



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0099090
(43) 공개일자 2020년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 41/00 (2020.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61K 36/05 (2006.01) A61K 8/9722 (2017.01)
A61P 1/02 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01) A61Q 17/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 41/0004 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2020-0015358

(22) 출원일자 2020년02월10일

심사청구일자 2020년02월10일

(30) 우선권주장

1020190016891 2019년02월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

강시목

서울특별시 성동구 행당로 79, 107동 206호

정은하

경기도 수원시 권선구 덕영대로1323번길 26-7, 231동 1106호(권선동, 우남아파트)

김백일

서울특별시 서초구 나루터로4길 28, 309동 502호

(74) 대리인

이재영

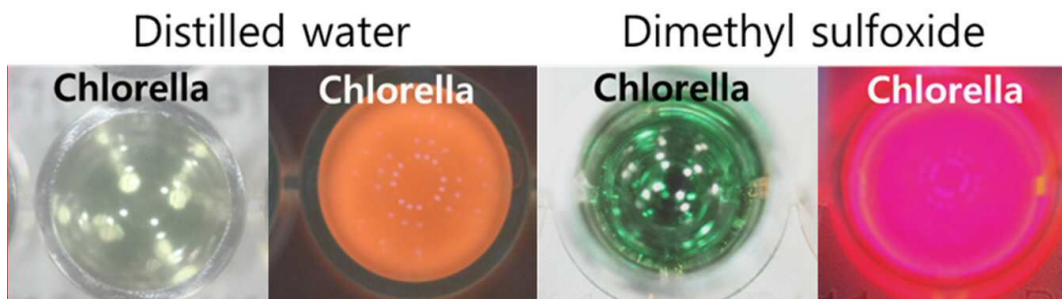
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 광에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 항균용 조성물

(57) 요약

본 발명은 광에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 항균용 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 천연 추출물은 광이 조사되는 경우 형광 활성이 유도됨으로써, 광이 조사되지 않은 천연 추출물과 비교하여 현저하게 높은 항균 활성을 갖게 되는 바, 감염으로 인해 발생될 수 있는 다양한 질환의 항균 용도로 매우 적합하게 사용될 수 있다. 나아가, 본 발명에 따른 조성물은 일반적인 항균효과 뿐만 아니라, 일반적인 항균제에 의해 제거할 수 없는 바이오 필름을 효과적으로 제거할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 36/05 (2013.01)
A61K 8/9722 (2017.08)
A61P 1/02 (2018.01)
A61P 31/04 (2018.01)
A61Q 11/00 (2013.01)
A61Q 17/005 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2250/202 (2013.01)
A61K 2800/81 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2018R1C1B3002848
부처명	과학기술정보통신부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	신진연구자지원사업
연구과제명	구강건강 유지를 위한 천연물질 기반 구내용 광역학 치료법 개발
기 여 율	1/1
주관기관	연세대학교
연구기간	2018.03.01 ~ 2019.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

광 조사에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 항균용 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 광은 350nm 내지 500nm 범위의 파장인 것인, 항균용 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 과산화수소 수용액을 더 포함하는 것인, 항균용 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 스트렙토코커스(*Streptococcus*) 속 균, 락토바실러스 (*Lactobacillus*) 속 균, 엔테로코커스 (*Enterococcus*) 속 균, 푸소박테리움(*Fusobacterium*) 속 균, 포피로모나스(*Porphyromonas*) 속 균, 베일로넬라 (*Veillonella*) 속 균, 악티노마이세스(*Actinomyces*) 속 균, 스타피로코커스(*Staphylococcus*) 속 균 및 슈도모나스(*Pseudomonas*) 속 균으로 이루어진 균으로부터 선택되는 적어도 하나의 균에 대한 항균 활성을 갖는 것인, 항균용 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 스트렙토코커스 속 균은 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 스트렙토코커스 상귀스(*Streptococcus sanguis*), 스트렙토코커스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 및 스트렙토코커스 살리바리우스 종 써모필스(*Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*)로 이루어진 균으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인, 항균용 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 추출물은 초임계 유체 추출 방법, 용매 추출 방법, 초고압 추출 방법으로 구성된 균으로부터 선택되는 적어도 하나의 방법으로 추출된 것인, 항균용 조성물.

청구항 7

광 조사에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 항균용 식품 조성물.

청구항 8

광 조사에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 항균용 화장품 조성물.

청구항 9

광 조사에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 구강 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 조성물은 과산화수소 수용액을 더 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 11

제 9항에 있어서,

상기 구강 질환은 치아우식증, 치주질환 및 방선균증으로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인, 약학 조성물.

청구항 12

제 9항에 있어서,

상기 구강 질환은 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 락토바실러스 가세리(*Lactobacillus gasseri*), 엔테로코커스 패시움(*Enterococcus faecium*), 푸소박테리움 뉴클레아툼(*Fusobacterium nucleatum*), 포피로모나스 진지발라스(*Porphyromonas gingivalis*), 베일로넬라 파르블라균(*Veillonella Parvula*) 및 악티노마이세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*)로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나에 의해 유발된 것인, 약학 조성물.

청구항 13

제 9항에 있어서,

상기 광은 350nm 내지 500nm 범위의 파장인 것인, 약학 조성물.

청구항 14

광 조사에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 구강 위생용 조성물.

청구항 15

제 14항에 있어서,

상기 광은 350nm 내지 500nm 범위의 파장인 것인, 구강 위생용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 광에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 항균용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인체 내 서식하는 미생물은 약 100조개이며, 이는 서식지에 따라 그 종류와 분포가 매우 다양하다. 이와 같이 인체 내 서식하는 미생물 중에서 미생물이 2번째로 많은 분포로 존재하는 부위는 구강과 혀에 해당한다. 구강 내 미생물들은 유기적으로 상호작용하여 바이오 필름(Biofilm)을 형성하며, 인체와 지속적으로 교류한다. 특히 구강 내에 존재하는 생체막의 일종인 치태(Plaque)는 구강 건강을 위해 필수적이기도 하지만 동시에 병원체를 포함하고 있어 질병을 유발할 잠재성 또한 존재한다. 실제 구강에서 발견되는 여러 질병 중 치아우식증, 치주질환, 치수염, 칸디다증, 방선균증 등 많은 경우는 구강 내 바이러스, 세균 및 진균 등과 같은 미생물에 기인하는 것으로 알려져 있다.

[0003] 일반적으로 치아우식증을 예방하기 위해서는 설탕으로 대표되는 대사성 탄수화물의 섭취를 제한하고 구강의 위생 상태를 청결하게 유지하는 것이 중요하다. 특히 구강 위생 상태를 청결하게 유지하기 위한 방법으로는 기계적으로 칫솔질을 하여 음식물의 잔해와 치아 표면에 부착된 바이오 필름을 효과적으로 제거하거나 항균제재를 이용하여 미생물의 활성을 낮추는 방법이 있다. 그러나 이들 방법 중 칫솔질은 구강 점막에 기계적 충격을 가하여 손상을 입히게 되기도 하고 항균물질의 오남용 또는 자연발생적으로 존재하는 항생제 내성 균주를 조절하기에는 한계가 있다.

[0004] 이와 같은 한계점을 극복하기 위하여 최근 의학 분야에서는 광역학 진단(Photodynamic diagnosis, PDD) 및 광역

학 치료(Photodynamic therapy, PDT) 기술이 활발히 이용되고 있다. 그러나, 종래의 방법에 사용되는 광은 500 nm 이상의 장파장을 사용하고 있어, 깊이 침투가 가능하나 그 에너지가 매우 약하기 때문에 실제 임상적인 항균력이 저감된다는 문제점이 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0005] 본 발명의 일 목적은 광 조사에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 항균용 조성물; 식품 조성물; 화장료 조성물; 및 구강 위생용 조성물을 제공하는 것이다.
- [0006] 본 발명의 다른 목적은 광 조사에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함하는 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0007] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명의 일 구현 예에서는 항균용 조성물; 항균용 식품 조성물; 항균용 화장료 조성물; 및 구강 위생용 조성물을 제공한다.
- [0009] 본 발명의 상기 항균용 조성물은 광 조사에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물을 유효성분으로 포함한다.
- [0010] 본 발명의 상기 조성물은 과산화수소 수용액을 더 포함할 수 있다.
- [0011] 본 발명의 상기 과산화수소 수용액은 2 내지 5 wt%일 수 있고, 예를 들면, 3 wt%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 상기 과산화수소 수용액의 wt%가 2 미만 및 5 wt% 초과인 경우에는 구강내 균주를 효과적으로 사멸시킬 수 없다.
- [0012] 본 발명의 상기 광 조사는 추출물의 형광을 활성화시키고, 나아가 항균 활성을 현저하게 증가시키기 위한 것으로서, 350 nm 내지 500 nm, 바람직하게는 375 nm 내지 430 nm, 범위의 파장이 조사되는 것일 수 있고, 보다 바람직하게는 405 nm 파장이 조사되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 광 조사를 위한 파장의 범위가 350 nm 미만인 경우에는 광의 에너지에 의해 클로렐라 추출물에 포함되어 있는 유효성분이 파괴 또는 변형되어 그 기능이 상실될 가능성이 있을 수 있고, 500 nm 초과인 경우에는 클로렐라 추출물을 활성화시키기 위한 충분한 에너지가 전달되지 않을 수 있다. 본 발명의 목적상 이와 같이 클로렐라 추출물에 광을 조사하여 형광 활성을 유도하는 경우에는, 광이 조사되지 않은 클로렐라 추출물에 비하여 약리 작용 효과, 특히 항균력이 현저하게 상승된 효과가 발휘될 수 있다.
- [0013] 본 발명의 상기 클로렐라는 단세포 식물인 녹조류로서, 분류학상 클로로파이세아(*Chlorophyceae*)강, 클로로코쿰(*Chlorococcum*)목, 클로렐라 속에 속한다. 상기 클로렐라는 보통 연못이나 호수와 같은 담수에서 생육하며, 직경 2 μm 내지 10 μm 의 구형 단세포 조류에 해당한다. 생식은 무성생식으로 증식하고 물, 공기, 질소와 인산 등의 식물 성장요소가 있으면 빛과 이산화탄소를 이용한 독립 영양적 성장 증식을 한다. 상기 클로렐라는 필수 아미노산 조성이 좋은 고 단백질 식품으로 총 아미노산 함량은 쇠고기에 비하여 월등히 높으며 단백질, 지질,식이섬유, 비타민류와 무기질에 관하여 다른 식품과 비교할 수 없을 만큼 영양학적으로도 균형적인 식품에 해당한다. 본 발명의 목적상 상기 클로렐라 추출물에 광이 조사되는 경우, 이에 의해 클로렐라 추출물이 활성화되어 기존의 클로렐라 추출물에서 발휘되는 약리 작용 효과에 비하여 현저하게 상승된 항균력을 나타낼 수 있다.
- [0014] 본 발명의 상기 추출물은 초임계 유체 추출 방법, 용매 추출 방법, 초고압 추출 방법, 열수 추출, 열 추출, 냉침 추출, 환류 냉각 추출 및 초음파 추출로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 방법으로 추출된 것일 수 있고, 바람직하게는 용매 추출 방법을 통해 추출된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0015] 본 발명의 조성물에 유효성분으로 포함되는 클로렐라 추출물을 용매 추출 방법을 이용하여 수득하는 경우, 다양한 추출 용매가 이용될 수 있다.
- [0016] 본 발명의 상기 추출 용매는 극성 용매 또는 비극성 용매를 이용할 수 있다. 본 발명에서 상기 극성 용매로는 (i) 물, (ii) 알코올(예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 노말-프로판올, 이소-프로판올, 노말-부탄올, 1-펜탄올, 2-부톡시에탄올 또는 에틸렌글리콜 등), (iii) 아세트산, (iv) DMF(dimethyl-formamide) 및

(v) DMSO(dimethyl sulfoxide)로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 상기 비극성 용매로는 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 아세토나이트릴, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 플루오로알칸, 펜탄, 헥산, 2,2,4-트리메틸펜탄, 데칸, 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 디이소부틸렌, 1-펜텐, 1-클로로부탄, 1-클로로펜탄, o-자일렌, 디이소프로필 에테르, 2-클로로프로판, 톨루엔, 1-클로로프로판, 클로로벤젠, 벤젠, 디에틸 에테르, 디에틸 설파이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 어닐린, 디에틸아민, 에테르, 사염화탄소 및 THF(Tetrahydrofuran)로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0017] 본 발명의 일 구체예에서 상기 클로렐라 추출물은 용매 추출 방법에 의해 추출된 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 클로렐라 추출물은 클로렐라 파우더를 충분한 DMSO(dimethyl sulfoxide)에 녹인 뒤, 1시간 동안 추출하고, 원심분리기를 이용하여 분획화를 한 뒤 여과하는 과정을 통해 얻을 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0018] 본 발명의 상기 추출물은 당업계에서 조추출물(Crude extract)로 통용되는 의미를 갖지만, 광의적으로 추출물을 추가적으로 분획하는 과정을 통해 분획된 분획물도 포함될 수 있다. 본 발명의 목적상 상기 클로렐라 추출물을 상기한 방법 등에 의해 추출한 조추출물 뿐만 아니라, 이와 같은 조추출물에 정제과정을 추가적으로 적용하여 얻은 분획물도 포함될 수 있다.

[0019] 본 발명의 상기 정제과정은 분자량 컷-오프 값을 갖는 한외 여과막을 통과시켜 얻은 분획, 다양한 크로마토그래피(크기, 전하, 소수성 또는 친화성에 따른 분리를 위해 제작된 것)에 의한 분리 등, 추출단계 이후에 추가적으로 실시될 수 있는 다양한 정제방법이 포함될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0020] 본 발명의 상기 조성물은 인체에 존재하는 균, 예를 들면 구강 또는 혀에 존재하는 다양한 균에 대한 항균 활성을 가질 수 있고, 구체적으로, 스트렙토코커스(*Streptococcus*) 속 균, 락토바실러스(*Lactobacillus*) 속 균, 엔테로코커스(*Enterococcus*) 속 균, 푸소박테리움(*Fusobacterium*) 속 균, 포피로모나스(*Porphyromonas*) 속 균, 베일로넬라(*Veillonella*) 속 균, 악티노마이세스(*Actinomyces*) 속 균, 스타피로코커스(*Staphylococcus*) 속 균 및 슈도모나스(*Pseudomonas*) 속 균으로 이루어진 균으로부터 선택되는 적어도 하나의 균에 대한 항균 활성을 가질 수 있으며, 바람직하게는 스트렙토코커스 속 균에 대한 항균 활성을 가질 수 있다.

[0021] 본 발명의 상기 스트렙토코커스 속 균은 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 스트렙토코커스 상귀스(*Streptococcus sanguis*), 스트렙토코커스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 및 스트렙토코커스 살리바리우스 종 써모필스(*Streptococcus salivarius* subsp. *thermophiles*)로 이루어진 균으로부터 선택되는 적어도 하나인 것일 수 있고, 예를 들면, 스트렙토코커스 뮤탄스 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0022] 본 발명의 상기 항균용 조성물은 식품 조성물, 화장품 조성물 또는 구강 위생용 조성물로 사용될 수 있다.

[0023] 본 발명의 상기 식품 조성물은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 과자, 떡, 빵 등의 형태로 제조될 수 있다.

[0024] 본 발명의 상기 유효성분이 식품 조성물에 포함될 때 그 양은 전체 중량의 0.1 내지 50%의 비율로 첨가할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 본 발명의 상기 식품 조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품 조성물을 포함하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며, 통상의 음료와 같이 다양한 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 구체적으로, 천연 탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등일 수 있다.

[0026] 본 발명의 상기 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등이 더 포함될 수 있다.

[0027] 본 발명의 상기 식품 조성물에 포함되는 성분들은 독립적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 상기 첨가제의 비율은 본 발명의 핵심적인 요소에 해당하지 아니하지만, 본 발명의 식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 50 중량부의 범위에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0028] 본 발명의 상기 화장품 조성물은 화장수, 영양로션, 영양 에센스, 마사지 크림, 미용 목욕물첨가제, 바디로션, 바디밀크, 베스오일, 베이비오일, 베이비파우더, 샴푸겔, 샴푸크림, 선스크린로션, 선스크린크림, 선텐크림, 스

킨로션, 스킨크림, 자외선차단용 화장품, 클렌징 밀크, 탈모제화장용, 페이스 및 바디로션, 페이스 및 바디크림, 피부미백크림, 핸드로션, 헤어로션, 화장용 크림, 자스민 오일, 목욕비누, 물비누, 미용비누, 샴푸, 손세정제(핸드 클리너), 약용비누(비의료용), 크림비누, 페이스 워시, 전신 세정제, 두피 세정제, 헤어린스, 화장비누, 치아 미백용 겔, 치약 등의 형태로 제조될 수 있다. 이를 위해 본 발명의 조성물은 화장료 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 용매나, 적절한 담체, 부형제 또는 희석제가 더 포함될 수 있다.

[0029] 본 발명의 상기 화장료 조성물 내에 더 추가될 수 있는 용매의 종류는 특별히 제한되지 않으나, 예를 들어, 물, 식염수, DMSO 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다. 또한, 담체, 부형제 또는 희석제로는 정제수, 오일, 왁스, 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에스테르, 계면활성제, 흡습제(Humectant), 증점제, 향산화제, 점도 안정화제, 킬레이팅제, 완충제, 저급 알콜 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 필요에 따라 미백제, 보습제, 비타민, 자외선 차단제, 향수, 염료, 향생제, 항박테리아제, 항진균제가 포함될 수 있다.

[0030] 본 발명의 상기 오일로서는 수소화 식물성유, 피마자유, 면실유, 올리브유, 야자인유, 호호바유, 아보카도유가 이용될 수 있으며, 왁스로는 밀랍, 경랍, 카르나우바, 칸델릴라, 몬탄, 세레신, 액체 파라핀, 라놀린이 이용될 수 있다.

[0031] 본 발명의 상기 지방산으로는 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산이 이용될 수 있고, 지방산 알콜로는 세틸 알콜, 옥틸 도데칸올, 올레일 알콜, 판텐올, 라놀린 알콜, 스테아릴 알콜, 헥사데칸올이 이용될 수 있으며 지방산 에스테르로는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트가 이용될 수 있다. 상기 계면 활성제로는 당업계에 알려진 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제 및 비 이온성 계면활성제가 사용 가능하며 가능한 한 천연물 유래의 계면활성제가 바람직할 수 있다. 그 외에도 화장품 분야에서 널리 알려진 흡습제, 증점제, 향산화제 등이 포함될 수 있으며, 이들의 종류와 양은 당업계에 공지된 바에 따른다.

[0032] 본 발명의 상기 구강 위생용 조성물은 본 발명의 구강 위생용 조성물은 구강의 위생을 위하여 사용할 수 있는 모든 종류 및 제형을 포함한다. 상기 구강 위생용 조성물의 비제한적인 예로는, 치약, 구강 세정제, 구강용 스프레이, 구강용 연고제, 검 등을 들 수 있다.

[0033] 본 발명의 상기 구강 위생용 조성물이 치약류인 경우, 유효성분으로 갈화 추출물을 포함하는 것 외에, 연마제, 점결제, 보습제, 발포제, 감미료, 미백제 또는 향미제를 추가로 포함될 수 있다. 상기 연마제로는 수산화알루미늄, 무수규산, 규산알루미늄, 제2 인산칼슘 2 수산화물 및 무수물, 제3 인산칼슘, 탄산칼슘, 피로인산칼슘, 불용성 메타인산나트륨, 제3 인산마그네슘, 탄산마그네슘, 황산칼슘, 폴리메타아크릴산메틸 등이 단독 또는 복합적으로 사용될 수 있다. 상기 연마제의 함량은 전체 조성물을 기준으로 통상 20 중량% 내지 90중량%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 구강 위생용 조성물에는 제조시에 보습제로 솔비톨, 글리세린, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리에테르 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 등이 추가로 포함될 수 있다.

[0034] 본 발명의 상기 구강 위생용 조성물에는 향료 또는 감미제 등을 추가로 포함할 수 있다. 상기 감미제는 수크로즈, 락토오즈, 말토오즈, 솔비톨, 크실리톨, 나트륨시클라메이트, 글리세린, 사카린나트륨, 스테비오사이드, 아스파탐 등일 수 있고, 상기 향료는 페퍼민트, 멘톨, 아네톨, 오이게놀, 리모넨, 시트로네놀, 알파터피네올, 살리실메틸, 시네올, 리나롤, 에틸리나롤, 바닐린, 티몰, 스피아민트유, 세지유, 로즈마리유, 계피유 등일 수 있으며, 상기 감미제 또는 향료는 단독으로 또는 복합적으로 사용될 수 있다.

[0035] 본 발명의 상기 구강 위생용 조성물에는 발포성분으로 사용되는 계면활성제나 추가 효능성분이 단독으로 또는 복합적으로 포함될 수 있다. 상기 발포성분으로 사용되는 계면활성제는 음이온 계면활성제, 비이온 계면활성제 및 양이온 계면활성제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있다.

[0036] 본 발명의 상기 구강 위생용 조성물이 치약인 경우에는, 유효성분으로 본 발명에 따른 상기 추출물을 포함하는 것을 제외하고는 통상적인 치약 제조방법으로 제조될 수 있으며, 본 발명의 상기 구강 위생용 조성물이 양치 용액인 경우에는 통상적인 용액제에 본 발명에 따른 상기 추출물을 혼합하고 양치용액으로 제형화하여 제조될 수 있으며, 하루 2회 내지 10회 구강을 세척함으로써 구강 질환을 예방 또는 치료할 수 있다.

[0037] 본 발명의 상기 구강 위생용 조성물이 치약크림인 경우에는, 물과 보습제를 포함하는 액체, 겔화제 또는 수불용성 광택제, 감미료, 향료 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0038] 본 발명의 구강 위생용 조성물이 구강 세척제(세정제)인 경우에는, 치약 담체, 보다 상세하게는 비독성 알콜을 추가로 포함할 수 있다.

[0039] 본 발명의 구강 위생용 조성물은 상기 갈화 추출물 이외에, 그 제형 및 사용 목적에 따라 통상적으로 성분들로

서, 습윤제, 연마제, 약효제, 감미제, pH조정제, 방부제, 결합제, 향료, 기포제 등이 더 포함될 수 있다.

- [0040] 본 발명의 상기 습윤제는 농글리세린, 글리세린, 소르비톨수용액, 비결정성 소르비톨수용액, 폴리에틸렌글리콜류 및 프로필렌글리콜로 이루어진 군중에서 단독 또는 혼합하여 사용될 수 있으며, 그 사용량은 구강용 조성물 전체 중량 대비 1 내지 70중량% 포함될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 상기 연마제는 침강실리카, 실리카겔, 지르코늄실리케이트, 인산일수소칼슘, 무수인산일수소칼슘, 합수알루미나, 경질탄산칼슘, 중질탄산칼슘, 칼슘피로인산염, 불용성메타인산염 및 알루미늄실리케이트로 이루어진 군중에서 선택된 1종 등이 사용될 수 있다. 이러한 연마제의 사용량은 일반적으로 구강용 조성물 총 중량 대비 1 내지 60 중량%이다. 또한 소량 사용되는 첨가제로는 통상 사용되는 성분들로서 감미제, pH 조정제, 방부제, 착색제, 결합제가 포함될 수 있다.
- [0042] 본 발명의 상기 약효제는 불화나트륨, 일불소인산나트륨, 불화나트륨, 불화주석, 클로로헥시딘, 알란토인 클로로히드록시알루미네이트, 아미노카프론산, 염화아연, 염산피리독신, 초산토코페롤, 효소류 등을 단독 또는 2종 이상 혼합하여 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 감미제는 사카린, 자일리톨, 에리스리톨, 아스파탐 등을 사용할 수 있으며, 이러한 감미제의 사용량은 일반적으로 구강용 조성물 총 중량 대비 0.05 내지 2 중량%이다. 또한, 본 발명의 pH 조정제는 인산나트륨, 인산이나트륨, 구연산, 트리메탄올아민 등이 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 상기 방부제는 안식향산, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 안식향산나트륨 등을 사용할 수 있다. 향료로는 페퍼민트 오일, 스피아민트 오일, 멘톨 등을 혼합하여 사용될 수도 있으며, 기타 첨가제로서 텍스타라나제 등의 효소류가 사용될 수도 있다. 또한, 본 발명의 상기 결합제는 카라기난, 잔탄검, 카르복시 메틸 셀룰로오스 나트륨, 카르복시 비닐 폴리머, 알긴산 나트륨, 라포나이트 등을 단독으로 사용하거나 2종 이상 혼합하여 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 상기 기포제로는 음이온성 계면활성제인 라우릴황산나트륨, 비이온성 계면활성제인 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌의 공중합체(폴록사머), 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 폴리옥시에틸렌솔비탄 지방산 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [0044] 본 발명의 다른 구현 예에서는 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0045] 본 발명의 상기 약학 조성물은 본 발명의 상기 항균용 조성물에 기재된 광 조사에 의해 활성화되는 클로렐라 추출물이 유효성분으로 포함된다.
- [0046] 본 발명의 상기 약학 조성물은 과산화수소 수용액을 더 포함할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 상기 과산화수소 수용액은 2 내지 5 wt%일 수 있고, 예를 들면, 3 wt%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 상기 과산화수소 수용액의 wt%가 2 미만 및 5 wt% 초과인 경우에는 구강내 균주를 효과적으로 사멸시킬 수 없다.
- [0048] 본 발명의 약학 조성물에서, 광 조사, 클로렐라 및 추출 방법 등과 같은 내용은 항균용 조성물에 기재된 바와 동일하여, 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 이를 생략한다.
- [0049] 본 발명의 상기 구강 질환은 치아우식증, 치주질환, 및 방선균증으로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0050] 본 발명의 상기 구강 질환은 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 락토바실러스 가세리(*Lactobacillus gasseri*), 엔테로코커스 패시움(*Enterococcus faecium*), 푸소박테리움 뉴클레아툼(*Fusobacterium nucleatum*), 포피로모나스 진지발라스(*Porphyromonas gingivalis*), 베일로넬라 파르볼라균(*Veillonella Parvula*) 및 악티노마이세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*)로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 균에 의해 유발된 것일 수 있고, 예를 들면, 스트렙토코커스 뮤탄스에 의해 유발된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0051] 본 발명의 상기 "예방"은 본 발명의 약학 조성물을 이용하여 구강 질환에 기인한 증상을 차단하거나, 그 증상을 억제 또는 지연시킬 수 있는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.
- [0052] 본 발명의 상기 "치료"는 본 발명의 약학 조성물을 이용하여 구강 질환에 기인한 증상이 호전될 수 있도록 하거나, 이롭게 될 수 있도록 하는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.
- [0053] 본 발명의 상기 약학 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 패치, 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.

- [0054] 본 발명의 상기 약학 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사 용액의 형태로 제형화되어 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등이 사용될 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등이 혼합되어 사용될 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 유효제, 보존제 등이 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(Elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형화할 수 있다.
- [0055] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 항 응집제, 유효제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명의 상기 약학 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.
- [0057] 본 발명의 상기 비경구는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 상기 약학 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여 시간, 투여 경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형화될 수 있다.

발명의 효과

- [0059] 본 발명에 따른 조성물은 광이 조사되는 경우 형광 활성이 유도됨으로써, 광이 조사되지 않은 경우와 비교하여 현저하게 높은 항균 활성을 갖게 되는 바, 감염으로 인해 발생될 수 있는 다양한 질환의 항균 용도로 매우 적합하게 사용될 수 있다. 나아가, 본 발명에 따른 조성물은 일반적인 항균효과 뿐만 아니라, 일반적인 항균제에 의해 제거할 수 없는 바이오 필름을 효과적으로 제거할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0060] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 클로렐라(Chlorella) 추출물의 광조사에 따른 형광 반응성을 확인한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 클로렐라 추출물과 광이 조사된 클로렐라 추출물 간의 항균력 정도를 비교한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 균주 바이오필름에서의 항균력 평가를 위한 실험 방법의 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 광 조사에 의해 활성화된 클로렐라 추출물에 의한 생균 증식 억제 결과를 24시간 동안 확인하여 그래프로 나타낸 것이다.
- 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 광 조사에 의해 활성화된 클로렐라 추출물에 의한 생균 증식 억제 결과를 48시간 동안 확인하여 그래프로 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0061] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.
- [0063] 실시예
- [0065] [준비예 1] 천연물로부터 추출물 제조
- [0066] 3 g의 클로렐라 파우더에 30 ml의 증류수(Distilled water) 또는 DMSO(Dimethyl sulfoxide)를 넣고 완전히 녹인 뒤, 1시간 동안 진탕기에서 충분히 반응시켰다. 그런 다음, 상기 반응물을 4℃의 조건에서, 6,000 rpm에서 15분 동안 원심분리한 뒤, 와트만(Whatman no. 1) 여과 종이를 이용하여 여과하는 과정을 통해 클로렐라로부터 추출물을 제조하였다.
- [0068] [준비예 2] 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 배양
- [0069] 한국 생물자원센터로부터 분양 받은 스트렙토코커스 뮤탄스를 뇌심장침출(Brain heart infusion, Difco Co., 미국) 고체 배지에서 37℃, 5% CO₂의 조건에서 48시간 동안 순수 배양한 뒤, 독립된 단일 균락을 선별하여 뇌심장침출 액체 배지에 접종하고 24시간 동안 진탕배양 하였다. 그런 다음, 이를 실험에 사용하기 전까지 상기 진탕배양된 배양액과 멸균 처리된 80% 글리세롤을 1:1의 비율로 혼합한 뒤 밀봉하여 -80℃에서 보관하였다.
- [0071] [실시예 1] 클로렐라 추출물의 광조사에 따른 형광 반응성 확인
- [0072] 상기 준비예 1에서 제조된 클로렐라 추출물을 동일한 볼륨으로 각각 96웰 플레이트에 분주하고, 405 nm 파장의 LED(Light Emitting Diode) 광을 조사할 수 있는 광원이 장착된 Qarycam(All in one bio, 한국)을 이용하여 5분 동안 광을 조사하였다. 형광 발현 정도를 확인하기 위하여, 광을 조사하기 전/후 상태를 사진으로 촬영하여 그 결과를 도 1에 나타내었다. 이때, 주변에 존재하는 빛의 영향을 최소화하기 위하여 암실 조건을 유지하였다.
- [0073] 도 1에서 보는 바와 같이, 405 nm 파장의 광을 조사하였을 때, 증류수 또는 DMSO를 이용하여 추출된 천연 추출물 모두에서 각각 클로렐라의 경우 붉은색의 형광이 나타나는 것을 확인하였다.
- [0074] 상기 결과를 통해 증류수 또는 DMSO를 이용하여 추출된 클로렐라 추출물에 405nm의 광을 조사하였을 때 형광 반응성이 존재하는 것을 알 수 있다.
- [0076] [실시예 2] 항균력 확인(1)
- [0077] 상기 준비예 1에서 제조된 클로렐라 추출물을 총 1.8ml이 되도록 각각 0.5 mg/ml, 5 mg/ml 및 50 mg/ml의 농도로 증류수를 이용하여 희석하였다. 이렇게 희석된 추출물에 상기 준비예 2에서 배양된 0.2 ml의 스트렙토코커스 뮤탄트 배양액을 혼합하여, 상기 균주의 최종 농도가 10⁶ CFU/ml이 되도록 하였다.
- [0078] 상기 추출물과 배양액 혼합 용액에 상기 실시예 1과 동일한 방식으로 광을 조사하고, 100 μl의 용액을 뇌심장침출 고체배지에 도말한 뒤에 37℃, 5% CO₂의 조건에서 48시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 상기 고체배지에 살아있는 균의 개수를 측정하는 과정을 통해 항균력을 확인하여, 그 결과를 도 2 내지 도 4에 나타내었다. 여기서, 대조군(Control)에는 천연 추출물을 대신하여 증류수에 상기 균이 포함될 수 있도록 하였으며, 상기 과정은 실험의 신뢰도를 높이기 위하여 각각 3번씩 반복하여 수행하였다.
- [0079] 도 2에서 보는 바와 같이, 405 nm의 광과 함께 클로렐라 추출물(도 2의 검은색 컬럼)을 처리한 경우, 추출물만(도 2의 흰색 컬럼)을 처리한 경우와 비교하여 균주의 수가 현저하게 감소되었고, 이러한 항균 효과는 농도 의존적으로 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

[0080] 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 비교적 짧은 파장에 해당하는 405 nm에서 활성화되어 형광 반응성을 나타내는 천연 추출물의 경우에는 광감각제로 작용하여 광이 조사되지 않은 추출물에 비하여 항균력이 현저하게 상승되도록 하는 것을 알 수 있다.

[0082] [실시예 3] 항균력 확인(2)

[0083] 도 3에 도시된 바와 같이, 아래의 실험을 진행하였다. 구체적으로, 바이오 필름(Biofilm)을 형성하기 위해 24웰 플레이트에 멸균된 HA 디스크를 넣고, 1ml의 BHI 배지와 0.1 ml의 24시간 동안 배양된 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 배양액을 상기 24웰 플레이트의 각각의 웰에 분주하였다. 그런 다음, 접종이 완료된 플레이트를 37℃, 10% CO₂ 배양기에서 24시간 배양하는 과정을 통해 24시간-바이오 필름을 형성하였다. 이후, 단단하게 형성된 24시간-바이오 필름만을 남겨두기 위하여, 상기 HA 디스크만을 분리한 뒤에 2ml의 증류수가 포함된 웰에 10회 수세하는 과정을 2회 반복하였다. 이후, 상기 세척된 HA 디스크에 1ml의 i) 증류수, ii) 클로렐라 추출물(*Chlorella*), 또는 iii) 클로렐라 추출물과 3%의 H₂O₂ 수용액을 처리하고, 1분 동안 배양하였다. 이후, 상기 HA 디스크를 비어 있는 웰에 옮기고 405 nm의 광원으로 5분 동안 조사하여 광역학 반응을 유도하였다. 상기 광역학 반응이 종료된 뒤에, HA 디스크를 2 ml의 증류수가 포함되어 있는 10 ml 튜브에 옮기고, 1분간 10초 간격으로 초음파를 조사하여 HA 디스크 표면에 있는 24시간-바이오 필름을 수득하였다. 상기 수확된 바이오 필름을 10배 다단계 희석하여 HBI 아가 플레이트에 도말한 뒤, 37℃, 10% CO₂ 배양기에서 24시간 동안 배양하고 생균수(CFU)를 측정하여, 그 결과를 하기 표 1 및 도 4에 나타내었다.

표 1

	증류수	클로렐라 Ext.	클로렐라 Ext. +3% H ₂ O ₂
생균수(CFU)	6.331038	5.656296	0
표준편차(S.D.)	0.062258	0.027995	0

[0085] 상기 표 1 및 도 4에서 보는 바와 같이, 증류수만을 처리한 경우와 비교하여, 광 조사에 의해 활성화된 클로렐라에 의해 10%의 균주가 감소되었으며, 광 조사에 의해 활성화된 클로렐라와 3%의 H₂O₂ 수용액을 함께 처리한 경우에는 균주가 하나도 관찰되지 않았다.

[0086] 상기 결과를 통해 광 조사에 의해 활성화된 클로렐라는 치아 표면에 부착된 바이오 필름에 존재하는 균주를 매우 효과적으로 사멸시킬 수 있고, 나아가 과산화수소 수용액과 함께 처리하는 경우 균주 사멸에 현저한 시너지 효과가 발휘되는 것을 알 수 있다.

[0088] [실시예 4] 항균력 확인(3)

[0089] 바이오 필름(Biofilm)을 형성하기 위해 24웰 플레이트에 멸균된 HA 디스크를 넣고, 1 ml의 BHI 배지와 0.1 ml의 24시간 동안 배양된 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 배양액을 상기 24웰 플레이트의 각각의 웰에 분주하였다. 그런 다음, 접종이 완료된 플레이트를 37℃, 10% CO₂ 배양기에서 24시간 배양하는 과정을 통해 24시간-바이오 필름을 형성하였다. 그런 다음, 1 ml의 새로운 BHI 배지가 포함된 웰에 상기 24시간-바이오 필름을 넣고, 37℃, 10% CO₂ 배양기에서 24시간 배양하는 과정을 통해 48시간-바이오 필름을 형성하였다. 이렇게 형성된 48시간-바이오 필름을 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 i) 증류수, ii) 클로렐라 추출물과 3%의 H₂O₂ 수용액, 또는 iii) 리스테린(쿨 민트)을 처리에 따라 생균수(CFU)를 측정하여, 그 결과를 하기 표 2 및 도 5에 나타내었다.

표 2

	증류수	클로렐라 Ext. +3% H ₂ O ₂	리스테린
생균수(CFU)	8.614566	1.468765	3.722281

표준편차(S.D.)	0.472812	1.707133	0.110775
------------	----------	----------	----------

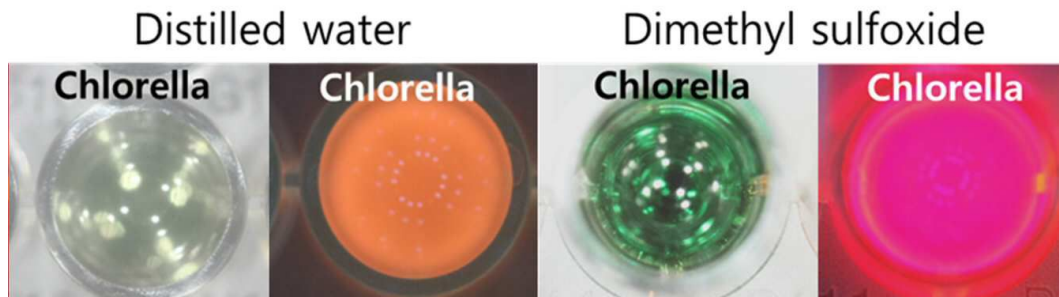
[0091] 상기 표 2 및 도 5에서 보는 바와 같이, 증류수만 처리된 48시간-바이오 필름과 비교하여 리스테린을 처리한 경우에는 41% 생균수가 억제되었으나, 광에 의해 활성화된 클로렐라 추출물과 3%의 H₂O₂ 수용액이 처리된 경우에는 76% 생균수가 억제되었다.

[0092] 상기 결과를 통해 광 조사에 의해 활성화된 클로렐라는 치아 표면에 부착된 바이오 필름에 존재하는 균주를 매우 효과적으로 사멸시킬 수 있고, 나아가 과산화수소 수용액과 함께 처리하는 경우 균주 사멸에 현저한 시너지 효과가 발휘되는 것을 알 수 있다.

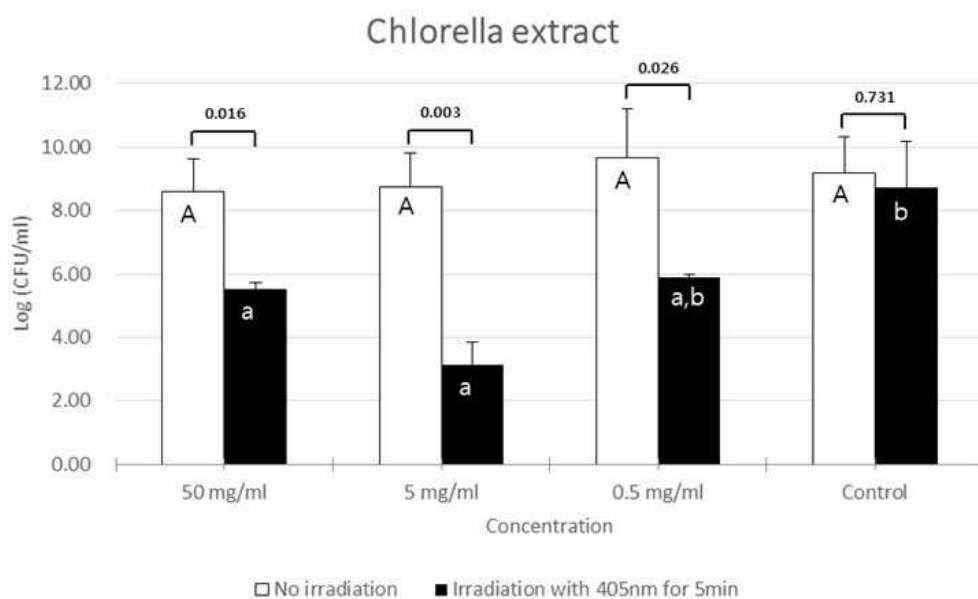
[0094] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

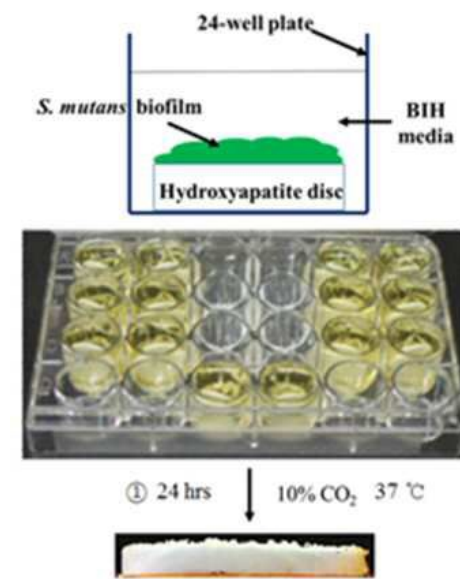
도면1



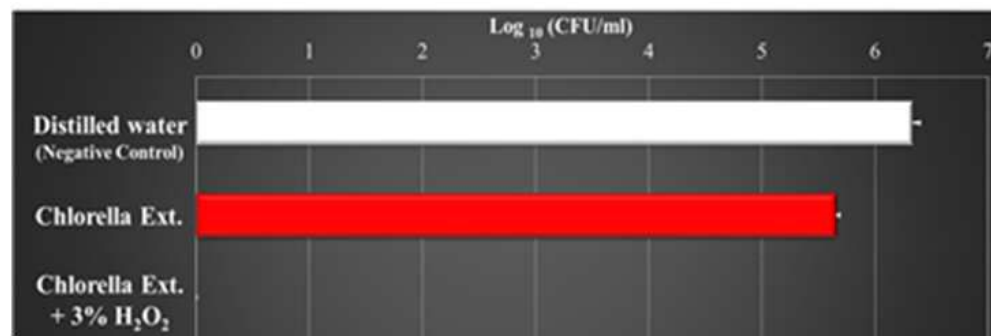
도면2



도면3



도면4



도면5

