



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월10일  
(11) 등록번호 10-2249737  
(24) 등록일자 2021년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 36/28 (2006.01) A61K 31/366 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 36/28 (2013.01)  
A61K 31/366 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2021-0007192  
(22) 출원일자 2021년01월19일  
심사청구일자 2021년01월19일  
(56) 선행기술조사문헌  
Bioactive compounds from organic extracts of Helianthus tuberosus L. flowers, Industrial Crops and Products 119:57-63(2018.09.01.) 1부.\*  
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자  
재단법인 전남바이오산업진흥원  
전남 나주시 동수농공단지길 30-5, (동수동)  
(72) 발명자  
최철웅  
광주광역시 서구 풍암순환로 54, 106동 1807호  
이슬기  
전라남도 순천시 이수로 224-29 102동 811호 (덕암동, 현대아파트)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
최석진

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 김수진

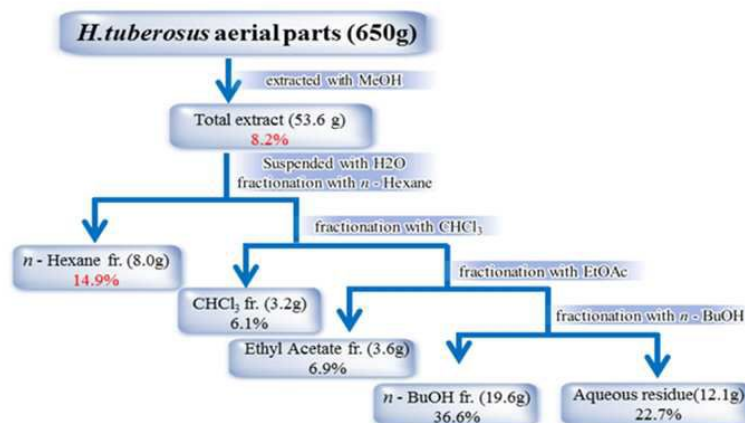
(54) 발명의 명칭 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 함유하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

화학성분을 주원료로 하는 면역관문억제제를 국내 토종자원인 돼지감자 지상부로부터 분리한 8-methoxyobliquin을 이용하여 독성 및 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 항 프로그램화 세포사멸 리간드 1(programed death-ligand 1; PD-L1)의 발현 억제 활성, T세포의 활성 증진 및 양성종양 활성을 억제하여 면역관문억제제 치료에 기여한다.

대표도 - 도1

[돼지감자 지상부의 메탄올 추출물]



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

(72) 발명자

**신자원**

전라남도 장흥군 장흥읍 진골목길 4, 리치빌 306호

**오교녀**

광주 서구 월드컵4강로 28번길 50-18, 101동 403호

**배동혁**

전라남도 화순군 화순읍 칠층로 61-28 104동 401호 (대리, 대성베르힐아파트)

**김영욱**

전라남도 장흥군 장흥읍 동교3길 53

**김유진**

전남 장흥군 장흥읍 건산남부길 31, 솔피아파트 102동 403호

**오둘리**

전라남도 화순군 화순읍 광덕로 202 부영5차아파트 503동 203호

**홍지애**

광주광역시 동구 계림로 30번길 15, 푸른길 두산위브 203동 402호

**이학성**

대전광역시 유성구 엑스포로 448(전민동, 엑스포아파트) 106-1205

(56) 선행기술조사문헌

ARC Journal of Cancer Science. 2015. Vol.1, Issue 1, pp.5-10.

Phytochemistry Letters. 2013. Vol.6, pp.21-25.

Journal of Separation Science.2017. Vol.40, No.7, pp.1457-1464.

KR1020130121321 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

돼지감자(*Helianthus tuberosus* L.) 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물

**청구항 2**

제1항에 있어서 8-methoxyobliquin 화합물은 감염, C형간염, 조직변이에 의한 양성종양, 양성종양, 악성종양 중에서 선택되는 어느 하나에 의해 손상된 조직을 치료 및 예방하는 것을 특징으로 하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 경피제, 좌제 또는 멸균 주사용 액 중에서 선택되는 어느 하나로 제형화 된 것을 특징으로 하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물은 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물이 0.1중량% ~ 99중량%로 포함하여 제조되는 것을 특징으로 하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 돼지감자 지상부 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 함유하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 돼지감자(*Helianthus tuberosus* L.)는 뚱뚱지라고 불리며, 국화과의 다년생 식물로 알려져 있다. 돼지감자는 땅속의 지하부와 줄기를 포함한 지상부로 나눌 수 있으며, 지하부는 땅속줄기의 끝이 굽어져서 덩이줄기가 발달한다. 줄기는 곧게 서고 가지가 갈라지며 높이가 1.5~3m이고 센털이 있으며, 잎은 줄기 밑부분에서는 마주나고 윗부분에서 어긋나며 긴 타원 모양이며, 끝이 뾰족하며 가장자리에 톱니가 있고 밑 부분이 좁아져 잎자루로 흘러 날개가 된다.

[0004] 덩이줄기 껍질 색깔은 연한 노란색, 갈색, 붉은색, 자주색으로 다양한데, 껍질이 매우 얇아 건조한 공기에 노출하면 금방 주름이 지고 속살이 파삭해진다. 덩이줄기를 식용으로 재배하였으나 지금은 인가 근처에서 야생으로 자라며 일부에서는 가축의 사료로 쓰기 위해 심기도 한다. 또한, 돼지감자는 천연 인슐린이라 하여 혈당조절에 뛰어난 이눌린을 함유하고 있어 당뇨병 치료에 좋은 효력이 있다.

[0005] 한편 면역관문(immune checkpoint)은 암세포 파괴를 방해하는 단백질로 암은 면역관문을 활성화시켜 T세포의 공격을 회피한다. 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)는 면역반응 회피 신호를 억제해 면역세포가 감염 및 변형 조직을 공격하게 하는 원리고, 면역반응을 자극시키는 단백질을 증진시키거나 면역반응을 억제하는 단백질(PD-1, PD-L1)을 차단해 인체의 면역반응을 조절한다.

[0006] PD-1은 활성화된 T세포, 자연살해 T세포, B세포 및 대식세포 상에 발현되는 세포 표면 수용체로서, PD-1과 같은 저해성 면역관문의 신호전달을 차단하는 것이 효과적인 치료 방법인 것으로 입증되었다.

[0007] 또한, PD-1은 바이러스 감염 등과 같은 질환에서 항원 특이적 T세포 반응의 억제에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. PD-L1 단백질은 지질 다당류 및 GM-CSF 치료에 반응하여 대식세포 및 수지상세포에 대해, 상향

조절되며, T세포 수용체 및 B세포 수용체 신호전달 시에는 T세포 및 B세포에 대해 상향 조절된다.

[0008] 이에 따라 전통적으로 우리 몸에 유익하다고 알려진 약재료에 대해 새로운 방법으로 접근하여 약리학적으로 부작용이 적은 면역관문억제제 치료용 약학적 조성물의 시도가 증가하고 있다. 면역관문억제제는 화학합성물 제품들이 주를 이루고 있으며, 원료 등을 해외에서 수입하여 제조되므로 약품의 단가가 높아지고 화학합성으로 인한 부작용이 일어날 수 있다.

[0009] 따라서 돼지감자와 같은 국내 천연 재료의 천연물 효능을 연구하여 부작용이 거의 없고, 면역력을 증진시켜 질병의 예방과 회복에 도움이 되는 물질을 개발하기 위해 노력하고 있으나, 아직까지는 돼지감자의 항암제 치료에 대한 관련 정보가 부족한 실정이다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

[0011] (특허문헌 0001) 특허등록 제10-20120021349호 유산균을 이용하여 돼지감자를 발효시킴으로써, 항당뇨 효능이 우수한 기능성 식품 및 약학 조성물

(특허문헌 0002) 특허등록 제10-2011-0135513호 돼지감자를 열풍건조 시켜 일정량의 수분을 제거한 후 분쇄하고 첨가물을 혼합하여 열풍건조 시킴으로써, 장기간 보관이 가능한 돼지감자를 포함한 식품 제조방법

(특허문헌 0003) 특허등록 제10-2011-0124526호 돼지감자 분말을 이용한 돼지감자 차와 음료에 관한 조성물

(특허문헌 0004) 특허등록 제10-0581539호 곡물류와 생약재 조성분을 임의로 첨가하여 당뇨병과 같은 각종 성인병 예방 및 개선 효과가 있는 건강보조식품 조성물

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0012] 화학성분을 주원료로 하는 면역관문억제제를 국내 토종자원인 돼지감자 지상부로부터 분리한 8-methoxyobliquin을 이용하여 독성 및 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

**과제의 해결 수단**

[0014] 본 발명은 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 함유하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 상기 과제를 해결하기 위하여, 건조된 돼지감자 지상부는 탄소수 1 내지 5의 알코올 또는 이들의 혼합용매 중 어느 하나에서 가용한 추출물을 포함한다. 상기 추출물은 극성에 따라 분획한 후 활성이 가장 높은 *n*-hexane 분획물을 Silica gel을 이용하여 open column을 실시하고, 위 open column에서 얻어진 분획물을 이용하여 Prep-LC RP C18을 수행하여 분취액을 분리한다. 위 과정에서 얻어진 분취액 구조 동정을 위해 NMR, MS 이용, 구조를 동정하는 과정으로 이루어진다.

[0015] 돼지감자(*Helianthus tuberosus* L.) 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 함유하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물은 감염, C형간염, 조직변이에 의한 양성종양, 양성종양, 악성종양 중에서 선택되는 어느 하나에 의해 손상된 조직을 치료 및 예방하며, 상기 조성물은 돼지감자(*Helianthus tuberosus* L.) 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물이 0.1중량% ~ 99중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 경피제, 좌제 또는 멸균 주사용 액 중에서 선택되는 어느 하나로 제형화 된 것을 특징으로 하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

**발명의 효과**

[0017] 본 발명은 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 하는 면역

관문억제제 치료용 약학적 조성물로, 항프로그램화 세포사멸-1 (Programmed cell death protein 1 : PD-1)과 항프로그램화 세포사멸 리간드-1 (Programmed death ligand 1 : PD-L1)의 상호작용 방해와 면역세포인 T세포의 활성을 증식시킴으로써 감염조직 및 변형 조직 등을 공격하여 면역 증강에 도움을 줄 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0019] 도 1은 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물 및 극성에 의한 분획물의 제조과정을 나타낸 그림이다.
- 도 2는 돼지감자 지상부 메탄올 추출물, 용매 분획(*n*-hexane, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc, *n*-butanol, H<sub>2</sub>O)을 HPLC로 나타낸 그림이다.
- 도 3은 돼지감자 지상부 메탄올 추출물의 *n*-hexane 분획물로부터 활성 물질을 분리하는 방법을 나타낸 그림이다.
- 도 4는 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 화합물의 구조를 나타낸 그림이다.
- 도 5는 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 화합물의 NMR 스펙트럼 분석 결과를 나타낸 그림이다.
- 도 6은 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물이 PD-L1의 발현에 미치는 영향을 나타낸 그림이다.
- 도 7은 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물이 마우스로부터 분리한 thymus 세포의 T세포 활성화를 나타낸 그림이다.
- 도 8은 돼지감자 지상부 메탄올 추출물이 슈반세포(SC4 Nf-2/-schwannluci) nude mouse 피하이식 모델에서의 양성종양 활성에 의한 종양 크기를 측정된 그림이다.
- 도 9는 본원발명의 돼지감자 지상부 메탄올 추출물을 이용한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 함유하는 농축액 및 농축액을 건조한 분말을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0020] 본 발명은 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 하는 면역관문억제제 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로 구체적인 실시예 및 비교예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 보다 상세히 설명한다. 본 발명의 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물 및 용매 분획 제조방법은 본원 발명의 출원인 및 발명자들에 의해 출원 등록된 출원번호 제10-2019-0040920호의 제조방법을 인용하여 제조되었다. 주요 제조방법은 다음과 같다.

[0021] **1. 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물 제조**

[0022] 돼지감자 지상부 650g을 메탄올 13L를 가하고, 초음파 추출과정을 4회 반복하였다. 얻어진 추출물을 감압 농축하여 53.6g의 메탄올 추출물을 얻었다. 메탄올 추출물을 메탄올 400 ml과 증류수 3600 ml을 첨가한 다음 이로부터 용매 극성에 따라 순차적으로 분획을 진행하였다(도 1).

[0024] **2. 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물, 용매 분획(*n*-hexane, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc, *n*-butanol, H<sub>2</sub>O)**

[0025] 상기에서 얻은 각 분획을 감압 농축한 결과, 헥산분획, 클로로포름 분획, 에틸아세테이트 분획, 부탄올 분획, 물 분획을 각각 8.0g(14.9%), 3.2g(6.1%), 3.6g(6.9%), 19.6g(36.6%), 12.7g(23.7%)을 얻을 수 있었다(도 2).

[0027] **3. 돼지감자 지상부의 *n*-hexane 분획물로부터 화합물 분리**

[0028] 상기에서 얻은 분획 중 *n*-헥산 분획 8.0g에 대하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(63-200 mesh ASTM, Merck)를 수행하였다. 이때 용리액으로는 *n*-헥산과 아세톤의 혼합 용매(200 : 1 → 아세톤)를 사용하였으며, 이를 수행하여 9개의 분획(H1-H9)을 회수하고 감압 농축하였다. 소분획 H7 (250mg)에 대하여 HPLC RP C18을 수행하였다. 이때 용리액으로는 MeOH과 Water의 혼합용매(60:40 → 메탄올)를 사용하여 H7-1~H7-4 분취액을 얻었다(도 3).

[0030] **4. 화합물의 구조 동정**

[0031] 상기 실시예에서 분리, 정제된 화합물의 구조를 동정하기 위하여 정상, 분자량, 질량분석, NMR 분석을 수행하였다(도 4).

- [0032] 4-1. 화합물 H7-2의 화합물 분석 결과
- [0033] 성상 : 황색의 시럽 분자식 : C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>
- [0034] Positive ESIMS (*m/z*) : 274.269 [M+H]<sup>+</sup>
- [0035] <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) : 도 5 참조
- [0036] <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) : 도 5 참조
- [0037] 분석결과 <sup>1</sup>H 스펙트럼에서 δ<sub>H</sub> 7.77 (1H, d, J=9.5Hz, H-3) 과 6.25(1H, d, J=9.5Hz, H-2)의 α, β-올레핀성 시그널을 보이며 δ<sub>H</sub> 3.95(8-OMe)에서 메톡시 프로톤 시그널을 나타내었다. δ<sub>H</sub> 5.08 과 δ<sub>H</sub> 5.17 (1H, s, H-13)에서 geminal 올레핀 프로톤 시그널을 나타내었다. <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼에서 락톤 카보닐 카본 시그널이 δ<sub>C</sub> 163.0 (C-1)에서 확인하였다. HMBC 스펙트라에서 δ<sub>H</sub> 4.06, 30.4(H-10)는 δ<sub>C</sub> 77.06(C-11)과 114.99(C-13)에 상관관계에 의해서 화학시프트를 나타내었다(도 5).
- [0039] **5. 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin이 PD-L1의 발현에 미치는 영향**
- [0040] 세포를 60mm dish에 3.5 X 10<sup>5</sup> 세포로 균일하게 분포시킨 후 24시간 안정화시킨다. 24시간 후, 고갈 및 시료를 처리한다. 시료처리 24시간 후 PBS로 두 번 세척 하여 1x lysis buffer로 용해한다. 상온에서 30분간 세포를 용해 시킨 후, 4℃ 12,000rpm에서 15분간 원심분리한다.
- [0041] 원심분리 후 상층액만 모아 -20℃에서 보관하여 사용한다. 단백질 분석기법 (Immunoblotting)을 위해 단백질 25ug/lane을 10% SDS-Polyacrylamide gel 상에서 전기영동하고, membrane은 5% Skim milk를 첨가하여 상온에서 1시간 반응시킨다. 1차 항체는 Tris Buffered saline에 1:1000 비율로 처리하였으며, 다음 날 TBST (Tris Buffered saline-Tween 20)에 세 번 washing 후 2차 항체는 3% skim milk에 anti-rabbit 또는 anti-mouse antibody (2차 항체)를 1:1000 비율로 1시간 처리한 후 immunoblotting 한다.
- [0042] 상기 실시 예 1에서 얻은 분획 중 *m*-핵산 분획에 대하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 얻은 9개의 분획(H1~H9)을 얻었다. 이러한 분획물을 10μg/ml 씩 삼중음성 지방암세포에 처리하여 PD-L1 (Programmed deathligand 1)의 발현을 확인한 결과, 대조군에 비해 유의성 있게 PD-L1의 발현이 감소하는 것을 확인할 수 있었다.
- [0043] 돼지감자 지상부 메탄올 추출물의 *m*-핵산 분획에 대하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 얻은 9개의 분획(H1~H9) 중 소분획 H7(250mg)에 대하여 HPLC RP C18을 수행하여 H7-1~H7-4 분취액을 얻었다. 이 중에서 H7-2 분취액을 1, 5, 10ug/ml 씩 MDA-MB-231 세포에 처리하여 PD-L1 (Programmed death-ligand 1)의 발현을 확인한 결과, 대조군에 비해 H7-2 분취액 10ug/ml에서 유의하게 PD-L1의 발현이 감소하는 것을 확인할 수 있었다(도 6). H7-2 분취액은 8-methoxyobliquin 화합물로 확인하였다.
- [0045] **6. 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물이 마우스로부터 분리한 thymus 세포의 증식에 미치는 영향 측정**
- [0046] 6주령의 ICR 수컷 마우스를 경추 탈골하여 희생시키고 무균적으로 thymus(흉선)을 적출하여 100 mesh 망 위에서 분쇄하여 single 세포로 만들었다. 단핵 세포층만 치하여 12,000rpm에서 5분씩 3회 원심분리하여 thymus 세포를 준비하였다.
- [0047] Thymus(T세포)를 5x10<sup>4</sup> cells/well이 되도록 10% heat-inactivated FBS가 함유된 DMEM 배지로 희석하여 96 well plate에 100ul 씩 분주하였다. 돼지감자 메탄올 추출물의 H7 분획물 및 H7-2(8-methoxyobliquin) 화합물을 1, 5ug/mL 농도로 희석하여 분주하였으며, 30분 후 1ug/mL ConA (concanavalin A)를 처리하여 37℃의 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 48시간 배양하였다. 암 조건에서 5mg/mL 농도의 WST-1 (water soluble tetrazolium salts) solution을 첨가하여 2시간 반응 후 440nm에서 O.D. 값을 측정하였다.
- [0048] 돼지감자 지상부 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin 화합물을 T세포 활성화를 확인하기 위하여 T세포의 mitogen인 ConA (1ug/mL)를 처리하여 대조군으로 사용하였다. 대조군은 정상적으로 유도하는 것을 확인하였으며, 8-methoxyobliquin 화합물 1, 5ug/mL 농도에서 ConA (1ug/mL)보다 T세포의 증식능을 유도하는 것을 확



인하였다(도 7).

**[0050] 7. 돼지감자 지상부 메탄올 추출물에 의한 슈반세포 (SC4 Nf2-/-schwann luci) nude mouse 피하이식 모델에서의 양성종양 활성 효과**

**[0051]** 액체 질소 속에서 냉동보관 중이던 슈반세포를 녹인 후 세포 배양을 실시하였다. 세포의 배양은 CO<sub>2</sub> incubator (Forma, USA) 내에서 온도 37℃와 CO<sub>2</sub> 농도 5%로 맞춰서 배양하였다. 배양 최종일에 모든 슈반세포를 수거하여 계수하고 serum-free media를 이용하여 세포 농도를 3.4x10<sup>5</sup> cells/ml로 조절하였다. 이렇게 조절된 세포 배양액을 마우스당 0.3 ml (1x10<sup>5</sup> cells/mouse)씩 우측의 견갑부와 흉벽 사이의 액와 부위 피하에 주입하였다.

**[0052]** 이후 돼지감자 지상부 메탄올 추출물을 투여하기 위하여 Tween 20을 생리식염수에 녹여 5% Tween 20을 만들었고, 돼지감자 지상부 메탄올 추출물을 5% Tween20 용매에 10mg/ml의 농도로 조제하였다. 조제된 시료는 마우스 20g당 0.2ml (10ml/kg)씩 암세포를 이식하였고, 이식 다음 날부터 주 5회 투여 / 총 2주간 반복 복강투여 하였다. 슈반세포(SC4 Nf2-/-schwann luci) nude mouse 피하이식 모델에 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물을 투여한 전, 후 종양의 크기를 확인한 결과 양성종양의 크기가 감소함을 확인할 수 있었다(도 8).

**[0054] 8. 돼지감자 지상부 메탄올 추출물을 이용한 약학적 제형물 제조**

**[0055]** 돼지감자 지상부 메탄올 추출물을 이용한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 함유하는 면역관문억제제 효과를 갖는 항암제 내성 종양 치료용 약학적 조성물은 정제 및 캡슐제, 연질 캡슐제, 과립제, 액제 형태로 제조될 수 있다.

**[0056]** 도 9는 약학적 제제의 제조를 위한 본원발명의 돼지감자 지상부 메탄올 추출물을 이용한 8-methoxyobliquin 화합물을 유효성분으로 함유하는 농축액 및 농축액을 건조한 분말을 나타낸다.

**[0057]** 본원발명의 실시 형태에 따르면, 상기 조성물이 0.01 내지 99.9중량%로 포함되도록 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸, 경피제, 좌제 또는 멸균 주사용 액으로 제형화하여 제조할 수 있다.

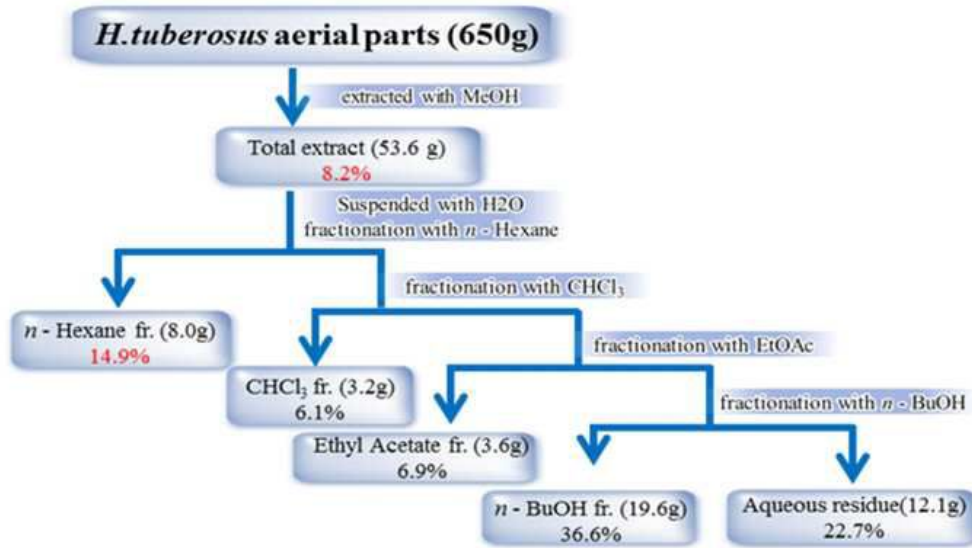
**산업상 이용가능성**

**[0059]** 본 발명의 돼지감자 지상부의 메탄올 추출물로부터 분리한 8-methoxyobliquin을 유효성분으로 하는 면역관문억제제 치료용 약학적 조성물은 항 프로그램화 세포사멸 리간드 1(programed death-ligand 1; PD-L1)의 발현 억제 활성, T세포의 활성 증진 및 양성종양 활성을 억제하여 면역관문억제제 치료에 기여한다.

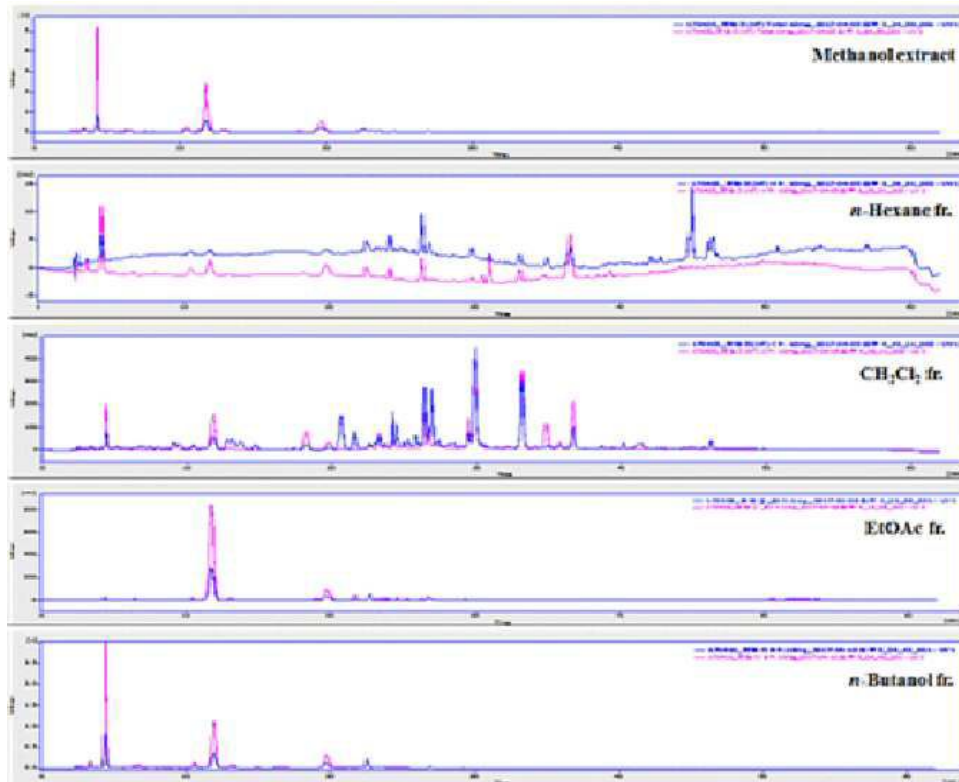
도면

도면1

[돼지감자 지상부의 메탄올 추출물]

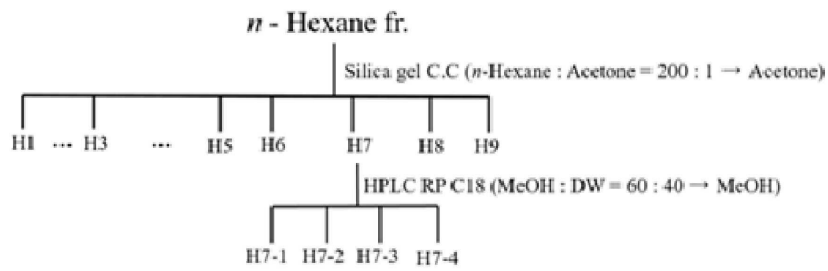


도면2

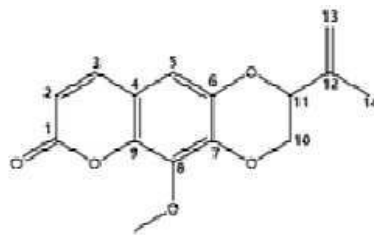




도면3

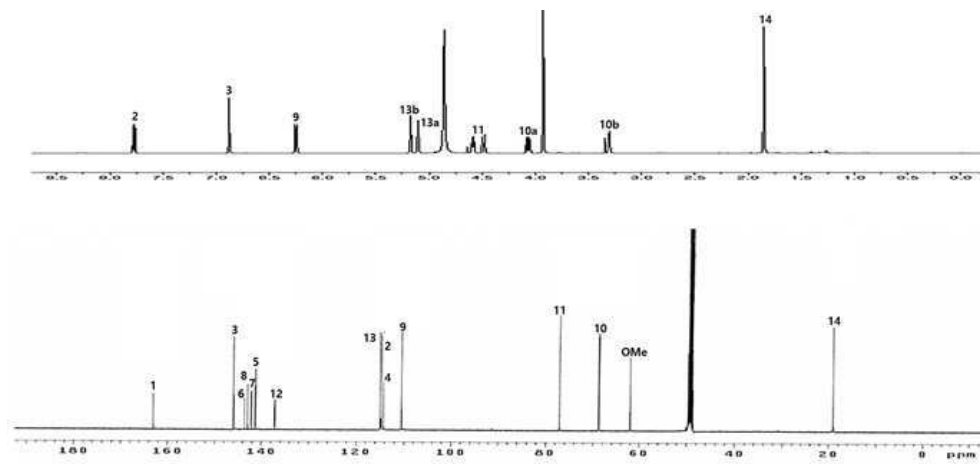


도면4



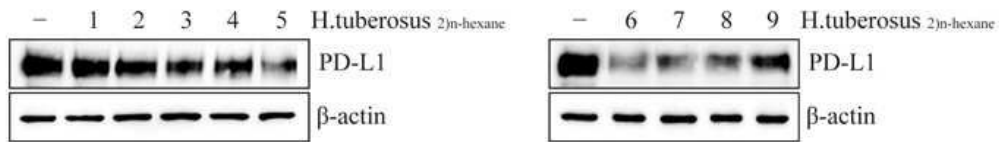
No.	$\delta_H(J=Hz)$	$\delta_C$	dept	HMBC
1		163.0	C	114.6, 110.4
2	6.25, d, $J=9.5$	114.6	CH	
3	7.77, d, $J=9.5$	145.9	CH	
4		114.2	C	114.9, 114.6, 110.4, 77.0
5	6.87, s	110.4	CH	114.6
6		142.9	C	
7		142.1	C	
8		143.6	C	145.9, 114.6
9		141.3	C	145.9
10	4.06, dd, $J=11.5, 2.3$ / 3.34, dd, $J=11.5, 8.2$	68.7	CH <sub>2</sub>	114.9, 77.0
11	4.58, br dd, $J=8.2, 2.3$	77.0	CH	114.9, 68.7
12		137.1	C	145.9, 114.6
13	5.17, s/5.08, s	114.9	CH <sub>2</sub>	
14	1.85, br s	19.0	CH <sub>3</sub>	77.0, 68.7
OMe	3.95, s	62.0		

도면5

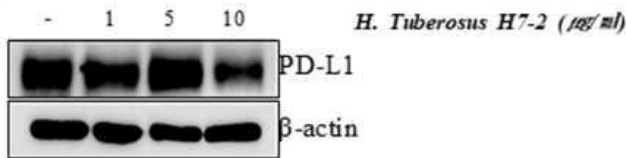


도면6

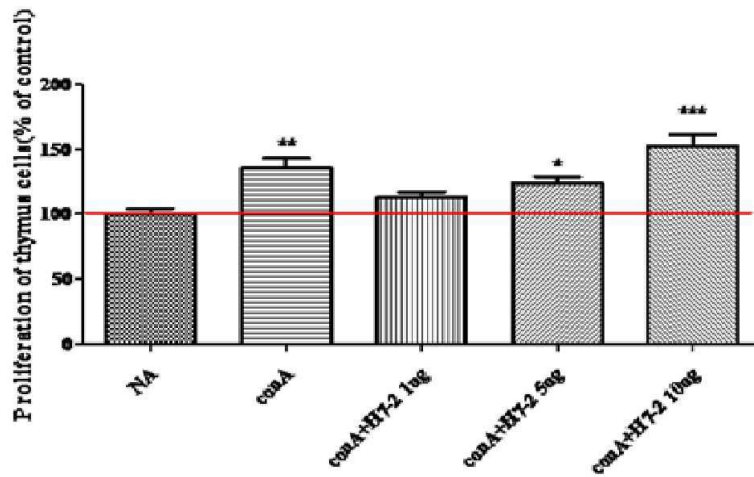
(A)



(B)



도면7



도면8



도면9

