	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0108606 (43) 공개일자 2014년09월12일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 36/704 (2006.01) A61K 36/70 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)	(71) 출원인 연세대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동)	(72) 발명자 최강열 서울 양천구 목동서로 70, 216동 902호 (목동, 목동2단지아파트) 서철화 서울 영등포구 문래로26길 6, 105동 1003호 (문래동3가, 문래동메가트리움) (뒷면에 계속)
(21) 출원번호 10-2013-0021866 (22) 출원일자 2013년02월28일 심사청구일자 2013년02월28일	(74) 대리인 특허법인 남앤드남	

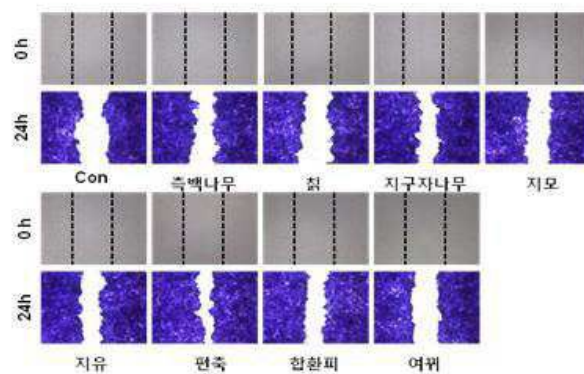
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 편측 추출물을 유효성분으로 함유하는 상처 치유용 조성물

(57) 요약

본 발명은 편측 추출물을 포함하는 상처 치료용 약학 조성물에 관한 것으로 본 발명에 의하면 천연물 추출물을 상처 치유 치료제의 유효성분으로 사용함으로써 기존의 스테로이드와 항생제를 포함하고 있는 상처 치유 치료제의 부작용을 극복할 수 있는 상처 치료용 약학 조성물을 제공할 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

민도식

부산 금정구 금샘로420번길 13, 309동 1202호 (구
서동, 선경3차아파트)

차부현

서울 서대문구 연세로 50, 생명공학과 제2공학관
501호 (신촌동, 연세대학교)

이성훈

서울 서대문구 연세로 50, 첨단과학관 417호 (신촌
동, 연세대학교)

특허청구의 범위

청구항 1

편측 추출물을 포함하는 상처 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 세포의 운동성(cell motility)을 향상시키는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 세포의 이동성(cell migration)을 향상시키는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 편측 추출물은 5 μ g/ml인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제 또는 연고제의 형태임을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

편측 추출물을 포함하는 상처 치료용 식품 조성물.

청구항 7

편측 추출물을 포함하는 탈모 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물.

청구항 8

편측 추출물을 포함하는 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물.

명세서

기술 분야

본 발명은 편측 추출물을 유효성분으로 함유하는 상처 치유용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 외부에 의한 피부 손상 시 상처 치유는 손상을 받은 직후로부터 시작되는데, 이러한 피부 손상의 치유(wound healing)은 표피와 진피의 손상을 받은 표피가 벗겨져 있으며 신경말단이 노출되어 통증이 심하고, 촉촉한 상처 표면을 갖게 된다. 기저막이 노출되어 있으면서 표피가 소실된 상처에서는 상처 표면이 밝은 선홍빛을 띤다. 피부 손상 회복에서의 주요 구성 요소는 초기 염증반응, 상피세포의 증식과 이주, 정상적인 세포 기증이 회복된 표피층의 복구로 이루어져 있다. 진피가 소실된 상처일 경우에는 상피세포 회복과 동시에 결합조직의 복구도 함께 일어난다.
- [0003] 그러나, 지금까지 개발된 상처 치유를 위한 상처치료제 대부분은 인위적으로 제조된 화합물 성분을 다량 함유하여 피부가 자극되는 부작용이 나타나거나 피부 재생 능력에 한계가 있는 실정이었다. 기존의 스테로이드 연고는 소염작용, 면역억제기능, 알레르기성 질환 등에 효과적이지만, 부작용으로 곰보자국, 피부주름, 모낭염 등을 유발하며, 무좀 등의 세균성 질환에는 효과가 없다. 또한 항생제를 포함하는 연고는 내성을 가질 수 있으며 아이들과 같은 연약한 피부 상처에 사용할 경우 여러 가지 부작용을 유발할 수 있다. 따라서, 종래 사용되던 호르몬제 또는 화합물 제제들의 부작용을 줄이기 위하여 최근에는 천연물 제제에 대하여 연구가 진행되고 있다.
- [0004] 천연물로 조성된 제제는 부작용이 적고, 그 작용이 일반적으로 온화하고 지속적이며 보조성분으로 난용성 성분이 이용성 성분으로 되는 경우가 있으며 생분해성이 높고 환경 친화적이라고 알려져 있다. 또한, 천연물은 오랜 임상을 바탕으로 하기 때문에 부작용의 부담이 적고, 상대적으로 신약으로 개발시 비용이 저렴하며 투약기간이 짧기 때문에 최근 제약회사들의 천연물 신약에 대한 관심이 크게 증가하고 있다. 이러한 점에서는 편축은 천연물로서 세포독성이 없으며 기존의 제품과는 다른 새로운 기전으로 상처의 치유와 복원에 도움을 주는 상처치료제의 개발 전망이 밝다.
- [0005] 이에 본 발명자들은 발굴한 편축 추출물은 비교적 안정하며, Wnt/ β -카테닌을 활성화시킨다는 새로운 기전 발견하여 Wnt/ β -카테닌과 상처치유의 긴밀한 관련성을 바탕으로 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명은 천연물 추출물을 이용하여 상처 치유에 효과적인 약학 조성물을 제공하는 데에 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

- [0007] 상기 목적을 달성하기 위하여 일 구체예에서, 편축 추출물을 포함하는 상처 치료용 약학 조성물을 제공한다. 상기 구체예에서 조성물은 세포의 운동성(cell motility)을 향상시키는 것을 특징으로 하고, 또한 상기 조성물은 세포의 이동성(cell migration)을 향상시키는 것을 특징으로 하며, 상기 편축 추출물은 5 μ g/ml인 것을 특징으로 하며, 상기 조성물은 이에 한정되지 않지만 캡슐, 정제, 과립, 주사제 또는 연고제의 형태임을 특징으로 할 수 있다.
- [0008] 일 구체예에서 편축 추출물을 포함하는 상처 치료용 식품 조성물을 제공한다.
- [0009] 일 구체예에서 편축 추출물을 포함하는 탈모 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0010] 일 구체예에서 편축 추출물을 포함하는 대사성 질환 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0011] 본 발명에서 '편축'은 우리나라에서는 마디풀과의 마디풀(Polygonum aviculare L.)의 전초를 말하고, 생김새는 가는 원주형의 줄기와 어긋난 긴 타원형의 잎으로 바깥면은 옅은 녹색이나 녹갈색이며 마디에는 옅은 황색이나 갈색의 옅은 엽초와 꽃이 붙어 있다. 약리작용으로 요 중 칼륨배출량 증가, 혈압강하, 진균억제작용 등이 보고되었다.
- [0012] 본 발명에서 Wnt/ β -카테닌 신호전달계는 척추동물의 발생, 성장, 항상성 유지 등에 중요한 역할을 하는 신호전달계이다. Wnt/ β -카테닌 신호전달계의 활성화는 배위자(ligand)인 Wnt와 수용체(Receptor)인 Frizzled(Fz), 그리고 보조 수용체(co-receptor)인 LGR 5/6(lipoprotein receptor-related protein 5 and 6)의 결합으로부터 시작된다. Wnt/ β -카테닌 신호전달계의 중요한 구성성분인 Wnt/ β -카테닌 단백질의 안정성은 GSK-3 Axin, APC

복합체에 의해 조절되는 것으로 알려져 있으며 안정화된 Wnt/ β -카테닌 단백질은 핵으로 들어가 Wnt/ β -카테닌 전사활성(transcriptional activity)의 대상이 되는 유전자(target gene)들의 발현을 촉진한다. Wnt/ β -카테닌 신호전달계와 상처치유 관련 인자들간의 밀접한 관련성이 잘 알려져 있으며, 상처치유의 과정에서 지혈, 염증 반응에 중요한 역할을 하는 TGF- β 와 같은 성장인자의 활성화가 Wnt/ β -카테닌 단백질에 의해 조절된다.

[0013] 본 발명의 Wnt/ β -카테닌 신호전달계는 상처 치유에 대한 관련성 이외에도 발모 및 지방 분화(대사성 질환)에도 관련이 있다.

[0014] Wnt/ β -카테닌 신호전달계는 모낭의 형성을 촉진하고(WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. Andl T, et al. (2002) Dev Cell. 2: 643-653.), 모발주기의 성장기 동안 발현하는 유전자들을 유지하고 활성화하는데 중요한 역할을 하며(Wnt signaling maintains the hair-inducing activity of the dermal papilla. Kishimoto J, et al. (2000) Genes Dev 14: 1181-1185), 줄기세포로부터 케라티노사이트로의 분화를 촉진한다(β -catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin. Huelsken J, et al. (2001) Cell 105: 533-545)고 보고되어 있다.

[0015] 또한, Wnt 신호전달계는 β -카테닌의 안정화를 통해 지방전구세포로부터 지방으로의 분화를 저해하는 것으로 잘 알려져 있고(Wnt Signaling Inhibits Adipogenesis through β -Catenin-dependent and -independent Mechanisms Jennifer AK, et al. (2005) Wnt Signaling Inhibits Adipogenesis through β -Catenin-dependent and -independent Mechanisms. J Biol Chem 280: 24004-24010), Wnt 신호전달계는 3T3-L1 지방 전구세포의 지방으로의 분화를 억제한다고 보고되어 있다(Inhibition of Adipogenesis by Wnt Signaling. Sarah ER, et al. (2000) Science 289: 950-953).

[0016] 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명의 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 추출물을 포함하는 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제 들도 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, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0018] 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 조성물은 1일 0.2 내지 200 mg/kg으로, 바람직하게는 2 내지 100 mg/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0019] 본 발명의 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0020] 본 발명의 추출물을 포함하는 조성물은 상처 치료 및 개선을 위한 약제, 식품 및 음료 등에 다양하게 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있고, 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 사용할 수 있다.

[0021] 본 발명의 식품 또는 음료 중의 상기 화합물의 양은 일반적으로 본 발명의 건강식품조성물은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100 ml를 기준으로 0.02 내지 5 g, 바람직하게는 0.3 내지 1 g의 비율로 가할 수 있다.

[0022] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에 액체성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당 알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 (타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

[0023] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 조성물들은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

발명의 효과

[0024] 본 발명에 의하면 천연물 추출물을 상처 치유 치료제의 유효성분으로 사용함으로써 기존의 스테로이드와 항생제를 포함하고 있는 상처 치유 치료제의 부작용을 극복할 수 있는 상처 치료용 약학 조성물을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0025] 도 1은 천연물 추출물 처리에 따른 상처 치유 효과를 나타내는 것이다.
 도 2는 천연물 추출물 처리에 따른 세포의 이동율을 정량화한 그래프이다.
 도 3은 편축 추출물의 농도별 상처 치유 효과를 나타낸 것이다.
 도 4는 편축 추출물의 농도별 처리에 따른 세포의 이동율을 정량화한 그래프이다.
 도 5는 편축 추출물의 세포 독성 실험 결과를 나타낸 것이다.
 도 6은 편축 추출물을 처리한 후, 베타-카테닌의 증가를 나타낸 것이다.
 도 7은 편축 추출물의 동물 세포 독성 실험 결과를 나타낸 것이다.
 도 8은 편축 추출물의 동물 세포 독성 실험 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0027] 실시예

[0028] 실시예 1. 편축추출물의 효능 확인

[0029] 300여종의 천연물 라이브러리를 대상으로 Wnt/베타-카테닌 신호전달계를 활성화하는 물질을 HEK TOP이라는 리포터 셀라인을 이용하여 스크리닝하였다. 상기의 스크리닝을 통하여 베타-카테닌에 의한 전사를 증가시키는 물질로 편축이 선정되었다.

[0030] 상기에서 선정된 편축 전초와 7종류의 천연물인 측백나무, 쑥, 지구자 나무, 지모, 지유, 합환피, 여뀌를 열수추출(대용약탕기 DW-290, 원료 100g, 용매:증류수 2L, 2.5시간)한 후, 무형광 솜을 사용하여 여과시키고 동결건조(Biotron, Vacuum Freeze Dryer, Clean-vac 12)하여 각각의 추출물을 제조하였다.

[0031] 웰(12well)에 인간 각질 세포(human keratinocyte cell) 400,000개를 시딩하고, 24시간 동안 배양하였다. 이때, 10% FBS가 포함된 DMEM media를 사용하였으며, 24시간 후에는 5% FBS가 포함된 DMEM으로 media change를 해준 후, 1000p(blue) tip끝을 이용해 세포 가운데에 스크래치를 냈다. 그 후, 스크래치를 낸 부분에 상기 8종류의 천연물 추출물을 각각 1μg/ml 농도로 처리하고 24시간 후 세포의 운동성을 관찰하였다.

[0032] 그 결과, 편축 추출물을 처리한 세포가 다른 천연 추출물을 처리한 세포에 비하여 유의적으로 상처 치유 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다(도 1). 또한, 세포의 이동율을 정량화한 그래프에서도 마찬가지로 편축 추출물에서 가장 높은 상처 치유 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다(도 2).

[0033] 실시예 2. 편축 추출물의 농도별 효능 확인

[0034] 상기 실시예 1에서 상처 치유 효능이 가장 효과적이었던 편축 추출물의 최적 농도를 찾기 위해 실시예 1에서와 같은 방법으로 웰(12well)에 인간 각질 세포(human keratinocyte cell) 400,000개를 시딩하고, 배양한 후 1000p tip(blue)끝을 이용하여 세포 가운데에 스크래치를 내었다. 스크래치 낸 부분에 편축 추출물의 농도를 각각 0.04, 0.2, 1, 5, 25μg/ml 농도로 하여 처리하고 24시간 후에 세포의 운동성을 관찰하였다. 그 결과 5μg/ml에서 가장 높은 상처 치유 효과를 보이는 것을 눈으로 확인할 수 있었다(도 3). 이것을 세포 이동율의 정량화를 통해 그래프로 나타낸 결과 마찬가지로 5μg/ml의 농도가 상처 치유에 유의적인 효과를 나타내는 것을 알 수 있었다(도 4).

[0035] 실시예 3. 편축 추출물의 세포 독성 실험

[0036] 편축이 세포에 대한 독성을 나타내는지 알아보기 위해 랫트 신경세포줄기(rat neuronal stem cell)의 형태학적 관찰을 통해 세포의 독성을 알아보았다. 쥐의 신경세포줄기를 N2 배지에 시딩하고 이것에 각각 양성대조군, 음성대조군, 편축을 1, 5, 25μg/ml 농도로, 그리고 발프로산(VPA) 1μM을 각각 처리하고 24시간과 48시간 후에 세포 형태학을 관찰하였다.

[0037] 그 결과 양성대조군인 엽기성 섬유아 세포 성장인자(bFGF)를 처리한 세포에서는 세포의 확산이, 그리고 음성대조군을 처리한 세포에서는 세포의 분화가 증가한 것을 관찰할 수 있었으며, 편축 추출물과 VPA에서는 세포 독성을 거의 나타내지 않는 것을 확인할 수 있었다(도 5(a)).

[0038] 또한, 편축이 세포에 대한 독성을 나타내는지 확인하기 위해 MTT 분석을 수행하였다. 그 결과 농도별로 세포수가 비슷하게 측정되어 편축이 상처 치유 과정에서 세포의 증식 효과보다는 이동 효과로서 영향을 미치고 있다고 예측할 수 있었다(도 5(b)).

[0039] **실시예 4. 편축 추출물의 상처 치유 메커니즘 확인**

[0040] HEK TOP 리포터 세포주를 이용해 인간 각질 세포(human keratinocyte cell)에 5 µg/ml 농도의 편축 추출물을 처리한 후, 24시간 후에 웨스턴 블러딩을 수행한 결과, 베타-카테닌의 수준이 대조군(알파-튜불린)에 비하여 증가한 것을 확인할 수 있었다(도 6(a)). 그리고, 편축 추출물의 농도를 달리하여 처리했을 경우, 베타-카테닌의 발현은 농도 의존적으로 증가하는 것을 알 수 있었다(도 6(b)).

[0041] **실시예 5. 편축 추출물의 동물 독성 실험**

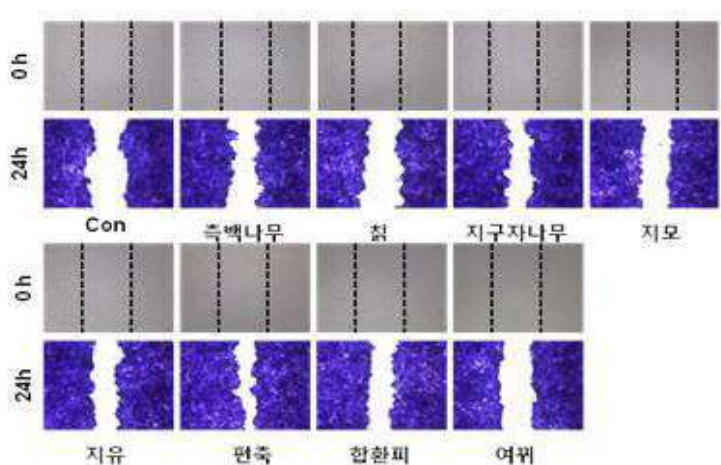
[0042] 인간 피부 섬유아세포(human dermal fibroblast cell) 400,000개를 웰(12well)에 시딩하고, 24시간 동안 배양하였다. 이 때, 10% FBS가 포함된 DMEM 배지를 사용하였으며, 24시간 후에는 5% FBS가 포함된 DMEM으로 배지를 교환해준 후, 1000p(blue) tip끝을 이용해 세포 가운데에 스크래치를 내었다. 그 후, 7종류의 천연물인 측백나무, 지구자 나무, 지모, 지유, 편축, 합환피, 해금사의 추출물을 각각 1 µg/ml 농도로 처리하고 24시간 후 세포의 운동성을 관찰하였다(도 7).

[0043] 그 결과 편축을 처리한 세포에서 가장 뛰어난 상처 치유 효과를 보이는 것을 관찰할 수 있었다. 세포의 이동을 정량화한 결과 그래프에서도 역시 편축에서 가장 높은 상처 치유 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다(도 8).

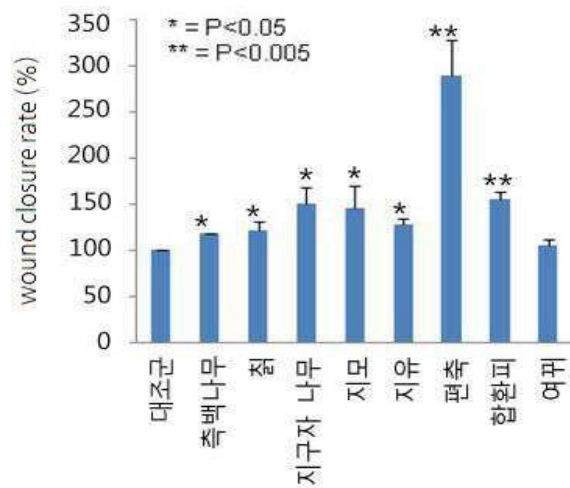
[0044] 지금까지 예시적인 실시 태양을 참조하여 본 발명을 기술하여 왔지만, 본 발명의 속하는 기술 분야의 당업자는 본 발명의 범주를 벗어나지 않고서도 다양한 변화를 실시할 수 있으며 그의 요소들을 등가물로 대체할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 또한, 본 발명의 본질적인 범주를 벗어나지 않고서도 많은 변형을 실시하여 특정 상황 및 재료를 본 발명의 교시내용에 채용할 수 있다. 따라서, 본 발명이 본 발명을 실시하는데 계획된 최상의 양식으로서 개시된 특정 실시 태양으로 국한되는 것이 아니며, 본 발명이 첨부된 특허청구의 범위에 속하는 모든 실시 태양을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

도면

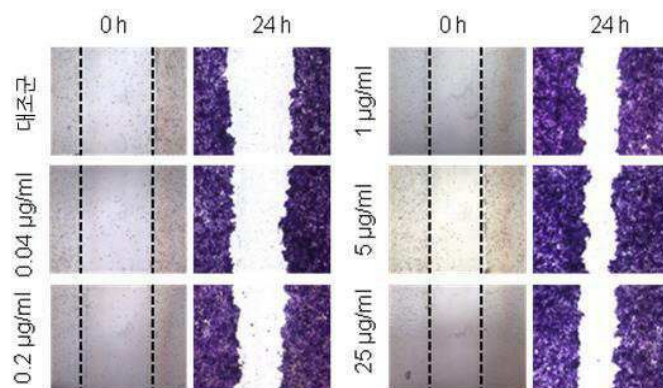
도면1



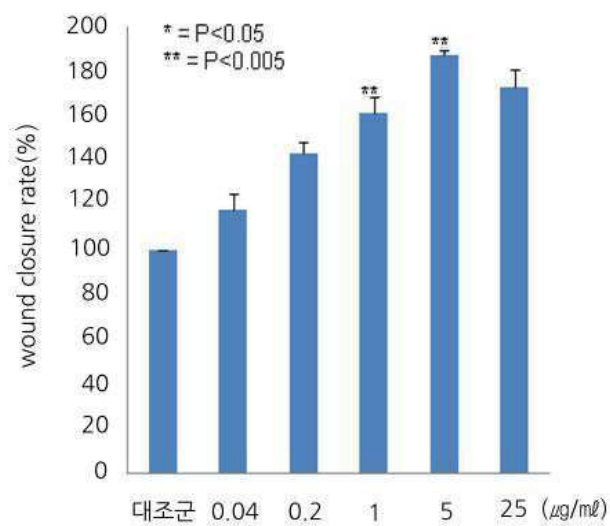
도면2



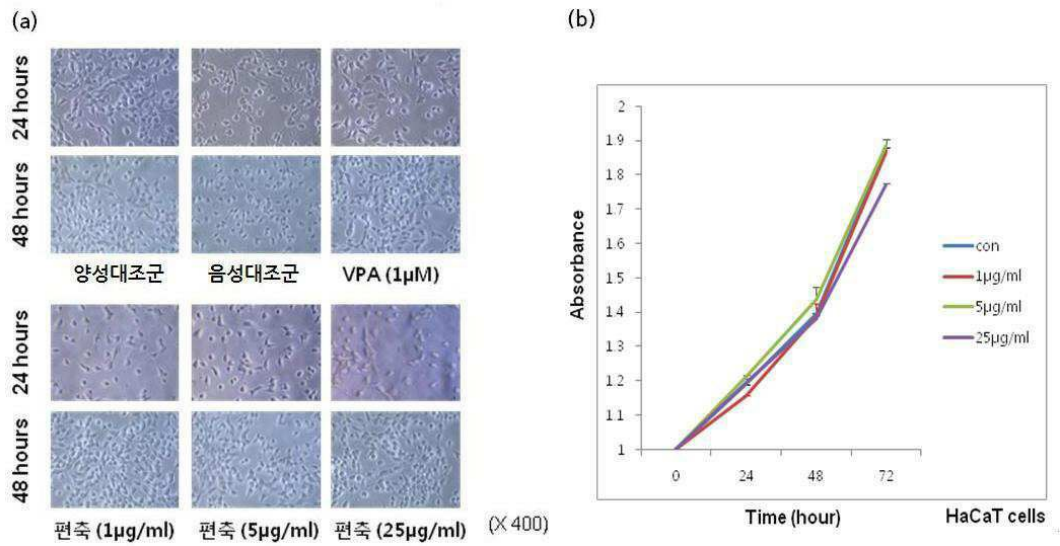
도면3



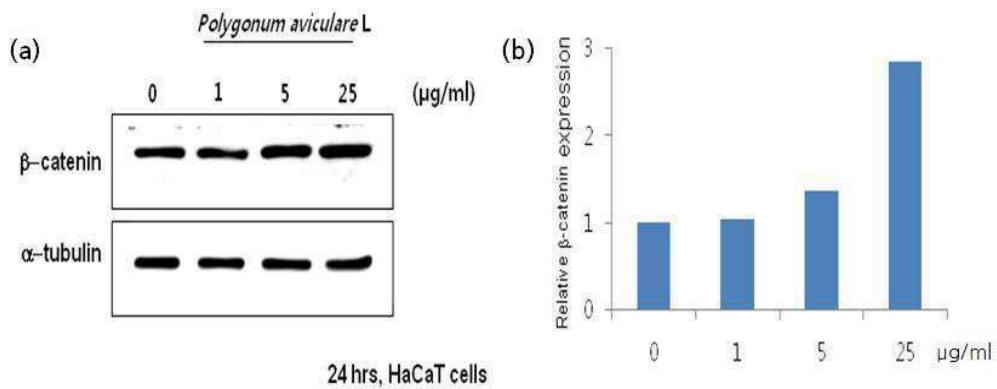
도면4



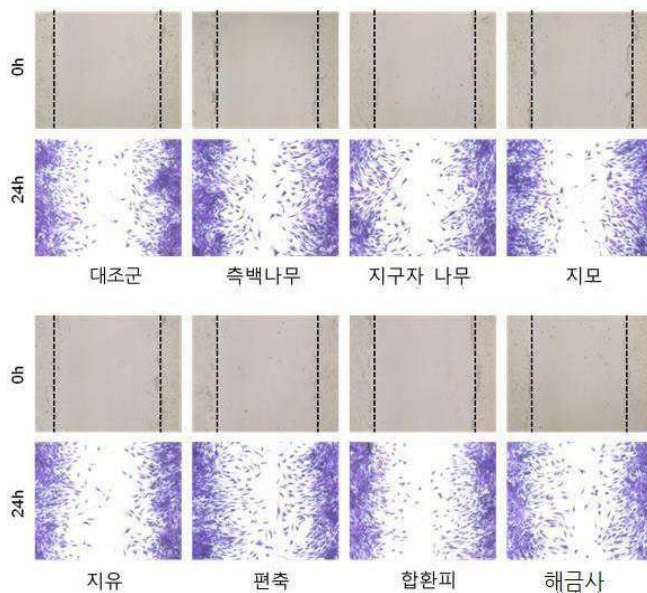
도면5



도면6



도면7



도면8

