



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월07일  
(11) 등록번호 10-2441302  
(24) 등록일자 2022년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/215 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)  
A61K 36/23 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/215 (2013.01)  
A23L 33/105 (2016.08)  
(21) 출원번호 10-2020-0017809  
(22) 출원일자 2020년02월13일  
심사청구일자 2021년02월16일  
(65) 공개번호 10-2021-0103268  
(43) 공개일자 2021년08월23일  
(56) 선행기술조사문헌  
Tetrahedron, 25(19), 4751-4765, 1969.  
Tetrahedron Letters, 37, 4499-4504, 1966.  
Helvetica Chimica Acta, 93(4), 692-697, 2010.  
Arch Phsarm. Res., 29(2), 131-134, 2006.

(73) 특허권자  
주식회사 파마진  
대전광역시 유성구 유성대로 1646 한남대학교 생  
명나노과학대학 진리관 720159호  
(72) 발명자  
김영민  
대전광역시 유성구 엑스포로 448, 303동 1201호(전  
민동, 엑스포아파트)  
서혜경  
대전광역시 유성구 엑스포로 448, 303동 1201호(전  
민동, 엑스포아파트)  
김상용  
경기도 광명시 철산로 57, 1308동 803호(철산동,  
철산13단지주공아파트)  
(74) 대리인  
최규환

전체 청구항 수 : 총 6 항

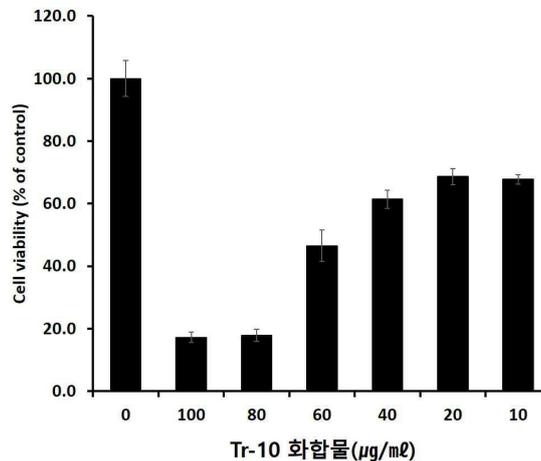
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **디아세틸 토릴린을 유효성분으로 포함하는 항암용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 사상자로부터 분리한 디아세틸 토릴린 및 이를 유효성분으로 포함하는 항암용 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 디아세틸 토릴린은 다양한 종류의 암세포 생존율을 감소시키는 효과가 있는 것이다. 따라서 본 발명에 따른 디아세틸 토릴린은 항암용 의약품 또는 건강기능식품 산업에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61K 36/23** (2013.01)

**A61P 35/00** (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/308 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

---

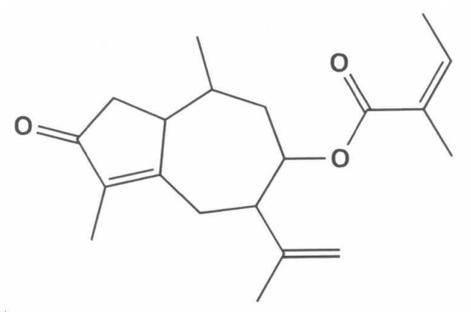
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 화학식 1의 디아세틸 토릴린(deacetyl torilin) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항암용 약학 조성물.

[화학식 1]



**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 항암은 폐암, 위암, 간암, 유방암, 대장암 및 췌장암 중에서 선택된 어느 하나의 암에 대한 항암인 것을 특징으로 하는 항암용 약학 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 디아세틸 토릴린은 사상자로부터 분리한 것을 특징으로 하는 항암용 약학 조성물.

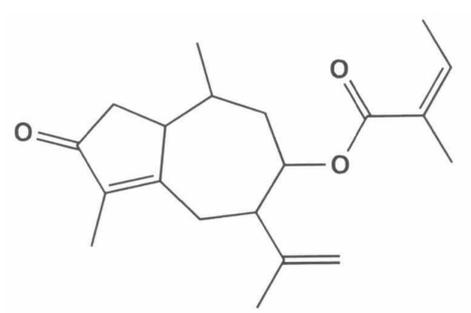
**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 유효성분 이외에 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 항암용 약학 조성물.

**청구항 5**

하기 화학식 1의 디아세틸 토릴린 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항암용 건강기능식품 조성물.

[화학식 1]



**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 유효성분 이외에 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 증진제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올 및 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 중에서 선택된 하나 이상을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 항암용 건강기능식품 조

성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 디아세틸 토릴린을 유효성분으로 포함하는 항암용 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 수십 년간의 노력에도 암은 아직까지 질병에 의한 현대인의 사망원인 중 1~2위를 차지하고 있다. 이와 같은 암은 정상세포가 발암물질이나 바이러스 등이 원인이 되어 유전 변이를 일으켜 발생하는 것으로, 항암제 개발과 치료는 정상세포에서는 발현되지 않고 암세포에서만 특이적으로 발현되는 유전자나 단백질을 표적으로 개발되어 왔다. 항암제는 단독 또는 방사능 요법 등의 다른 치료법과 병행하여 암을 치료하는 가장 일반적이며 효율적인 치료 방법이다. 이러한 항암제에 의한 암의 치료는 암세포를 사멸시킬 수 있는 능력에 기인하는데, 암세포뿐만 아니라 정상세포도 사멸시켜 빈번하게 탈모, 식욕부진, 오심, 구토, 호흡곤란, 구내염, 호중구 감소성 발열 등의 부작용을 유발한다는 것이다. 환자의 일반적인 건강 상태에 따라 이와 같은 부작용은 항암제 치료를 불가능하게 하거나 적어도 환자에게 극도의 불쾌감과 불편함을 줄 수 있으며, 암 환자의 삶의 질을 심각하게 훼손시킬 수 있다.

[0003] 한편, 사상자(*Torilidis Fructus*)는 미나리과(Umbelliferae)의 두해살이풀인 사상자(*Torilis japonica* (Houtt.) DC.)의 열매로 맵고 쓰며 따뜻한 성질이 있고 독이 없다고 알려져 있다. 우리말로는 '뽕도랏'이라고도 한다. 도랑가 혹은 습지에 주로 자생하는데, 뽕이 사상자 풀 속에 숨어 그 씨는 즐겨 먹기에 사상자라는 이름이 붙었다고 한다. 높이 30~70cm이며 전체에 털이 분포한다. 잎은 2회 깃꼴겹잎이며, 길이 5~10cm로 끝이 뾰족하고 잎자루 끝은 원줄기를 감싼다. 열매는 길이 4~6mm로 뽕씨처럼 생겼으며 곁에 가시털이 밀생한다.

[0004] 한방에서는 열매를 말려 만든 생약을 사상자라 부르며, 약리 효과로 항원충작용, 성호르몬 유사작용 등이 있고, 여성 등의 자궁냉증 치료와 인플루엔자 바이러스와 트리코모나스균의 활동을 억제하여 피부소양증에도 효과가 있어 소염제 또는 가려움증을 없애는 연고로 쓰인다. 또한, 사상자는 피부질환에 대해서도 치료효과가 있으므로 피부습진, 알레르기성 피부염에도 사용된다. 사상자의 주요성분은 토릴린(torilin), 토릴로톤(torilolone) 등의 세스퀴테르펜( sesquiterpene)계 화합물이 함유되어 있는 것으로 보고되고 있다.

[0005] 한편, 한국등록특허 제0159642호에 토릴린을 함유하는 항암제 활성 증강용 조성물이 개시되어 있고, 한국등록특허 제1484709호에 벌사상자 추출물을 유효성분으로 함유하는 면역증강 및 암질환 치료 또는 예방용 조성물이 개시되어 있으며, 한국등록특허 제1485318호에 사상자 추출물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 개선용 식품 조성물 및 약학 조성물이 개시되어 있으나, 본 발명의 디아세틸 토릴린을 유효성분으로 포함하는 항암용 조성물에 대해 개시된 바 없다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0006] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명은 디아세틸 토릴린을 유효성분으로 포함하는 항암용 조성물을 제공하고, 본 발명의 디아세틸 토릴린이 다양한 종류의 암세포 생존율을 감소시키는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

**과제의 해결 수단**

[0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 화학식 1의 디아세틸 토릴린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항암용 약학 조성물을 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명은 화학식 1의 디아세틸 토릴린 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항암용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

**발명의 효과**

[0009] 본 발명은 디아세틸 토릴린을 유효성분으로 포함하는 항암용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 디아세틸 토릴린

은 다양한 종류의 암세포 생존율을 감소시키는 효과가 있는 것이다.

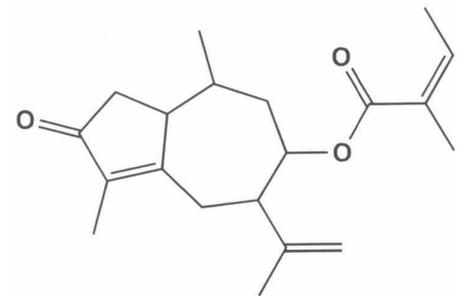
**도면의 간단한 설명**

- [0010] 도 1은 디아세틸 토릴린(Tr-10)의 농도별 처리에 따른 폐암 세포주(A549)의 세포 생존율을 나타낸 것이다.
- 도 2는 디아세틸 토릴린(Tr-10)의 농도별 처리에 따른 위암 세포주(AGS)의 세포 생존율을 나타낸 것이다.
- 도 3은 디아세틸 토릴린(Tr-10)의 농도별 처리에 따른 유방암 세포주(MDA-MB-231)의 세포 생존율을 나타낸 것이다.
- 도 4는 디아세틸 토릴린(Tr-10)의 농도별 처리에 따른 간암 세포주(Hep3B)의 세포 생존율을 나타낸 것이다.
- 도 5는 디아세틸 토릴린(Tr-10)의 농도별 처리에 따른 대장암 세포주(HCT116)의 세포 생존율을 나타낸 것이다.
- 도 6은 디아세틸 토릴린(Tr-10)의 농도별 처리에 따른 췌장암 세포주(BxPC3)의 세포 생존율을 나타낸 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0011] 본 발명은 화학식 1의 디아세틸 토릴린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항암용 약학 조성물에 관한 것이다.

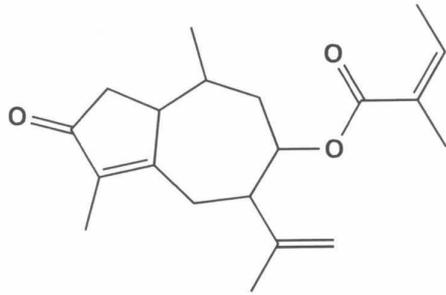
**화학식 1**



- [0012]
- [0013] 상기 화학식 1의 디아세틸 토릴린은 사상자로부터 분리한 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않으며, 사상자 이외의 천연물로부터 분리할 수도 있고, 유기합성방법으로 합성할 수도 있다.
- [0014] 상기 항암은 폐암, 위암, 간암, 유방암, 대장암 및 췌장암 중에서 선택된 어느 하나의 암에 대한 항암인 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않는다.
- [0015] 본 발명의 약학 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 상기 조성물을 제제화할 경우에는 통상적으로 사용하는 담체, 부형제 또는 희석제를 사용하여 조제할 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.
- [0016] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0017] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제 또는 좌제 등이 포함된다. 비수성용제 및 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제(base)로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 약학 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강 내, 직장, 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사 방식을 선택하는 것이 바람직하지만 이에 제한하지 않는다.

- [0019] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, 약학적으로 유효한 양은 의학 적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0020] 본 발명의 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률 및 질환 의 중증도에 따라 그 범위가 다양하게 투여될 수 있으나, 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따 라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0021] 또한, 본 발명은 화학식 1의 디아세틸 토릴린 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항암용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.
- [0022] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따 라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강기능식품 중에 포함되는 상기 디아세틸 토릴린의 양은 전체 건강 기능식품 중량의 0.1~90 중량부로 가할 수 있다. 하지만, 건강 및 위생을 목적으로 하거나, 건강 조절을 목적으 로 장기간 섭취하는 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수도 있다.
- [0023] 본 발명의 건강기능식품 조성물이 음료로 사용되는 경우, 상기 유효성분인 디아세틸 토릴린을 함유하는 것 외에 는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카 라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 (타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르 탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 상기 유효성분 이외에 추가로, 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 증 진제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올 및 탄산음료에 사용되는 탄산화제 중에서 선택된 하나 이상을 더 첨가하여 함유할 수 있다. 이외에도 본 발명의 건강기능식품 조성물은 천연 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 상기 과육은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 상기 다양한 첨가제의 비율은 중요하진 않지만, 본 발명의 디아세틸 토릴린 100 중량부 당 0.1~20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0025] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구 체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상 의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.
- [0026] **실시예 1. 사상자로부터 단일물질 분리 및 정제**
- [0027] 사상자 추출물로부터 유기용매를 이용한 분획을 실시하여 *n*-hexane 분획물에서 단일 물질을 분리 정제한 후, 분 리한 단일물질(화합물)의 구조를 질량분석 및 NMR 분석하여 확인하였다.
- [0028] *n*-hexane 분획물을 실리카겔 플래시 칼럼크로마토그래피(Silica gel flash column chromatography), 실리카겔 오픈 칼럼크로마토그래피(Silica gel open column chromatography), Sephadex LH-20 칼럼크로마토그래피 (Sephadex LH-20 column chromatography), 역상(ODS) MPLC(medium pressure liquid chromatography) 및 HPLC 를 이용하여 디아세틸 토릴린(Tr-10)을 순수하게 분리 정제하였다.
- [0029] 이후, 사상자 추출물의 *n*-hexane 분획에 순수분리된 화합물에 대하여 질량분석 및 400MHz FT-NMR spectrometer(Varian, USA)을 이용하여 화학식 1의 구조로 되어 있는 디아세틸 토릴린(Tr-10)의 구조를 확인하 였다.

[0030] [화학식 1]



[0031]  
 [0032] **실시예 2. 디아세틸 토릴린 Tr-10의 항암 효과 확인(WST-1 어세이)**

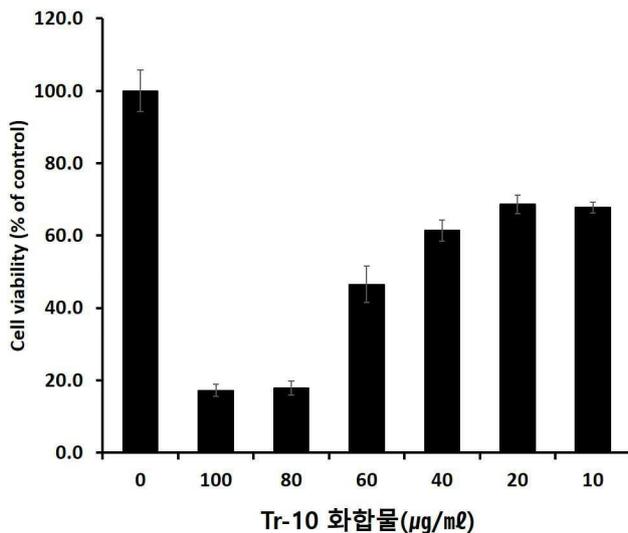
[0033] 6종의 암세포주에 대한 디아세틸 토릴린(Tr-10)의 세포독성을 확인하였다. 폐암(A549), 위암(AGS), 간암(Hep3B), 유방암(MDA-MB-231), 대장암(HCT116) 및 췌장암(BxPC-3) 세포를 96웰 플레이트에  $5 \times 10^3$  cells/well의 양으로 분주하고, 디아세틸 토릴린(Tr-10)을 10, 20, 40, 60, 80, 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 각각 24시간 동안 처리하였다.

[0034] 이후, WST(high sensitive Water Soluble Tetrazolium salt)를 이용하여 살아있는 세포의 양을 측정하였다. WST는 살아있는 세포의 탈수소효소(dehydrogenase)와 반응하여 오렌지 색의 수용성 포르마잔(formazan)을 생성하는데, WST와 반응하는 탈수소효소(dehydrogenase)는 대사적으로 왕성한 활동을 하는 세포의 미토콘드리아 전자전달계에 존재하는 효소로 살아있는 세포에만 유효하므로, 포르마잔(formazan)의 생성은 살아있는 세포 수에 비례하는 상관관계를 가지게 된다. 따라서 450nm에서의 흡광도를 측정하여 포르마잔의 생성을 통한 세포생존율을 확인하였다.

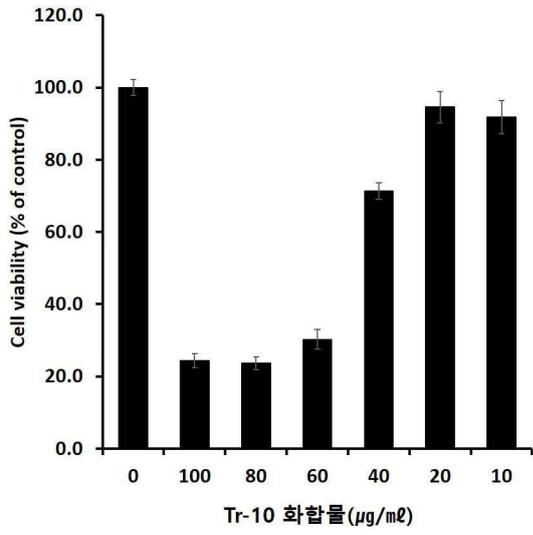
[0035] 그 결과 도 1 내지 6에 개시한 바와 같이, 본 발명의 디아세틸 토릴린 Tr-10은 폐암, 위암, 간암, 유방암, 대장암 및 췌장암 세포에 대한 세포 생존율이 감소하는 것을 확인함으로써, 폐암, 위암, 간암, 유방암, 대장암 및 췌장암에 대한 항암 활성이 있다는 것을 확인하였다.

**도면**

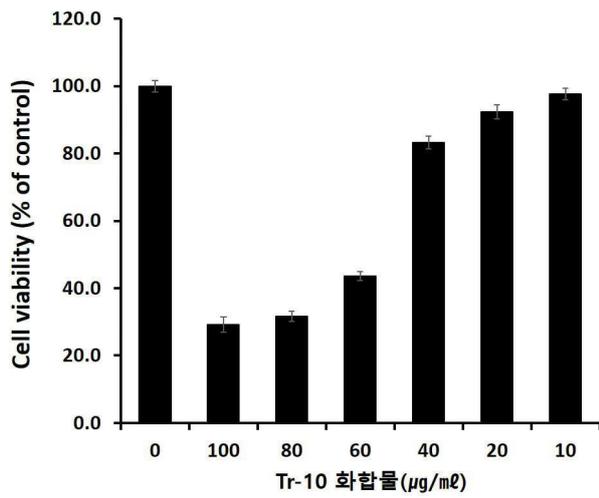
**도면1**



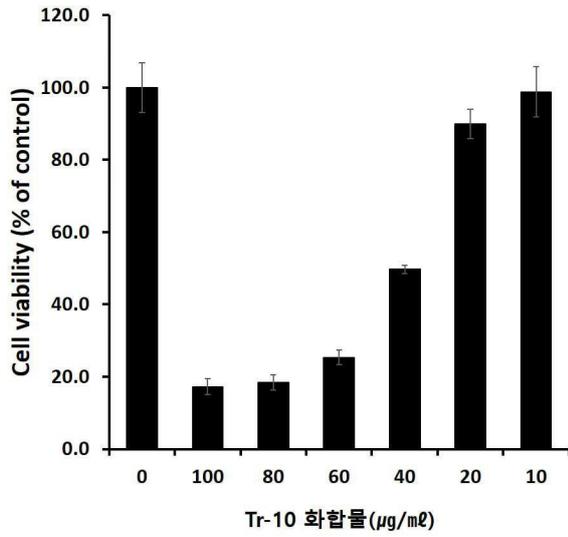
도면2



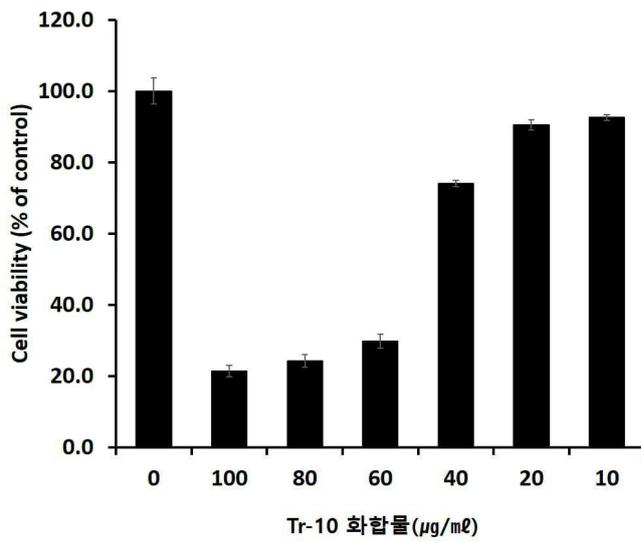
도면3



도면4



도면5



도면6

