 형성이 가능한 콜라겐(collagen) 분자가 공유결합을 통해 부착되어 있으면서 콜라겐 분자들 사이에 자가조립을 일으킴으로써 펠렛(pellet)의 형성이 가능한 마이크로 스케일의 유-무기 하이브리드 입자를 형성할 수 있을 것으로 예측하였다.
- [0117] 이러한 유-무기 하이브리드 마이크로 입자가 실제로 자가조립을 통해 겔을 형성하고 형태를 유지할 수 있는지의 여부를 확인하기 위하여 다음과 같은 방법으로 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 형성하였다.
- [0118] 무기물인 하이드록시아파타이트의 마이크로 결정의 표면에 알데히드가 존재하도록 공유결합을 도입하여 표면 개질을 하고, 이렇게 표면개질된 하이드록시아파타이트의 마이크로 결정과 타입 I 콜라겐(type I collagen)을 증류수, 식염수 또는 PBS(Phosphate Buffered Saline) 수용액 내에서 50:1 또는 100:1의 비율로 혼합한 후 실온에서 30분 간 반응을 진행시켜 타입 I 콜라겐 분자가 표면개질된 하이드록시아파타이트 마이크로 결정의 표면에 알데히드를 통해 접착되도록 하였다.
- [0119] 콜라겐 분자가 접착된 하이드록시아파타이트를 증류수, 식염수 또는 PBS 수용액에 분산시키고 용액 내에서 가라앉도록 둔 뒤 상층액을 버리는 과정을 반복하여 세척하였다.
- [0120] 이러한 반응을 통해 표면이 유기고분자 기질로 코팅이 된 하이드록시아파타이트 마이크로 결정을 유-무기 하이브리드 마이크로 입자라고 칭하고, 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 낮은 농도로 수용액에 분산시켜 냉장 보관하였다.
- [0122] 유-무기 하이브리드 마이크로 입자의 자가조립 특성을 확인하기 위해, 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 형성하고자 하는 형태의 용기에 넣고 원심분리하여 밀착된 상태로 실온 내지 37℃의 온도에서 10 시간 이상 둔 뒤 형성된 펠렛이 흩어지지 않도록 스패츨라(spatula)로 꺼내어 35mm 지름의 플라스틱 접시에 담고 PBS를 채웠다.
- [0123] 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 제조하는 과정에서 콜라겐(유기)과 표면개질된 하이드록시아파타이트(무기) 간의 반응 비율 1:50 또는 1:100으로 형성한 뒤 각각 자가조립 되도록 반응시킨 샘플의 자가조립 정도를 확인하기 위하여, 두 가지 샘플을 담은 플라스틱 접시를 각각 10회씩 셰이킹(shaking)하여 펠렛이 흩어진 정도를 평가하였다(도 4 참조).
- [0125] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자의 펠렛 형성능을 확인한 결과를 나타낸 것이다.
- [0126] 도 4를 참조하면, 1:50의 비율로 형성된 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 안정적인 자가조립을 나타낸 반면, 1:100의 비율로 형성된 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 펠렛의 흩어짐이 보다 심하게 나타났고, 이를 통해 1:100의 비율의 경우, 유-무기 하이브리드 마이크로 입자의 자가조립에 작용하는 콜라겐 분자가 상대적으로 부족하여 펠렛의 형태를 유지하는 힘이 약한 것을 확인할 수 있었다.
- [0127] 유-무기 하이브리드 마이크로 입자는 하이드록시아파타이트 결정의 표면에 콜라겐 분자가 공유결합을 통해 부착되어 있으면서 콜라겐 분자들 사이에 일어나는 자가조립을 일으킴으로써 펠렛의 형성이 가능하였다.
- [0128] 이러한 자가조립에 의한 유-무기 하이브리드 마이크로 입자의 펠렛 형성은 이식 후 결손부의 형태에 따른 특이

적인 3차원적 형태형성 과정 없이도 결손부의 형태를 온전하게 채울 수 있으며, 결손부 안에서 자가조립된 3차원적 형태로 안정적으로 존재할 수 있다.

[0129] 이러한 3차원적 형태의 펠렛은 입자의 마이크로 수준의 크기와 유-무기 하이브리드 재료가 가지는 특성 때문에 조직 리모델링(remodeling) 과정에서 세포의 이동과 조직 재형성을 억제하지 않으므로, 보다 바람직한 조직형성을 유도할 수 있다.

[0131] 한편, 콜라겐 분자와 하이드록시아파타이트가 결합되지 않은 형태로 혼합되는 경우에 펠렛이 형성될 수 있는지의 여부를 확인하기 위하여, 표면개질이 되지 않은 하이드록시아파타이트 결정을 이용하여 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 형성하는 동일한 비율(1:50, 1:100)로 콜라겐 분자와 혼합하고 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자와 동일한 방법으로 펠렛의 형성을 유도하였다(도 5 참조).

[0133] 도 5는 비교예로서, 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자와 동일한 비율로 콜라겐과 일반 하이드록시아파타이트(표면개질이 되지 않은 하이드록시아파타이트)를 혼합하여 형성한 하이브리드 재료의 펠렛 형태 유지 여부를 확인한 것이다.

[0134] 도 5를 참조하면, 표면개질이 되지 않은 일반 하이드록시아파타이트를 이용할 경우, 콜라겐과 일반 하이드록시아파타이트의 혼합물은 유-무기 하이브리드 마이크로 입자를 형성하지 않고 단순한 혼합을 통해 형성됨으로써, 콜라겐의 비율이 비교적 높은 1:50의 비율로 혼합된 경우에서도 펠렛의 흠어짐이 나타났으며, 본 발명의 일 실시예에 따른 유-무기 하이브리드 마이크로 입자와 대조적으로 10회 셰이킹(shaking) 이후 펠렛의 형태가 유지되지 않았다.

[0135] 또한, 1:100의 비율로 혼합된 혼합물은 펠렛의 형태를 형성하지 못하고 입자들이 분산되는 형태를 보였으며, 10회 셰이킹(shaking) 이후에는 입자들이 완전히 분리되어 수용액 내에 고르게 퍼진 형태를 나타내었다.

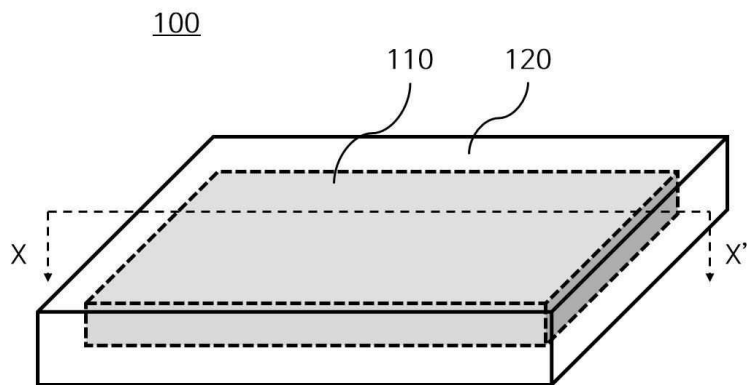
[0137] 이상과 같이 본 발명은 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 그러므로, 본 발명의 범위는 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니 되며, 후술하는 특허청구범위뿐 아니라 이 특허청구범위와 균등한 것들에 의해 정해져야 한다.

부호의 설명

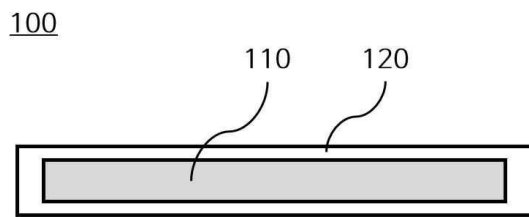
[0139] 100: 유-무기 하이브리드 마이크로 입자
110: 표면개질된 하이드록시아파타이트
120: 유기고분자층
121: 제1 유기고분자층
122: 제2 유기고분자층
123: 제3 유기고분자층

도면

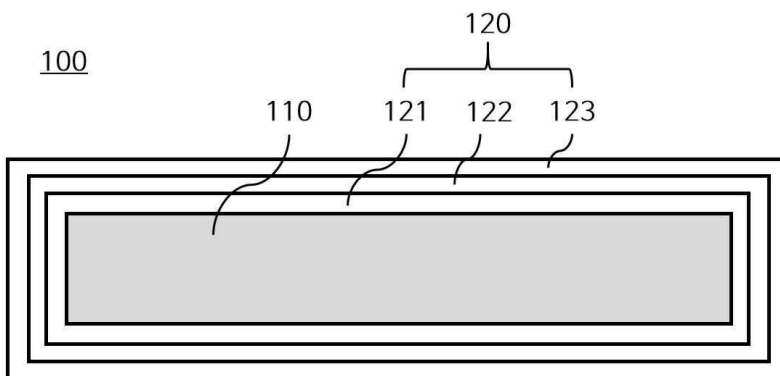
도면1a



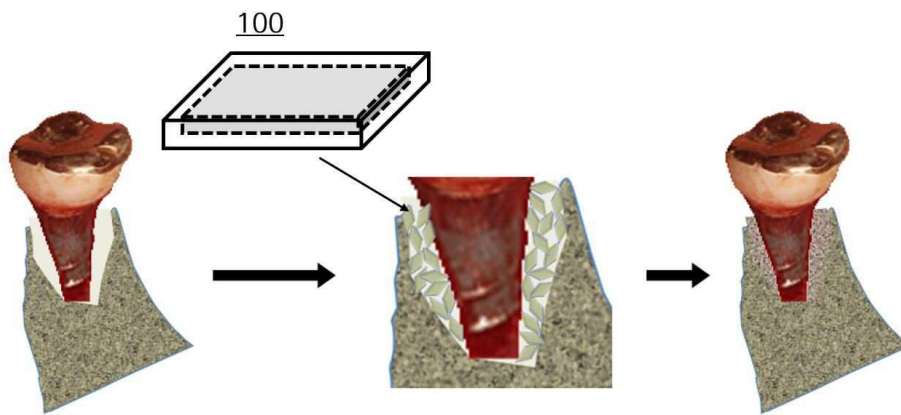
도면1b



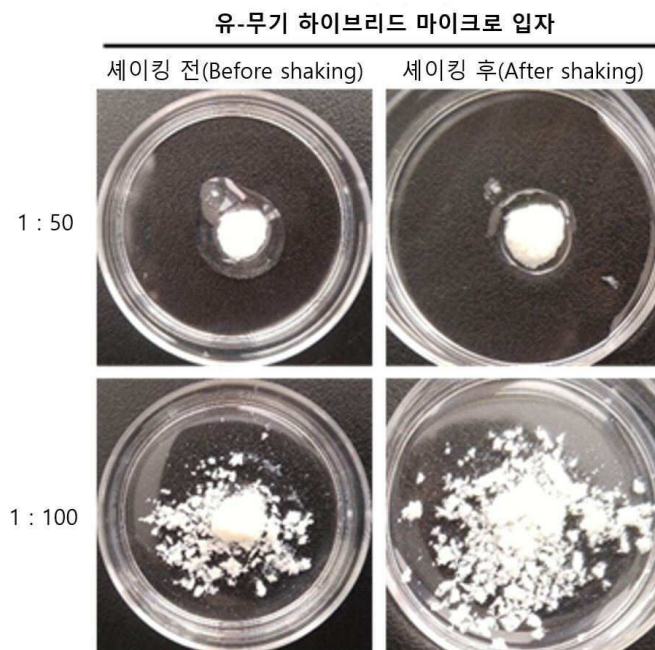
도면2



도면3



도면4



도면5

