(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0051686
(43) 공개일자 2024년04월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/575 (2006.01) *A61K 31/704* (2006.01)
A61K 36/258 (2006.01) *A61K 36/424* (2006.01)
A61K 36/63 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/575 (2013.01)
A61K 31/704 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0131658
(22) 출원일자 2022년10월13일
심사청구일자 2022년10월13일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
류종훈
서울특별시 강남구 삼성로 150, 101동 609호(대치동, 한보미도맨션)
정서윤
서울특별시 성북구 월곡로10길 64, 502호(종암동, 한솔에코타운)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

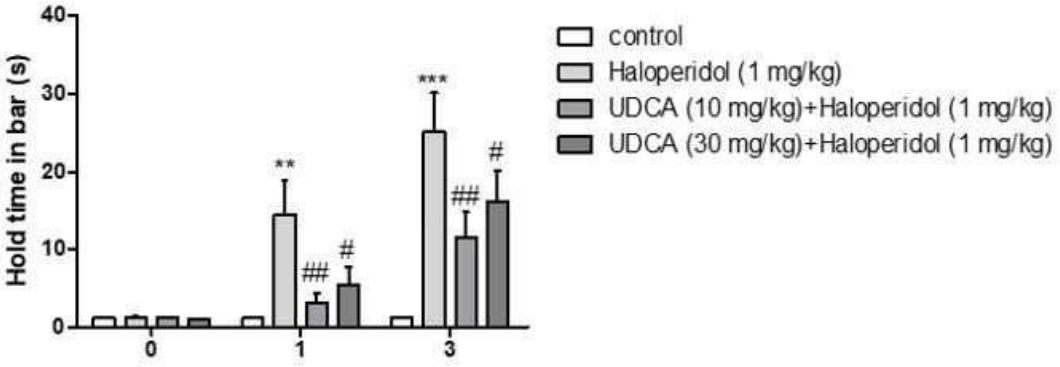
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **TGR5 효능제를 포함하는 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물 및 그의 용도**

(57) 요 약

TGR5 효능제를 포함하는 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물 및 그의 용도를 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 36/258 (2013.01)
A61K 36/424 (2013.01)
A61K 36/63 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 25/14 (2018.01)

(72) 발명자
이재열
서울특별시 서대문구 세검정로3길 63, 101동 1702호(홍제동, 태영으뜸아파트)
민지원
서울특별시 노원구 노원로22길 34, 101동 1201호(중계동, 롯데우성아파트)
강우창
서울특별시 강남구 봉은사로113길 25, 501호(삼성동, 강변삼부아파트)
전미진
서울특별시 동대문구 이문로9나길 6-3, 402호(이문동)
장대식
서울특별시 강남구 광평로10길 50, 109동 104호(일원동, 청솔빌리지)
김재연
경기도 화성시 동탄나루로 55, 645동 1302호(반송동 동탄나루마을월드메르디앙 반도유보라 645동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711168991
과제번호 2021R1A2B5B01001916
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
연구과제명 조현병 발병기전 이해 및 진단 마커로서 CUX1과 2 단백질의 역활 규명
기 여 율 1/2
과제수행기관명 경희대학교
연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 9991007742
과제번호 HN21C1076000021
부처명 다부처
과제관리(전문)기관명 (재단)국가신약개발재단
연구사업명 국가신약개발사업(R&D)(과기정통부,복지부,산업부)
연구과제명 α2 adrenergic 수용체 길항 및 NDRI 특성의 화합물을 이용한 우울증 치료제에 대한 선도물질 도출 연구
기 여 율 1/2
과제수행기관명 경희대학교 산학협력단
연구기간 2021.11.01 ~ 2021.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

활성 성분으로서 TGR5 효능제를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 TGR5 효능제는 담즙산, 펜타사이클릭 트리테르펜 유도체, 및 진세노사이드로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것인 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 TGR5 효능제는 콜산, 케노데옥시콜산, 리토콜산, 데옥시콜산, 우르소데옥시콜산, 타우로데옥시콜산, 올레아놀릭산, Rb1, Rg1, Rg3, Rh2, INT-777, TRC210258, 및 WB403으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 TGR5 효능제는 올리브 추출물, 인삼 추출물, 홍삼 추출물, 및 돌외 추출물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 약물은 항정신병약, 항우울약, 리튬, 칼슘채널 차단약, 항구토약, 및 흥분약으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 항우울약은 세로토닌 선택적 재흡수 억제제(SSRI), 및 삼환계 항우울약(TCA)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것이고, 상기 항정신병약은 부티로페논계 및 페닐피페라진계 항정신병약으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 약물은 할로페리돌, 아리피프라졸, 플루옥세틴, 및 플루나리진으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 약물로 유발된 운동장애는 약물로 유발되는 추체외로 증상인 것인 조성물.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 상기 추체외로 증상은 가성파킨슨증후군(pseudoparkinsonism), 근긴장이상증(dystonia), 좌불안석(akathisia), 지연발생 운동이상증(tardive dyskinesia) 및 지연발생 근긴장이상증(tardive dystonia)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 약물과 함께 개체에 투여하는데 사용하기 위한 것인 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 투여는 동시, 또는 순차로 투여하기 위한 것인 조성물.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 상기 개체는 상기 약물을 투여 받았거나, 투여 받고 있거나 투여 받을 예정인 것인 조성물.

청구항 13

청구항 10에 있어서, 상기 개체는 약물로 유발된 운동장애를 가지고 있는 것인 조성물.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 운동장애를 유발하는 약물을 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 운동장애를 유발하는 약물은 상기 TGR5 효능제와 별개로 제형화된 것인 조성물.

청구항 16

TGR5 효능제를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애를 개선하기 위한 건강기능식품 조성물.

청구항 17

활성 성분으로서 TGR5 효능제를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 키트.

청구항 18

치료적 유효량의 TGR5 효능제를 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 약물로 유발된 운동장애를 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 19

TGR5 효능제와 약물로 유발된 운동장애를 유발하는 약물을 조합하는 단계를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

청구항 20

TGR5를 발현하는 세포를 시험 화합물과 접촉시키는 단계; 및

상기 세포에서 TGR5의 활성 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약물을 스크린하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] TGR5 효능제를 포함하는 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] TGR5는 세포 표면에 존재하는 G 단백질-결합 수용체(G protein-coupled receptor) 중 하나로 담즙산의 수용체로 작용하여 세포내 cAMP 농도를 증가시켜 신호전달 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다.

[0003] 항정신병 약물과 같은 약물을 개체에 투여하는 경우, 부작용으로서 투여되는 약물에 의하여 개체에서 운동장애가 유도되는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, 항정신병 약물인 할로페리돌, 항우울약물인 플루옥세틴 등 일부에서 약물에 의하여 운동장애가 유도되는 것으로 알려져 있다.

[0004] 따라서, 개체에서 이러한 약물에 의하여 유도된 운동장애를 예방 또는 개선하기 위한 물질 및 이의 용도에 대한 요구가 존재하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 일 양상은 활성 성분으로서 다케다 G 단백질 수용체 5(Takeda G protein receptor, TGR5) 효능제를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0006] 다른 양상은 TGR5 효능제를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애를 예방 또는 개선하기 위한 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0007] 다른 양상은 TGR5 효능제를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 키트를 제공한다.

[0008] 다른 양상은 치료적 유효량의 TGR5 효능제를 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 약물로 유발된 운동장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0009] 다른 양상은 TGR5 효능제와 약물로 유발된 운동장애를 유발하는 약물을 조합하는 단계를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0010] 다른 양상은 TGR5 효능제와 약물로 유발된 운동장애를 유발하는 약물을 조합하는 단계를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 키트를 제조하는 방법을 제공한다.

[0011] 다른 양상은 TGR5를 발현하는 세포를 시험 화합물과 접촉시키는 단계; 및 상기 세포에서 TGR5의 활성 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약물을 스크린하는 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0012] 일 양상은 활성 성분으로서 TGR5 효능제를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0013] 상기 약물로 유발된 운동장애에 있어서, TGR5 효능제는 TGR5에 결합하여 TGR5의 활성화에 의하여 유도된 세포내 활성을 증가시키는 것일 수 있다. 상기 세포 내 활성은 아데닐레이트 사이클라제 효소 활성일 수 있다.

[0014] 상기 TGR5 효능제는 임의의 알려진 것일 수 있다. 본 명세서에 있어서, "TGR5 효능제"는 TGR5 효능제뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 이의 유도체로서 TGR5 효능제의 활성을 보유하고 있는 것일 수 있다. 상기 TGR5 효능제는 임의의 알려진 약물, 예를 들면 허가된 약물일 수 있다. 상기 TGR5 효능제는 담즙산, 펜타사이클릭 트리테르펜계 화합물 또는 이의 유도체, 및 진세노사이드로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다. 상기 TGR5 효능제은 합성된 화합물 예를 들면, INT-777, TRC210258, 및 WB403으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다.

[0015] 상기 담즙산은 1차 담즙산 및 2차 담즙산을 포함한다. 상기 담즙산은 콜산(cholic acid, CA), 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA), 리토콜산(lithocholic acid, LCA), 데옥시콜산(deoxycholic acid, DCA), 우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid, UDCA), 및 타우로데옥시콜산(taurodeoxycholic acid, TUDCA)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다. 상기 담즙산은 분리된 담즙산뿐만 아니라 이를 포함하는 추출물을 포함한다.

[0016] 상기 펜타사이클릭 트리테르펜계(pentacyclic triterpenes) 화합물은 식물에서 널리 존재하는 2차 식물 대사산물일 수 있다. 상기 펜타사이클릭 트리테르펜 화합물은 그 골격 구조에 따라 3개 패밀리로 다시 구분된다: 루판(lupane), 올레안(olean) 및 우르산(ursane). 상기 펜타사이클릭 트리테르펜 화합물은 올레아놀릭산, 및 마스리닉산을 포함하는 것일 수 있다. 상기 펜타사이클릭 트리테르펜 화합물은 자연에 널리 분포한다. 예를 들면, 올레아놀릭산은 올리브 잎(Olea europaea L.), 메리골드 꽃 (Calendula officinalis L.), 로즈마리 잎 (Rosmarinus officinalis L.), 대추(Zizyphus jujuba Miller var. inermis Rehder) 및 정향 (Syzygium aromaticum L.)에 존재한다. 상기 펜타사이클릭 트리테르펜 화합물은 분리된 것뿐만 아니라 이를 포함하는 추출물을 포함한다. 상기 추출물은 올리브 잎(Olea europaea L.), 메리골드 꽃 (Calendula officinalis L.), 로즈마리 잎 (Rosmarinus officinalis L.), 대추(Zizyphus jujuba Miller var. inermis Rehder) 및 정향 (Syzygium aromaticum L.)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추출물일 수 있다.

[0017] 상기 추출물은 상기 펜타사이클릭 트리테르펜 화합물을 포함하는 식물체를 물, 알콜, 에틸아세테이트, 글리세린, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜 또는 이들의 혼합용매 중에서 추출한 것일 수 있다. 상기 혼합용매는 함수 알콜, 함수 글리세린, 함수 에틸렌글리콜, 함수 프로필렌글리콜, 또는 함수 부틸렌글리콜일

수 있다. 상기 추출물은 물, C1-C4 알콜, 또는 이의 혼합물의 추출물일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 추출물은 C1-C4 알콜의 추출물이다. 상기 식물체는 잎, 뿌리, 열매, 전초, 가지, 또는 이의 조합일 수 있다. 상기 알콜은 30 내지 99.9%의 알콜, 30%, 70% 또는 99.9% 알콜일 수 있다. 상기 추출은 상기 식물체를 상기 용매 중에서 인큐베이션하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 추출은 예를 들면, 상기 식물체를 상기 식물체 중량의 약 1 내지 100배(v/w), 또는 약 5 내지 20배(v/w)의 물, C_1-C_4 알콜 또는 이들의 혼합용매, 또는 물, 에탄올 또는 이들의 혼합용매, 또는 물 및 에탄올 혼합용매, 또는 60 내지 99.9% 에탄올과 혼합하고, 30 내지 110℃, 또는 50 내지 100℃에서 1시간 내지 5시간, 또는 1시간 내지 3시간 동안 냉침추출, 열수추출, 초음파 추출, 환류냉각추출, 가열추출 등의 추출방법, 또는 초음파 추출법 또는 환류 냉각 추출법으로 추출한 후, 그 여과물을 여과하고 감압농축 및 건조하여 본 발명의 추출물을 수득하는 것일 수 있다.

[0018] 일 구체예에서, 상기 추출은 상기 식물체를 상기 식물체 중량의 약 1 내지 100배(v/w)의 물, C_1-C_4 알콜 또는 이들의 혼합용매와 혼합하고, 30 내지 110℃에서 1시간 내지 5시간, 동안 냉침추출, 열수추출, 초음파 추출, 환류냉각추출, 또는 가열추출법으로 추출하는 제1단계; 및 그 산물을 여과하고 감압농축 및 건조하는 제2단계를 포함하여 추출물을 수득하는 것일 수 있다.

[0020] 상기 진세노사이드는 천연물 스테로이드 글리코시드 및 트리테르펜 사포닌의 일 클라스이다. 진세노사이드 화합물은 식물 예를 들면, Panax 속 식물에서 분리될 수 있다. 진세노사이드는 아글리콘(aglycone) 탄소 골격에 근거하여 2개 그룹으로 분류될 수 있다: 알려진 대부분의 진세노사이드를 포함하는, 4-고리 담마란(dammanraen) 패밀리, 및 올레난 패밀리(oleanane family). 담마란은 다시 프로토파낙스디올류(protopanaxadiols, PTD)와 프로토파낙스트리올류(protopanaxatriols, PTT)로 분류된다. 올레난 패밀리는 펜타사이클릭 트리테르펜 화합물의 일종이다. 상기 진세노사이드는 Rb1, Rg1, Rg3, 및 Rh2로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다.

[0021] 상기 Panax 속 식물은 인삼(*Panax ginseng*), 화기삼(*Panax quinquefolius*), 삼칠근(*Panax notoginseng*, *Panax pseudoginseng*), 베트남 인삼(*Panax vietnamensis*), 삼엽삼(*Panax trifolius*), 죽절인삼(*Panax japonicus*), *Panax assamicus*, *Panax bipinnatifidus* Seem. var. *angustifolius* (Burkill) J.Wen, *Panax sokpayensis* Shiva K.Sharma & Pandit, *Panax wangianus* S.C.Sun, *Panax zingiberensis* C.Y.Wu & Feng, *Panax pseudoginseng* Wall., 및 *Panax stipuleanatus* H.T.Tsai & K.M.Feng을 포함한다. 진세노사이드가 분리될 수 있는 식물은 돌외(*Gynostemma pentaphyllum* (Thunberg) Makino)를 포함한다.

[0022] 본 명세서에 있어서, 상기 진세노사이드는 분리된 것뿐만 이를 포함하는 추출물을 포함한다. 상기 추출물은 상기 Panax 속 식물 추출물, 돌외 추출물, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 상기 진세노사이드 함유 식물로부터 진세노사이드의 추출은 상기 펜타사이클릭 트리테르펜(pentacyclic triterpenes) 화합물을 식물체로부터 추출하는 동일한 과정에 의하여 수행될 수 있다.

[0024] 상기 약제학적 조성물에 있어서, 상기 "약물"은 그의 섭취에 의하여 부작용으로 개체에서 운동장애를 유도하는 것이면 어느 것이나 포함된다. 상기 약물은 도파민 수용체 차단제, 항구토 약물, 리튬, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울약, 칼슘 채널 차단약, 흥분성 약물, 및 이의 조합을 포함할 수 있다. 상기 도파민 수용체 차단제는 항정신병 약물일 수 있다. 상기 약물은 항정신병 약물, 비정형 정신병 약물, 항구토 약물, 리튬, 항우울 약물,및 흥분성 약물(psycostimultants), 및 이의 조합을 포함할 수 있다.

[0025] 상기 "운동장애(movement disorder)"는 추체외로 증상(extrapyamidal symptoms)일 수 있다. 상기 추체외로 증상은 급성으로 나타나는 가성파킨슨증후군(pseudoparkinsonism), 근긴장이상증(dystonia), 좌불안석(akathisia)과 지발성으로 나타나는 지연발생 운동이상증(tardive dyskinesia), 및 지연발생 근긴장이상증(tardive dystonia)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다. 상기 추체외로 증상은 상기 열거된 모든 증상을 포함하는 것일 수 있다.

[0026] 상기 약물은 항정신병약, 비정형 항정신병 약물, 항우울약, 리튬, 칼슘채널 차단약, 항구토약, 및 흥분약으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다. 상기 항우울약은 세로토닌 선택적 재흡수 억제제(SSRI), 및 삼환계 항우울약(TCA)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다. 상기 항정신병약은 부티로페논계 및 페닐피페라진계 항정신병약을 포함할 수 있다. 상기 부티로페논계 항정신병약은 부티로페논

구조 즉, 케톤에 페닐 고리와 부틸 사슬이 연결된 구조를 공통적으로 갖는 것일 수 있다. 상기 부티로페논계 항정신병약은 부티로페논 구조에 치환에 의하여 얻어진 항정신병 활성을 갖는 화합물일 수 있다. 상기 부티로페논계 항정신병약은 할로페리돌을 포함할 수 있다. 예를 들면, 부티로페논계 약물은 할로페리돌, 벤페리돌 및 드로페리돌을 포함한다.

[0027] 상기 페닐피페라진계 항정신병약은 페닐피페라진 구조를 공통으로 가진 화합물로서, 도파민 부분 효능제일 수 있다. 상기 도파민 부분 효능제는 도파민 D2 수용체에 부분적으로 작용하여 도파민이 과도하게 분비된 상태에서는 도파민의 농도를 낮춰주는 길항제로, 도파민 분비량이 부족한 상태에서는 도파민 효능제로 작용하여 도파민의 분비량을 일정 수준으로 유지시키는 것일 수 있다. 상기 페닐피페라진계 항정신병약은 아리피프라졸을 포함할 수 있다.

[0028] 상기 항구토 약물은 메토클로프라미드를 포함할 수 있다. 상기 칼슘채널 차단약은 플루나리진, 시나리진, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 상기 항우울약은 플루옥세틴을 포함할 수 있다. 상기 비정형 항정신병 약물은 아리피프라졸을 포함할 수 있다.

[0029] 일 구체예에서, 상기 약물은 할로페리돌, 아리피프라졸, 플루옥세틴, 및 플루나리진으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다.

[0031] 상기 약제학적 조성물은 상기 약물과 함께 개체에 투여하는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 상기 약물에 대하여는 상기한 바와 같다. 상기 투여는 동시, 순차로, 또는 이의 조합으로 투여하기 위한 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 투여는 상기 약물을 먼저 투여한 후, TGR5 효능제를 투여하는 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 투여는 상기 약물을 먼저 투여한 후, 개체에서 약물에 의하여 유도되는 운동장애가 유발되거나 유발된 가능성이 있는 경우, 상기 TGR5 효능제를 투여하는 것일 수 있다. 상기 개체는 상기 약물을 투여 받았거나, 투여 받고 있거나 투여 받을 예정인 것일 수 있다. 상기 개체는 약물로 유발된 운동장애를 가지고 있는 것일 수 있다. 상기 개체는 포유동물일 수 있다. 상기 개체는 사람을 포함한 포유동물 또는 사람을 제외한 포유동물일 수 있다.

[0032] 상기 약제학적 조성물은 상기 약물을 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 약물은 상기 TGR5 효능제와 함께 또는 별개로 제형화된 것일 수 있다. 상기 약물은 상기 TGR5 효능제와 동일 제형 또는 다른 제형을 갖는 것일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 상기 약물을 더 포함함으로써, 개체에서 상기 약물이 유도하는 부작용 중의 하나인 추체외로 증상을 유도하지 않으면서 약물의 효과를 발휘할 수 있다.

[0033] 본 명세서에 있어서, 용어 "활성 성분으로서"는 약물로 유발된 운동장애를 예방 또는 치료하는 데 유용한 정도의 활성을 보이도록 하는 양을 나타낸다.

[0035] 상기 약제학적 조성물은 경구 및 비경구 제형일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 희석제, 담체 또는 부형제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 또는 이의 조합일 수 있다.

[0036] 경구 투여 제형은 고형 제제일 수 있다. 상기 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제 또는 캡슐제일 수 있다. 이러한 고형 제제는 본 발명의 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토오스, 및 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 고형 제제는 단순한 부형제 이외에 마그네슘, 스티레이드, 탈크 같은 윤활제도 사용하여 조제될 수 있다.

[0037] 경구 투여 제형은 액상 제제일 수 있다. 상기 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제일 수 있다. 예를 들면, 상기 액상 제제는 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 및 보존제 등을 포함할 수 있다.

[0038] 비경구 투여 제제는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제 및 좌제를 포함한다. 비수성용제와 현탁용제로는 프로필레글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤 및 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 비경구 투여시 피하주사, 정맥주사 또는 근육내 주사를 통하여 투여될 수 있다.

[0039] 상기 약제학적 조성물은 단일 투여 제형 또는 다중 투여 제형일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 0.01 g 내지

1.0 g, 또는 0.03 g 내지 0.3 g의 TGR5 효능제를 포함할 수 있다. 그러나 상기 약제학적 조성물 중 상기 TGR5 효능제의 양은 환자의 중증, 나이, 성별, 체중 등의 환자의 상태와 약물의 제형, 투여경로 및 투여 기간에 따라 적절하게 조절될 수 있다.

[0040] 상기 약제학적 조성물은 또한 운동장애를 유발하는 약물을 더 포함할 수 있다. 상기 약제학적 조성물 중 상기 약물의 양은 상기 TGR5 효능제의 1 중량에 대하여 0.1 내지 3 중량, 예를 들면, 0.01 내지 0.1 중량, 0.01 내지 0.08 중량, 또는 0.01 내지 0.05 중량일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 예를 들면, 0.01 g 내지 1.0 g, 또는 0.03 g 내지 0.3 g의 운동장애를 유발하는 약물을 더 포함할 수 있다.

[0042] 다른 양상은 TGR5 효능제를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애를 예방 또는 개선하기 위한 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0043] 상기 건강기능식품 조성물에 있어서, "TGR5 효능제", "약물", "약물로 유발된 운동장애" 등에 대하여는 상기 약제학적 조성물에 대하여 기술한 바와 같다. 상기 TGR5 효능제는 이를 포함하는 추출물일 수 있다. 상기 추출물은 인삼, 돌외, 또는 올리브 추출물일 수 있다.

[0044] 상기 건강기능식품 조성물은 추출물을 그대로 포함하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 포함할 수 있다. 상기 TGR5 효능제 예를 들면, 이를 포함하는 추출물의 함량은 약물로 유발된 운동장애를 예방 또는 개선하기에 필요한 양일 수 있다. 상기 함량은 사용 목적 예를 들면, 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 상기 건강기능식품 조성물은 TGR5 효능제, 예를 들면, 이를 포함하는 추출물을 조성물의 총 중량에 대하여 1 내지 5 중량%를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 건강기능식품 조성물은, 건강 음료의 형태인 경우, 100 ml를 기준으로 0.02 내지 10 g, 또는 0.3 내지 1 g의 TGR5 효능제, 예를 들면, 이를 포함하는 추출물을 포함할 수 있다.

[0045] 또한, 상기 식품의 종류에는 특별한 제한이 없다. 본 발명의 추출물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 음료, 껌, 비타민 복합제, 드링크제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0046] 본 발명의 건강기능식품은 건강기능음료일 수 있으며, 상기 음료는 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 예로는 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, 에리트릴톨 등의 당알콜이다. 또한, 상술한 것 이외의 향미제 예를 들면, 사카린, 아스파르탐 등을 사용할 수 있다.

[0047] 본 발명의 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 예를 들면, 전해질, 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제 예를 들면, 치즈, 초콜릿 등, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.

[0049] 다른 양상은 TGR5 효능제를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애를 억제용 예방 또는 치료하는데 사용하기 위한 키트를 제공한다.

[0050] 상기 키트에 있어서, "TGR5 효능제", "약물", "약물로 유발된 운동장애" 등에 대하여는 상기 약제학적 조성물에 대하여 기술한 바와 같다. 상기 TGR5 효능제는 이를 포함하는 추출물일 수 있다. 상기 추출물은 인삼, 돌외, 또는 올리브 추출물일 수 있다. 상기 키트는 상기 약물을 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 TGR5 효능제는 담즙산, 펜타사이클릭 트리테르펜계 화합물 또는 이의 유도체, 및 진세노사이드로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다. 진세노사이드는 Rb1, Rg1, Rg3, 또는 Rh2일 수 있다. 상기 약물은 항정신병약, 항우울약, 리튬, 칼슘채널 차단약, 항구토약, 및 흥분약으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다.

[0051] 다른 양상은 치료적 유효량의 TGR5 효능제를 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 약물로 유발된 운동장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0052] 상기 방법에 있어서, "TGR5 효능제", "약물", "약물로 유발된 운동장애" 등에 대하여는 상기 약제학적 조성물에 대하여 기술한 바와 같다.

[0053] 상기 방법에 있어서, 상기 효능제는 상기한 약제학적 조성물의 형태인 것일 수 있다.

[0054] 상기 투여는 경구 또는 비경구 투여일 수 있다.

[0055] 상기 "치료적 유효량"은 개체에서 약물로 유발된 운동장애를 예방 또는 치료하는데 필요한 TGR5 효능제의 양일 수 있다.

[0056] 상기 투여는 0.1mg 내지 25mg/kg 체중/일, 또는 0.5mg 내지 20mg/kg 체중/일의 양으로 투여하는 것일 수 있다. 또한, 상기 투여는 성인 1일 0.1 g 내지 10 g의 용량으로, 또는 0.3 g 내지 3 g의 용량으로 투여하는 것일 수 있다. 투여는 단회 또는 수회로 선택적으로 이루어질 수 있다. 그러나 상기 투여량은 환자의 중증, 나이, 성별, 체중 등의 환자의 상태와 약물의 제형, 투여경로 및 투여 기간에 따라 적절하게 조절될 수 있다.

[0058] 다른 양상은 TGR5 효능제와 약물로 유발된 운동장애를 유발하는 약물을 조합하는 단계를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0059] 다른 양상은 TGR5 효능제와 약물로 유발된 운동장애를 유발하는 약물을 조합하는 단계를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 키트를 제조하는 방법을 제공한다.

[0060] 다른 양상은 TGR5를 발현하는 세포를 시험 화합물과 접촉시키는 단계; 및 상기 세포에서 TGR5의 활성 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 약물로 유발된 운동장애의 예방 또는 치료를 위한 약물을 스크린하는 방법을 제공한다.

[0061] 상기 방법에 있어서, 상기 수준을 측정하는 단계는 세포 내에서 TGR5에 의하여 활성화되는 효소의 활성 수준을 측정하는 단계를 포함하는 것일 수 있다. 상기 TGR5에 의하여 활성화되는 효소는 아데닐레이트 사이클라제인 것일 수 있다.

발명의 효과

[0063] 본 발명의 TGR5 효능제 예를 들면, 담즙산 유도체, 펜타사이클릭 트리테르펜 유도체 또는 이들이 함유되어 있는 추출물, 인삼 또는 홍삼, 인삼 속 식물 및 돌외 추출물 또는 이들에서 분리된 진세노사이드, 합성된 TGR5 효능제는 정형 및 비정형 항정신병 약물, 항우울 약물, 리튬, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울약, 칼슘채널 차단약, 흥분성 약물에 의해 유발되는 추체외로 증상을 억제함으로써 이들 약물의 약물 순응도를 높임은 물론 높은 치료효과 및 낮은 재발률로 인해 환자의 사회적응을 높이는데 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0064] 도 1은 강직성 측정이 가능한 강직성 바 테스트(catalepsy bar test)에서 정형 항정신병 약물인 할로페리돌의 투여로 나타나는 강직성을 담즙산의 하나인 우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid, UDCA)가 회복시킨다는 도이다.

도 2는 강직성 측정이 가능한 강직성 바 테스트에서 정형 항정신병 약물인 할로페리돌의 투여로 나타나는 강직성을 담즙산의 하나인 타우로데옥시콜산(taurodeoxycholic acid, TUDCA)가 회복시킨다는 도이다.

도 3은 강직성 측정이 가능한 강직성 바 테스트에서 정형 항정신병 약물인 할로페리돌의 투여로 나타나는 강직성을 펜타사이클릭 트리테르펜 유도체의 하나인 올레아놀릭산(oleanolic acid)이 회복시킨다는 도이다.

도 4는 강직성 측정이 가능한 강직성 바 테스트에서 정형 항정신병 약물인 할로페리돌의 투여로 나타나는 강직성을 올레아놀릭산을 함유하고 있는 올리브 잎 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 5는 강직성 측정이 가능한 강직성 바 테스트에서 정형 항정신병 약물인 할로페리돌의 투여로 나타나는 강직성을 인삼 추출물(white ginseng extract, WG)이 회복시킨다는 도이다.

도 6은 강직성 측정이 가능한 강직성 바 테스트에서 정형 항정신병 약물인 할로페리돌의 투여로 나타나는 강직성을 홍삼 추출물(Red ginseng, RG)이 회복시킨다는 도이다.

도 7 및 도 8은 각각 실시예 7에 따른 진세노사이드 Rb1, 및 Rh2의 할로페리돌 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 각각 나타낸 도면이다.

도 9는 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트(balance beam test)에서 비정형 항정신병 약물인 아리피프라졸(aripiprazole)의 투여로 나타나는 강직성을 인삼(*Panax ginseng*) 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 10은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 비정형 항정신병 약물인 아리피프라졸의 투여로 나타나는 강직성을 홍삼 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 11은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 세로토닌 선택적 재흡수 억제제인 플루옥세틴(fluoxetine)의 투여로 나타나는 강직성을 인삼 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 12는 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 세로토닌 선택적 재흡수 억제제인 플루옥세틴(fluoxetine)의 투여로 나타나는 강직성을 홍삼 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 13은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 비정형 항정신병 약물인 아리피프라졸의 투여로 나타나는 강직성을 진세노사이드 Rb1이 회복시킨다는 도이다.

도 14는 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 비정형 항정신병 약물인 아리피프라졸의 투여로 나타나는 강직성을 진세노사이드 Rg1이 회복시킨다는 도이다.

도 15는 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 비정형 항정신병 약물인 아리피프라졸의 투여로 나타나는 강직성을 진세노사이드 Rg3이 회복시킨다는 도이다.

도 16은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 세로토닌 선택적 재흡수 억제제인 플루옥세틴의 투여로 나타나는 강직성을 진세노사이드 Rb1이 회복시킨다는 도이다.

도 17은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 세로토닌 선택적 재흡수 억제제인 플루옥세틴의 투여로 나타나는 강직성을 진세노사이드 Rg1이 회복시킨다는 도이다.

도 18은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 세로토닌 선택적 재흡수 억제제인 플루옥세틴의 투여로 나타나는 강직성을 진세노사이드 Rg3이 회복시킨다는 도이다.

도 19는 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 칼슘채널 차단약인 플루나리진(flunarizine)의 투여로 나타나는 강직성을 인삼 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 20은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 칼슘채널 차단약인 플루나리진의 투여로 나타나는 강직성을 홍삼 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 21은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 항구토 약물인 메토클로프라미드(metoclopramide)의 투여로 나타나는 강직성을 인삼 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 22는 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 항구토 약물인 메토클로프라미드의 투여로 나타나는 강직성을 홍삼 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 23은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 칼슘 차단제인 플루나리진의 투여로 나타나는 강직성을 진세노사이드 Rb1이 회복시킨다는 도이다.

도 24는 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 항구토 약물인 메토클로프라미드의 투여로 나타나는 강직성을 진세노사이드 Rb1이 회복시킨다는 도이다.

도 25는 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 비정형 항정신병 약물인 아리피프라졸의 투여로 나타나는 강직성을 화기삼(*Panax quinquifolius*) 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 26은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 세로토닌 선택적 재흡수 억제제인 플루옥세틴의 투여로 나타나는 강직성을 화기삼(*Panax quinquifolius*) 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

도 27은 강직성 측정이 가능한 균형 빔 테스트에서 비정형 항정신병 약물인 아리피프라졸의 투여로 나타나는 강직성을 돌외(*Gynostemma pentaphyllum*) 물 추출물, 30% 및 70% 알콜 추출물이 회복시킨다는 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0065] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0066] 모든 실험 결과는 ANOVA (one way analysis of variance)를 이용하여 통계 처리하였고, 유의성이 인정될 경우 Student-Newman-Keuls Test를 사용하여 $P < 0.05$ 수준 이하에서 유의성 검정을 실시하였다.

[0068] **실시예 1. 할로페리돌에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 우르소데옥시콜산의 억제 효과**

[0069] **1.1. 우르소데옥시콜산의 구입 및 마우스 준비**

[0070] 우르소데옥시콜산은 시그마 알드리치(제품번호: U5127, 미국)에서 구입하여 본 발명에 사용하였다.

[0071] 실험에 사용될 6주령의 ICR 마우스(26-28 g)는 (주)오리엔트(Seoul, Korea)에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 소독케이지(clean cage)에 약 5일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 1 ℃), 습도(60 ± 10 %) 및 명암주기 12 시간은 자동으로 조절되도록 하였다.

[0073] **1.2. 우르소데옥시콜산 처리**

[0074] 상기 1.1에 서술된 우르소데옥시콜산은 0.9% NaCl 용액에 녹인 후 여러 가지 용량(10 및 30 mg/kg)으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% NaCl 용액을 투여하였다. 우르소데옥시콜산의 경구 투여 후 바로 실험군 및 대조군 마우스에 시그마알드리치에서 구입한 할로페리돌(제품번호: H1512, 미국)을 1 mg/kg이 용량으로 복강에 투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다. 할로페리돌은 부티로페논계 항정신병 약물이다.

[0076] **1.3. 강직성 바 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0077] 할로페리돌 투여에 의해 나타나는 강직성은 강직성 바 테스트(catalepsy bar test)를 통해 측정이 가능하다(Jeong Y 등. J Ethnopharmacol. 2022 Mar 1;285:114864.).

[0078] 강직성 바 테스트는 추체외로 증상의 하나인 강직성을 평가하기 위한 방법이다. 강직성 바 테스트는 나무 막대(직경 0.9 cm, 바닥 위 4 cm)가 설치되어 있는 실험용 케이지를 사용하였다. 강직성 반응은 약물 투여 직후(0시간) 및 1 및 3시간 후에 측정하였다. 마우스 앞발은 막대 위에 부드럽게 놓고 뒷다리는 바닥에 놓았다. 처음 두 다리를 나무 막대 위에 올려 놓았을 때와 같이, 뒷다리가 바닥에 닿아 있는 상태에서 양쪽 앞다리가 나무 막대에 남아 있는 시간을 측정하였다. 마우스당 3번의 반복하여 그 평균값을 강직증 행동의 지표로 사용하였다(각 시도는 30초 간격으로 시행하였다).

[0079] 도 1은 실시예 1에 따른 UDCA의 할로페리돌 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 할로페리돌을 투여한 실험군의 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 할로페리돌을 투여한 군에 우르소데옥시콜산을 투여한 경우에는 대조군 대비 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 우르소데옥시콜산이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0081] **실시예 2. 할로페리돌에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 타우르소데옥시콜산의 억제 효과**

[0082] **2.1. 타우로데옥시콜산의 구입 및 마우스 준비**

[0083] 타우로데옥시콜산(taurodeoxycholic acid, TUDCA)은 시그마 알드리치(제품번호: T0875, 미국)에서 구입하여 본 발명에 사용하였다.

[0084] 실험에 사용한 동물 관련 일체 조건은 실시예 1의 1.1. 우르소데옥시콜산의 구입 및 마우스 준비에서와 동일하게 하였다.

[0086] **2.2. 타우로데옥시콜산 처리**

[0087] 상기 2.1에 서술된 타우로데옥시콜산은 0.9% NaCl 용액에 녹인 후 여러 가지 용량(3, 10, 및 30 mg/kg)으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% NaCl 용액을 투여하였다. 타우로데옥시콜산의 경구 투여 후 바로 실

험군 및 대조군 마우스에 할로페리돌(1 mg/kg)을 복강에 투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0089] **2.3. 강직성 바 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0090] 강직성 바 테스트는 실시예 1.3에서 서술된 실험방법과 동일하게 진행하였다. 강직성 반응은 약물 투여 직후(0시간) 및 1, 3 및 5시간 후에 측정하였고 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0091] 도 2는 실시예 2에 따른 TUDCA의 할로페리돌 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 할로페리돌을 투여한 실험군의 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 할로페리돌을 투여한 군에 타우로데옥시콜산을 투여한 경우에는 대조군 대비 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 타우로데옥시콜산이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0093] **실시예 3. 할로페리돌에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 올레아놀릭산의 억제 효과**

[0094] **3.1. 올레아놀릭산의 구입 및 마우스 준비**

[0095] 올레아놀릭산은 시그마 알드리치(제품번호: 05504, 미국)에서 구입하여 본 발명에 사용하였다. 올레아놀릭산은 펜타사이클릭 트리테르펜 유도체의 일종이다. 올레아놀릭산은 올리브 추출물과 같은 추출물에 존재한다. 펜타사이클릭 트리테르펜 유도체는 올레아놀릭산을 포함한다.

[0096] 실험에 사용한 동물 관련 일체 조건은 실시예 1의 1.1. 우르소데옥시콜산의 구입 및 마우스 준비에서와 동일하게 하였다.

[0098] **3.2. 올레아놀릭산 처리**

[0099] 상기 3.1에 서술된 올레아놀릭산은 10% Tween 80 용액에 현탁시킨 후 여러 가지 용량(3, 10, 및 30 mg/kg)으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 10% Tween 80 용액을 투여하였다. 올레아놀릭산의 경구 투여 후 바로 실험군 및 대조군 마우스에 할로페리돌(1 mg/kg)을 복강에 투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0101] **3.3. 강직성 바 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0102] 강직성 바 테스트는 실시예 1.3에서 서술된 실험방법과 동일하게 진행하였다. 강직성 반응은 약물 투여 직후(0시간) 및 1, 3, 및 9시간 후에 측정하였고 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0103] 도 3은 실시예 3에 따른 올레아놀릭산의 할로페리돌 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다. 도 3에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 할로페리돌을 투여한 실험군의 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 할로페리돌을 투여한 군에 올레아놀릭산을 투여한 경우에는 대조군 대비 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 올레아놀릭산이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0105] **실시예 4. 할로페리돌에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 올리브 잎 추출물의 억제 효과**

[0106] **4.1. 올리브 잎의 구입 및 마우스 준비**

[0107] 올리브 잎은 제주도에서 채집한 것을 건조하여 분말로 한 후에 10배 용량(v/v)의 70% 에탄올을 가하여 60℃에서 초음파 추출장치(POWERSONIC 420, 화신테크)로 2시간 동안 2회 추출하였다. 추출액을 여과 후, 감압농축기(N-1000, EYELA)로 감압 농축하고, 동결건조기(FDU-2000, EYELA)로 동결건조하여 인삼 에탄올 추출물 분말을 얻었다. 동결 건조한 분말을 -70℃ 냉동고에 보관하고, 실험시 10% 트윈80 용액에 녹여 사용하였다. 올리브 잎 70% 에탄올 추출물의 수득률은 16.33%였다.

[0108] 실험에 사용한 동물 관련 일체 조건은 실시예 1의 1.1. 우르소데옥시콜산의 구입 및 마우스 준비에서와 동일하게 하였다.

[0110] **4.2. 올리브 잎 추출물 처리**

[0111] 상기 4.1에 서술된 올리브 잎 추출물은 10% Tween 80 용액에 현탁시킨 후 여러 가지 용량(30, 및 100 mg/kg)으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 10% Tween 80 용액을 투여하였다. 올리브 잎 추출물의 경구 투여 후 바로 실험군 및 대조군 마우스에 할로페리돌(1 mg/kg)을 복강에 투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0113] **4.3. 강직성 바 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0114] 강직성 바 테스트는 실시예 1.3에서 서술된 실험방법과 동일하게 진행하였다. 강직성 반응은 약물 투여 직후(0시간) 및 1, 3 및 9시간 후에 측정하였고 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0115] 도 4는 실시예 4에 따른 올레아놀릭산 함유 올리브 잎 추출물의 할로페리돌 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0116] 도 4에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 할로페리돌을 투여한 실험군의 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 할로페리돌을 투여한 군에 올리브 잎 추출물을 투여한 경우에는 대조군 대비 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 올리브 잎 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0118] **실시예 5. 할로페리돌에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 인삼 추출물의 억제 효과**

[0119] **5.1. 인삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0120] KT&G(Seoul, Korea)에서 건조된 6년근 인삼(Panax ginseng)을 가정용 분쇄기(mixer)를 이용하여 적당히 분쇄하였다. 상기 분말에 물 10배량(v/v)을 가하여 100 ℃에서 2시간 동안 2회 환류 추출하였다. 추출액을 여과 후, 감압농축기(N-1000, EYELA)로 감압 농축하고, 동결건조기(FDU-2000, EYELA)로 동결건조하여 인삼 추출물 분말을 얻었다. 동결 건조한 분말을 -70℃ 냉동고에 보관하고, 실험 시 0.9% 생리 식염수에 녹여 사용하였다. 인삼 추출물의 수득률은 18.05%였다.

[0121] 또한 30% 또는 70% 에탄올 추출물의 경우상기 분말에 70% 에탄올 10배량(v/v)을 가하여 60℃에서 초음파 추출장치(POWERSONIC 420, 화신테크)로 2시간 동안 2회 추출하였다. 추출액을 여과 후, 감압농축기(N-1000, EYELA)로 감압 농축하고, 동결건조기(FDU-2000, EYELA)로 동결건조하여 인삼 에탄올 추출물 분말을 얻었다. 동결 건조한 분말을 -70℃ 냉동고에 보관하고, 실험시 10% 트윈80 용액에 녹여 사용하였다. 인삼 30% 에탄올 추출물 및 70% 에탄올 추출물의 수득률은 각각 20.73%, 16.33%였다.

[0122] 실험에 사용한 동물 관련 일체 조건은 실시예 1의 1.1. 우르소데옥시콜산의 구입 및 마우스 준비에서와 동일하게 하였다.

[0124] **5.2. 인삼 추출물 처리**

[0125] 상기 5.1에 서술된 인삼 추출물 중 물추출물을 이용하여 실험에 사용하였다. 인삼 물 추출물은 10% Tween 80 용액에 현탁시킨 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 10% Tween 80 용액을 투여하였다. 인삼 물 추출물의 경구 투여 후 바로 실험군 및 대조군 마우스에 할로페리돌(1 mg/kg)을 복강에 투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0127] **5.3. 강직성 바 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0128] 강직성 바 테스트는 실시예 1.3에서 서술된 실험방법과 동일하게 진행하였다. 강직성 반응은 약물 투여 직후(0

시간) 및 1 및 3시간 후에 측정하였고 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0129] 도 5는 실시예 5에 따른 인삼 추출물의 할로페리돌 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다. 도 5에서, WG는 백삼 즉, white ginseng 추출물을 나타낸다.

[0130] 도 5에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 할로페리돌을 투여한 실험군의 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 할로페리돌을 투여한 군에 인삼 물 추출물을 투여한 경우에는 대조군 대비 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 인삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0132] **실시예 6. 할로페리돌에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 홍삼 추출물의 억제 효과**

[0133] **6.1. 홍삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0134] KT&G(Seoul, Korea)에서 건조된 6년근 홍삼(Red ginseng)을 가정용 분쇄기(mixer)를 이용하여 적당히 분쇄하였다. 상기 분말에 물 10배량(v/v)을 가하여 100 ℃에서 2시간 동안 2회 환류 추출하였다. 추출액을 여과 후, 감압농축기(N-1000, EYELA)로 감압 농축하고, 동결건조기(FDU-2000, EYELA)로 동결건조하여 홍삼 추출물 분말을 얻었다. 동결 건조한 분말을 -70℃ 냉동고에 보관하고, 실험 시 0.9% 생리 식염수에 녹여 사용하였다. 홍삼 추출물의 수득률은 18.05%였다.

[0135] 또한 30% 또는 70% 에탄올 추출물의 경우상기 분말에 70% 에탄올 10배량(v/v)을 가하여 60℃에서 초음파 추출장치(POWERSONIC 420, 화신테크)로 2시간 동안 2회 추출하였다. 추출액을 여과 후, 감압농축기(N-1000, EYELA)로 감압 농축하고, 동결건조기(FDU-2000, EYELA)로 동결건조하여 인삼 에탄올 추출물 분말을 얻었다. 동결 건조한 분말을 -70℃ 냉동고에 보관하고, 실험시 10% 트윈80 용액에 녹여 사용하였다. 홍삼 30% 에탄올 추출물 및 70% 에탄올 추출물의 수득률은 각각 20.73%, 16.33%였다.

[0136] 실험에 사용한 동물 관련 일체 조건은 실시예 1의 1.1. 우르소데옥시콜산의 구입 및 마우스 준비에서와 동일하게 하였다.

[0138] **6.2. 홍삼 추출물 처리**

[0139] 상기 6.1에 서술된 홍삼 추출물 중 홍삼 물 추출물을 이용하여 실험을 진행하였다. 홍삼 물 추출물은 10% Tween 80 용액에 현탁시킨 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 10% Tween 80 용액을 투여하였다. 홍삼 물추출물의 경구 투여 후 바로 실험군 및 대조군 마우스에 할로페리돌(1 mg/kg)을 복강에 투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0141] **6.3. 강직성 바 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0142] 강직성 바 테스트는 실시예 1.3에서 서술된 실험방법과 동일하게 진행하였다. 강직성 반응은 약물 투여 직후(0 시간) 및 1, 3 및 5시간 후에 측정하였고 그 결과를 도 6에 나타내었다.

[0143] 도 6은 실시예 6에 따른 진세노사이드 함유 홍삼 추출물의 할로페리돌 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다. 도 6서, RG는 홍삼(red ginseng) 추출물을 나타낸다.

[0144] 도 6에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 할로페리돌을 투여한 실험군의 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 할로페리돌을 투여한 군에 홍삼 물 추출물을 투여한 경우에는 대조군 대비 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 홍삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0146] **실시예 7. 할로페리돌에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 각종 진세노사이드의 억제 효과**

[0147] **7.1. 각종 진세노사이드 및 마우스 준비**

[0148] 실시예 7에서 사용한 각종 진세노사이드는 표 1과 같으며, 앰보연구소(Daejeon, Korea)에서 구입하여 사용하였

다.

표 1

[0149]

진세노사이드 종류	순도	구입처	비고
Rb1	>98%	앰보연구소	
Rh2	>98%	앰보연구소	

[0150] 실험에 사용한 동물 관련 일체 조건은 실시예 1의 1.1. 우르소데옥시콜산의 구입 및 마우스 준비에서와 동일하게 하였다.

[0152] **7.2. 진세노사이드 처리**

[0153] 상기 표 1의 각종 진세노사이드는 10% 트윈 80(Polyoxyethylene sorbitan monooleate: Sigma, U.S.A.)에 녹인 후 여러 가지 용량(1, 3 및 10 mg/kg)으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 10% 트윈 80을 투여하였다. 각 진세노사이드 경구 투여 후 바로 실험군 및 대조군 마우스에 할로페리돌(1 mg/kg)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0155] **7.3. 강직성 바 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0156] 강직성 바 테스트는 실시예 1.3에서 서술된 실험방법과 동일하게 진행하였다. 강직성 반응은 약물 투여 직후(0 시간) 및 1, 3, 및 5시간 후에 측정하였고 그 결과를 도 7 및 도 8에 나타내었다.

[0157] 도 7 및 도 8은 각각 실시예 7에 따른 진세노사이드 Rb1, 및 Rh2의 할로페리돌 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0158] 도 7 및 도 8에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 할로페리돌을 투여한 실험군의 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 할로페리돌을 투여한 군에 Rb1 및 Rh2을 투여한 경우에는 대조군 대비 바를 잡고 있는 시간이 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 진세노사이드가 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0160] 이와 같은 실시예 1 내지 7의 결과를 종합적으로 고려하면 인삼, 홍삼, 화기삼 및 이들로부터 유래된 각종 진세노사이드, 예를 들어 Rb1, Rg1, Rg3, 및 Rh2, 담즙산, 및 올레아놀릭산은 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제 효과가 뛰어나 단독으로 또는 추체외로 증상이 심각한 부작용으로 나타나는 항정신병약, 항우울약, 리튬, 항구토약, 칼슘채널 차단약 및/또는 흥분약과 같이 사용하여 추체외로 증상이 없으면서 약물의 효과를 기대할 수 있다.

[0162] **실시예 8. 아리피프라졸에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 인삼 추출물의 억제 효과**

[0163] **8.1. 인삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0164] 인삼 추출물의 제조 및 실험에 사용한 동물 관련 일체 조건은 실시예 5의 5.1.에 기재된 바와 동일하였다.

[0166] **8.2. 인삼 추출물 처리**

[0167] 상기 5.1과 같이 추출하여 제조된 인삼 추출물(물 추출물, 30% 에탄올 추출물, 70% 에탄올 추출물)은 0.9% 생리식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수을 투여하였다. 인삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 1% 트윈 80에 녹인 아리피프라졸(1 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0168] 아리피프라졸은 조현병 치료제로서, 부작용으로서 운동장애(movement disorder)를 야기하는 것으로 알려져 있다.

[0169] **8.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0170] 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는 균형 빔 테스트로 간단히 측정이 가능하다(Luong TN 등. J Vis Exp. 2011 Mar 10;(49):2376). 상기 균형 빔 테스트는 파킨병에서 관찰되는 신경세포 사멸이 없더라도 약물에 의해 나타나는 약물유발 추체외로 증상으로 본원의 TGR5 효능제가 약물유도 추체외로 증상 억제의 독립적 용도로써 사용될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0172] 약물유도 추체외로 증상 억제 효과를 측정하기 위해 동물을 균형 빔에 하루 동안 훈련을 시켰다. 먼저 지상에서 50 cm 떨어진 위치에 80 cm 길이의 넓이 6 mm 또는 12 mm 나무로 된 균형 빔을 설치하고 동물이 균형 빔을 걷도록 하였다. 동물이 어두운 곳을 좋아하고 빛을 싫어하는 습성을 이용하여 출발지점에 강한 빛(80 Lux)을 비추어 빔을 걷도록 하였으며, 도착지점에는 어두운 박스를 두어 동물로 하여금 빛을 피해 박스로 이동하도록 훈련시켰다. 훈련은 12 mm 및 6 mm 각각 3회 훈련을 시켰으며, 각각 훈련 시간 사이는 10분으로 하였다. 훈련이 종료된 동물은 다시 사육 공간으로 이동시켜 다음 날 다시 실험에 이용하였다.

[0173] 실험 당일 실험 장소로 동물을 이동시켜 약 1시간 적응시킨 후 실험을 실시하였다. 실험 1시간 전에 인삼 추출물을 용량별로 투여하였으며, 실험 30분 전에 아리피프라졸을 투여하였다. 아리피프라졸 투여 30분 후에 동물로 하여금 6 mm 빔을 걷게 한 다음 안전한 박스까지 이동하는데 걸리는 시간을 측정하였으며, 이를 3회 반복하였다. 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 9에 나타내었다.

[0174] 도 9는 실시예 8에 따른 진세노사이드 함유 인삼 추출물의 아리피프라졸 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0175] 도 9에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 아리피프라졸을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 아리피프라졸을 투여한 군에 인삼을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 아리피프라졸 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 인삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0177] **실시예 9. 아리피프라졸에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 홍삼 추출물의 억제 효과**

[0178] **9.1. 홍삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0179] 홍삼 추출물 제조 및 마우스 준비는 상기 실시예 6.1과 동일하게 실시하였다. 홍삼 물 추출물의 수득률은 43.70%였으며, 30% 에탄올 추출물 및 70% 에탄올 추출물은 각각 18.06%, 10.3%였다.

[0180] **9.2. 홍삼 추출물 처리**

[0181] 상기 6.1과 같이 추출하여 제조된 홍삼 추출물(물 추출물, 30% 에탄올 추출물, 70% 에탄올 추출물)은 0.9% 생리식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 10% 트윈 80을 투여하였다. 홍삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 1% 트윈 80에 녹인 아리피프라졸(1 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0183] **9.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0184] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0185] 홍삼 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 10에 나타내었다.

[0186] 도 10은 실시예 9에 따른 진세노사이드 함유 홍삼 추출물의 아리피프라졸 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0187] 도 10에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 아리피프라졸을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 아리피프라졸을 투여한 군에 홍삼을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 아리피프라졸 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 홍삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0189] **실시예 10. 플루옥세틴에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 인삼 추출물의 억제 효과**

[0190] **10.1. 인삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0191] 인삼 추출물은상기 실시예 5.1에서 제조한 인삼 물 추출물, 30% 에탄올 추출물 및 70% 에탄올 추출물을 사용하였다.

[0192] 실험에 사용될 6주령의 ICR 마우스(26-28g)는 (주)오리엔트(Seoul, Korea)에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 소독케이지(clean cage)에 약 5일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 1 ℃), 습도(60 ± 10 %) 및 명암주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였다.

[0194] **10.2. 인삼 추출물 처리**

[0195] 상기 5.1과 같이 추출하여 제조된 인삼 추출물은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수를 투여하였다. 인삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 0.9% 생리 식염수에 녹인 플루옥세틴(20 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0196] 플루옥세틴은 SSRI 계 항우울증 약물이다.

[0198] **10.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0199] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0200] 인삼 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 11에 나타내었다.

[0201] 도 11은 실시예 10에 따른 진세노사이드 함유 인삼 추출물의 플루옥세틴 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0202] 도 11에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 플루옥세틴을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 플루옥세틴을 투여한 군에 인삼을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 플루옥세틴 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 인삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0204] **실시예 11. 플루옥세틴에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 홍삼 추출물의 억제 효과**

[0205] **11.1. 홍삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0206] 홍삼 추출물 제조 및 마우스 준비는 실시예 6.1에 기재된 바와 동일하게 수행하였다.

[0207] **11.2. 홍삼 추출물 처리**

[0208] 상기 6.1과 같이 추출하여 제조된 홍삼 추출물은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수를 투여하였다. 홍삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 0.9% 생리식염수에 녹인 플루옥세틴(20 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0210] **11.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0211] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는 상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0212] 홍삼 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 12에 나타내었다.

[0213] 도 12는 실시예 11에 따른 진세노사이드 함유 홍삼 추출물의 플루옥세틴 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0214] 도 12에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 플루옥세틴을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 플루옥세틴을 투여한 군에 홍삼을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 플루옥세틴 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 홍삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0216] **실시예 12. 아리피프라졸에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 각종 진세노사이드의 억제 효과**

[0217] **12.1. 각종 진세노사이드 및 마우스 준비**

[0218] 실시예 12에서 사용한 각종 진세노사이드는 표 2와 같으며, 앰보연구소(Daejeon, Korea)에서 구입하여 사용하였다.

표 2

[0219]

진세노사이드 종류	순도	구입처	비고
Rb1	>98%	앰보연구소	
Rg1	>98%	앰보연구소	
Rg3	>98%	앰보연구소	

[0220] 실험에 사용될 6주령의 ICR 마우스(26-28g)는 (주)오리엔트(Seoul, Korea)에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 소독케이지(clean cage)에 약 5일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 1 ℃), 습도(60 ± 10 %) 및 명암주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였다.

[0222] **12.2. 진세노사이드 처리**

[0223] 상기 표 2의 각종 진세노사이드는 10% 트윈 80(Polyoxyethylene sorbitan monooleate: Sigma, U.S.A.)에 녹인 후 10 mg/kg으로 마우스에 복강 투여하였고, 대조군에는 10% 트윈 80을 투여하였다. 각 진세노사이드 투여와 동시에 실험군 및 대조군 마우스에 1% 트윈 80에 녹인 아리피프라졸(1 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0224] **12.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0225] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는 상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0226] 각종 진세노사이드의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 13 내지 도 15에 나타내었다.

[0227] 도 13 내지 15는 실시예 12에 따른 진세노사이드 Rb1, Rg1, 및 Rg3의 아리피프라졸 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0228] 도 13 내지 15에 각각 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 아리피프라졸을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 아리피프라졸을 투여한 군에 진세노사이드 Rb1, Rg1, 및 Rg3을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 아리피프라졸 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 각 진세노사이드가 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0230] **실시예 13. 플루옥세틴에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 각종 진세노사이드의 억제 효과**

[0231] **13.1. 각종 진세노사이드 및 마우스 준비**

[0232] 실시예 13에 사용한 각종 진세노사이드는 실시예 12의 표 2와 같다.

[0233] 실험에 사용될 6주령의 ICR 마우스(26-28g)는 (주)오리엔트(Seoul, Korea)에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 소독케이지(clean cage)에 약 5일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 1 ℃), 습도(60 ± 10 %) 및 명암주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였다.

[0235] **13.2. 진세노사이드 처리**

[0236] 상기 실시예 12 표 2의 각종 진세노사이드는 10% 트윈 80(Polyoxyethylene sorbitan monooleate: Sigma, U.S.A.)에 녹인 후 10 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 10% 트윈 80을 투여하였다. 각 진세노사이드 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 0.9% 생리식염수에 녹인 플루옥세틴(20 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0238] **13.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0239] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0240] 각종 진세노사이드의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 16 내지 도 18에 나타내었다.

[0241] 도 16 내지 도 18은 실시예 13에 따른 Rb1, Rg1, 및 Rg3의 플루옥세틴 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0242] 도 16 내지 도 18의 각 도에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 플루옥세틴을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 플루옥세틴을 투여한 군에 진세노사이드 Rb1, Rg1, 및 Rg3을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 플루옥세틴 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 각종 진세노사이드가 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0244] **실시예 14. 플루나리진에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 인삼 추출물의 억제 효과**

[0245] **14.1. 인삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0246] 인삼 추출물의 제조 및 실험에 사용한 동물 관련 일체 조건은 실시예 5의 5.1.에 기재된 바와 동일하였다.

[0247] **14.2. 인삼 추출물 및 약물 처리**

[0248] 상기 5.1과 같이 추출하여 제조된 인삼 추출물은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수를 투여하였다. 인삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 10% 트윈 80에 녹인 플루나리진(30 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0250] **14.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0251] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0252] 인삼 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 19에 나타내었다.

[0253] 도 19는 실시예 14에 따른 인삼 추출물의 플루나리진 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0254] 도 19에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 플루나리진을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 플루나리진을 투여한 군에 인삼을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 플루나리진 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 인삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0256] **실시예 15. 플루나리진에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 홍삼 추출물의 억제 효과**

[0257] **15.1. 홍삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0258] 홍삼 추출물 제조 및 마우스 준비는 실시예 6.1에 기재된 바와 동일하게 수행하였다.

[0259] **15.2. 홍삼 추출물 및 약물 처리**

[0260] 상기 6.1과 같이 추출하여 제조된 홍삼 추출물은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투

여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수를 투여하였다. 홍삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 10% 트윈80에 녹인 플루나리진(30 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0262] **15.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0263] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0264] 홍삼 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 20에 나타내었다. 도 20은 실시예 15에 따른 홍삼 추출물의 플루나리진 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0265] 도 20에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 플루나리진을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 플루나리진을 투여한 군에 홍삼을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 플루나리진 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 홍삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0267] **실시예 16. 메토클로프라미드에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 인삼 추출물의 억제 효과**

[0268] **16.1. 인삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0269] 인삼 추출물의 제조 및 실험에 사용한 동물 관련 일체 조건은 실시예 5의 5.1.에 기재된 바와 동일하였다.

[0270] **16.2. 인삼 추출물 및 약물 처리**

[0271] 상기 5.1과 같이 추출하여 제조된 인삼 추출물은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리식염수를 투여하였다. 인삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 0.9% 생리 식염수에 녹인 메토클로프라미드(20 mg/kg; Sigma, U.S.A.)를 피하 주사하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0273] **16.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0274] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 1.3과 동일하게 시행하였다.

[0275] 인삼 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 21에 나타내었다.

[0276] 도 21은 실시예 16에 따른 인삼 추출물의 메토클로프라미드 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0277] 도 21에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 메토클로프라미드를 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 메토클로프라미드를 투여한 군에 인삼을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 메토클로프라미드 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 인삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0279] **실시예 17. 메토클로프라미드에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 홍삼 추출물의 억제 효과**

[0280] **17.1. 홍삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0281] 홍삼 추출물 제조 및 마우스 준비는 실시예 6.1에 기재된 바와 동일하게 수행하였다.

[0282] **17.2. 홍삼 추출물 및 약물 처리**

[0283] 상기 6.1과 같이 추출하여 제조된 홍삼 추출물은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수를 투여하였다. 홍삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 0.9% 생리 식염수에 녹인 메토클로프라미드(20 mg/kg; Sigma, U.S.A.)를 피하 주사하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0285] **17.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0286] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0287] 홍삼 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 22에 나타내었다.

[0288] 도 22는 실시예 17에 따른 홍삼 추출물의 메토클로프라미드 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0289] 도 22에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 메토클로프로미드을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 메토클로프라미드를 투여한 군에 홍삼을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 메토클로프라미드 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 홍삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0291] **실시예 18. 플루나리진에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 각종 진세노사이드의 억제 효과**

[0292] **18.1. 진세노사이드 Rb1 및 마우스 준비**

[0293] 실시예 18에 사용한 진세노사이드 Rb1은 실시예 12의 표 2와 같다.

[0294] 실험에 사용될 6주령의 ICR 마우스(26-28g)는 (주)오리엔트(Seoul, Korea)에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 소독케이지(clean cage)에 약 5일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 1 ℃), 습도(60 ± 10 %) 및 명암주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였다.

[0296] **18.2. 진세노사이드 처리**

[0297] 상기 실시예 12 표 2의 진세노사이드 Rb1은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 10 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수를 투여하였다. 각 진세노사이드 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 10% 트윈 80에 녹인 플루나리진(30 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다.. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0299] **18.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0300] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0301] 진세노사이드 Rb1의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 23에 나타내었다.

[0302] 도 23은 실시예 18에 따른 Rb1의 플루나리진 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0303] 도 23에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 플루나리진을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 플루나리진을 투여한 군에 진세노사이드 Rb1을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 플루나리진 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 진세노사이드 Rb1이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0305] **실시예 19. 메토클로프라미드에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 각종 진세노사이드의 억제 효과**

[0306] **19.1. 진세노사이드 Rb1 및 마우스 준비**

[0307] 실시예 19에 사용한 진세노사이드 Rb1은 실시예 12의 표 2와 같다.

[0308] 실험에 사용될 6주령의 ICR 마우스(26-28g)는 (주)오리엔트(Seoul, Korea)에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 소독케이지(clean cage)에 약 5일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 1 ℃), 습도(60 ± 10 %) 및 명암주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였다.

[0310] **19.2. 진세노사이드 처리**

[0311] 상기 실시예 12 표 2의 진세노사이드 Rb1은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 10 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수를 투여하였다. 각 진세노사이드 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 0.9% 생리 식염수에 녹인 메토클로프라미드(20 mg/kg; Sigma, U.S.A.)를 피하 주사하였다. 각 그룹은 8 내지 10 마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0313] **19.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0314] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0315] 진세노사이드 Rb1의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 24에 나타내었다.

[0316] 도 24는 실시예 19에 따른 Rb1의 메토클로프라미드 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0317] 도 24에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 메토클로프라미드을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 메토클로프라미드을 투여한 군에 진세노사이드 Rb1을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 메토클로프라미드 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 진세노사이드 Rb1이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0319] **실시예 20. 아리피프라졸에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 화기삼 추출물의 억제 효과**

[0320] **20.1. 화기삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0321] 해외 직접 구입을 통해 구입한 화기삼 (JI LIN AO DONG Health Science Co., LTD, 중국)을 가정용 분쇄기(mixer)를 이용하여 적당히 분쇄하였다. 화기삼 추출물 제조는상기 실시예 5.1의 인삼과 동일하게 실시하였다. 화기삼 물 추출물의 수득률은 37.78%였으며, 30% 에탄올 추출물 및 70% 에탄올 추출물은 각각 44.08%, 45.22%였다.

[0322] 실험에 사용될 6주령의 ICR 마우스(26-28g)는 (주)오리엔트(Seoul, Korea)에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 소독케이지(clean cage)에 약 5일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 1 ℃), 습도(60 ± 10 %) 및 명암주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였다.

[0324] **20.2. 화기삼 추출물 및 약물 처리**

[0325] 상기 20.1과 같이 추출하여 제조된 화기삼 추출물(물 추출물, 30% 에탄올 추출물, 70% 에탄올 추출물)은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수를 투여하였다. 화기삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 1% 트윈 80에 녹인 아리피프라졸(1 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0327] **20.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0328] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0329] 화기삼 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 25에 나타내었다.

[0330] 도 25는 실시예 20에 따른 화기삼 추출물의 아리피프라졸 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0331] 도 25에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 아리피프라졸을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 아리피프라졸을 투여한 군에 화기삼을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 아리피프라졸 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 화기삼 추출물이 약물로

유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0333] **실시예 21. 플루옥세틴에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 화기삼 추출물의 억제 효과**

[0334] **21.1. 화기삼 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0335] 화기삼 추출물은상기 실시예 20.1에서 제조한 화기삼 물 추출물, 30% 에탄올 추출물 및 70% 에탄올 추출물을 사용하였다.

[0336] 실험에 사용될 6주령의 ICR 마우스(26-28g)는 (주)오리엔트(Seoul, Korea)에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 소독케이지(clean cage)에 약 5일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 1 ℃), 습도(60 ± 10 %) 및 명암주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였다.

[0338] **21.2. 화기삼 추출물 및 약물 처리**

[0339] 상기 20.1과 같이 추출하여 제조된 화기삼 추출물은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 10% 트윈 80을 투여하였다. 인삼 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 0.9% 생리 식염수에 녹인 플루옥세틴(20 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0341] **21.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0342] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0343] 회기삼 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 26에 나타내었다.

[0344] 도 26은 실시예 21에 따른 화기삼 추출물의 플루옥세틴 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0345] 도 26에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 플루옥세틴을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 플루옥세틴을 투여한 군에 화기삼 추출물을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 플루옥세틴 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 화기삼 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0347] **실시예 22. 아리피프라졸에 의해 유발되는 추체외로 증상에 대한 돌외 추출물의 억제 효과**

[0348] **22.1. 돌외 추출물의 제조 및 마우스 준비**

[0349] 시중에서 구입한 돌외(Gynostemma pentaphyllum) 지상부를 가정용 분쇄기(mixer)를 이용하여 적당히 분쇄하였다. 돌외 추출물 제조는 상기 실시예 5.1의 인삼과 동일하게 실시하였다. 돌외 물 추출물의 수득률은 15.37%였으며, 30% 에탄올 추출물 및 70% 에탄올 추출물은 각각 17.54%, 및 12.23%였다. 돌외 추출물은 진세노사이드를 포함하는 것으로 알려져 있다.

[0350] 실험에 사용될 6주령의 ICR 마우스(26-28g)는 (주)오리엔트(Seoul, Korea)에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 소독케이지(clean cage)에 약 5일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 1 ℃), 습도(60 ± 10 %) 및 명암주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였다.

[0352] **22.2. 돌외 추출물 및 약물 처리**

[0353] 상기 22.1과 같이 추출하여 제조된 돌외 추출물(물 추출물, 30% 에탄올 추출물, 70% 에탄올 추출물)은 0.9% 생리 식염수에 녹인 후 300 mg/kg으로 마우스에 경구 투여하였고, 대조군에는 0.9% 생리 식염수를 투여하였다. 돌외 추출물 투여 30분 뒤에, 실험군 및 대조군 마우스에 1% 트윈 80에 녹인 아리피프라졸(1 mg/kg; Sigma, U.S.A.)을 복강투여하였다. 각 그룹은 8 내지 10마리의 생쥐를 사용하였으며, 절식은 시키지 않았다.

[0355] **22.3. 균형 빔 테스트를 이용한 약물 유도 추체외로 증상 억제 효과 측정 및 결과**

[0356] 균형 빔 테스트를 이용한 약물유도 추체외로 증상 억제 효과는상기 실시예 8.3과 동일하게 시행하였다.

[0357] 돌외 추출물의 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 도 27에 나타내었다.

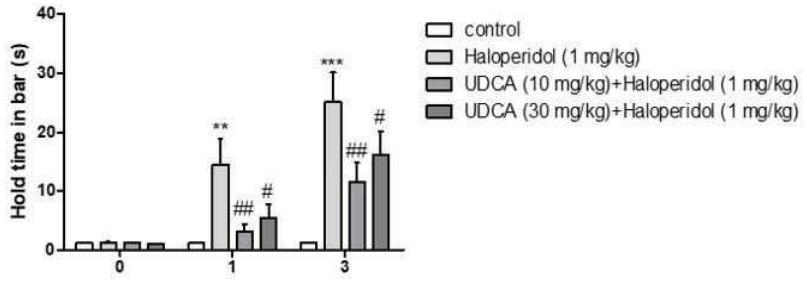
[0358] 도 27은 실시예 22에 따른 돌외 추출물의 아리피프라졸 유도된 추체외로 증상에 대한 억제 효과를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[0359] 도 27에 나타낸 바와 같이, 대조군에 비하여 아리피프라졸을 투여한 실험군의 균형 빔을 건너는 시간이 유의적으로 증가하여 추체외로 증상을 확인할 수 있었다. 아리피프라졸을 투여한 군에 돌외 추출물을 투여한 경우에는 균형 빔을 건너는 시간이 아리피프라졸 투여군과 비교시 유의적으로 감소하였다. 이를 통해 돌외 추출물이 약물로 유발되는 추체외로 증상 억제에 효과적인 것을 알 수 있었다.

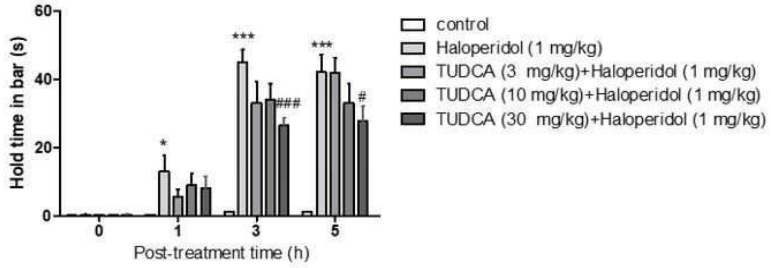
[0361] 본 발명에서의 1차 담즙산 및 2차 담즙산은 인체내에서 생성되는 물질로서 동물에서는 아니지만, 인간에게는 안전하다고 알려져 있으며, 이미 CDCA나 UDCA 등은 약물로 사용되고 있는 물질이다. 또한 천연물에 함유되어 있는 펜타사이클릭 트리테르펜 유도체들 또는 이들을 함유하고 있는 올리브 잎과 열매는 식품 원료로서 안전하게 이용할 수 있다. 또한 인삼, 홍삼, 화기삼, 돌외는 오랫동안 복용한 경험이 있으며, 식품원료로도 이용되기 때문에 부작용이 전혀 없이 안전하게 복용이 가능하다. 또한 이들로부터 분리된 진세노사이드(ginsenoside)도 약용량에서 안전하며, 중국에서 실시한 26주 반복투여 독성시험에서 Rg3의 경우 NOAEL 값이 SD 랫드에서 180 mg/kg 이었다고 보고되어 있으며(Li C, 등, J Ginseng Res. 2020 Mar;44(2):222-228.), 이는 약물 유발 추체외로 증상 억제를 위해 사용되는 약용량과 비교시 약 10배 이상이어서 진세노사이드도 독성 발현 없이 안전하게 사용 가능하다.

도면

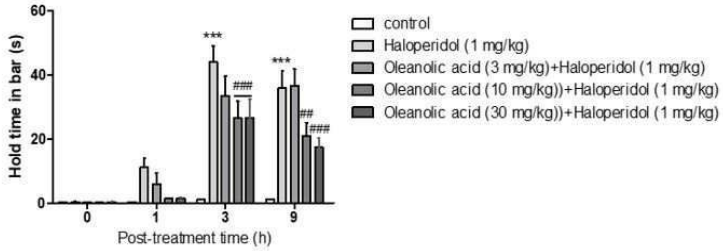
도면1



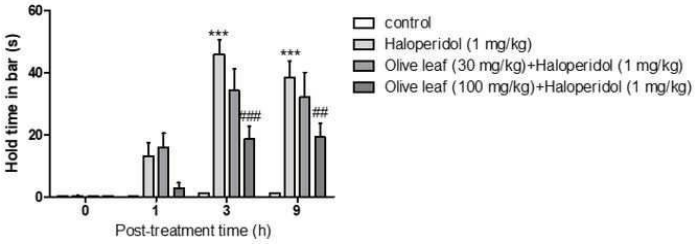
도면2



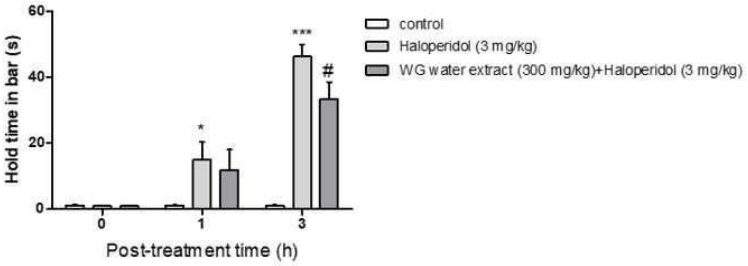
도면3



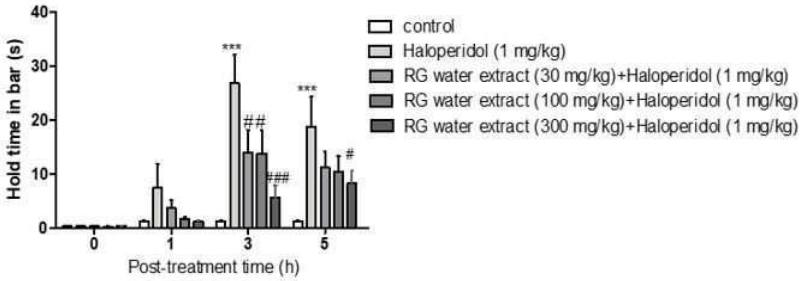
도면4



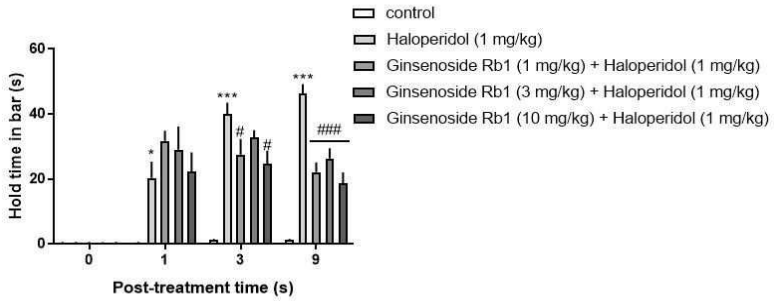
도면5



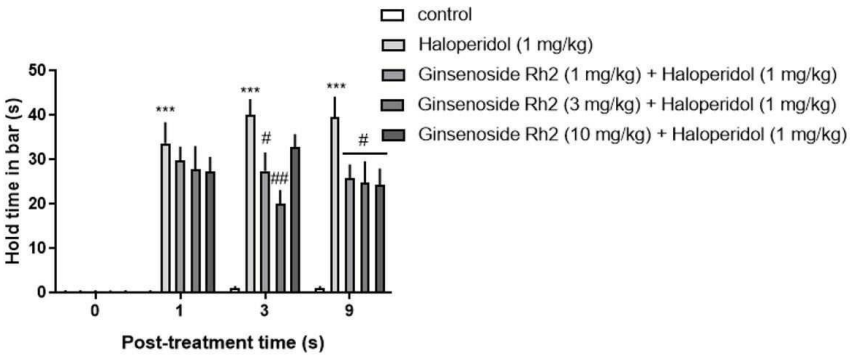
도면6



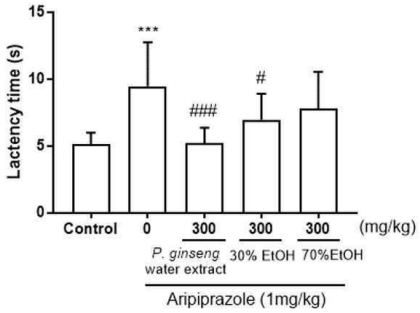
도면7



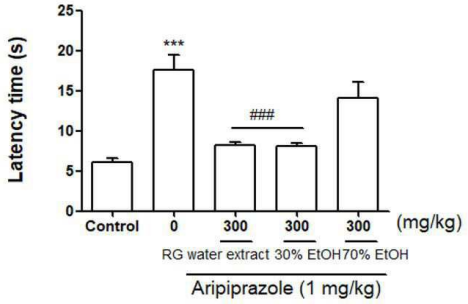
도면8



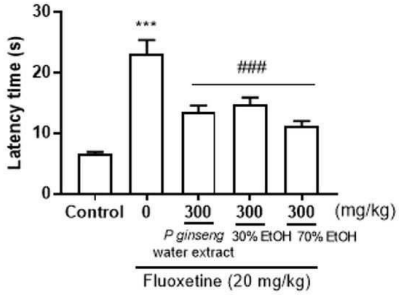
도면9



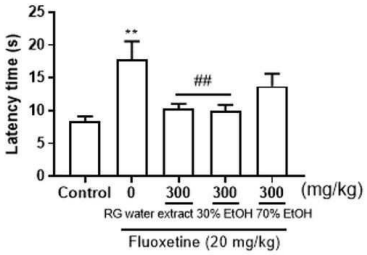
도면10



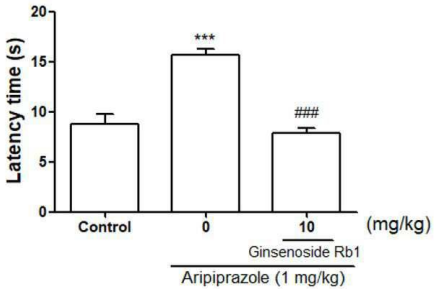
도면11



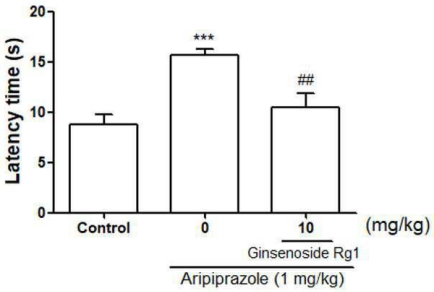
도면12



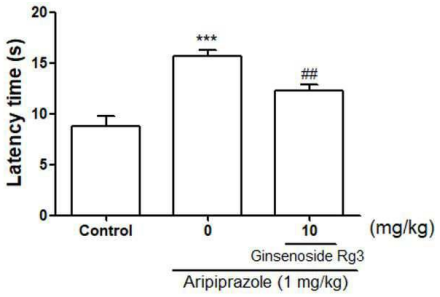
도면13



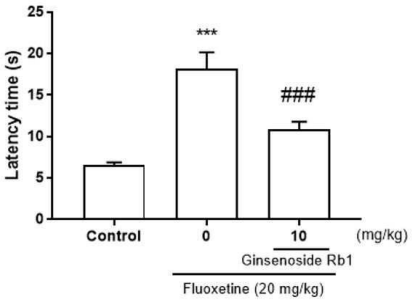
도면14



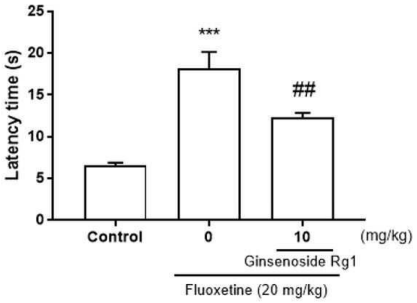
도면15



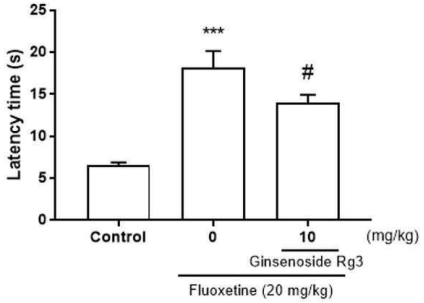
도면16



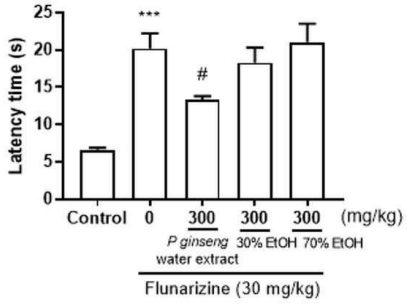
도면17



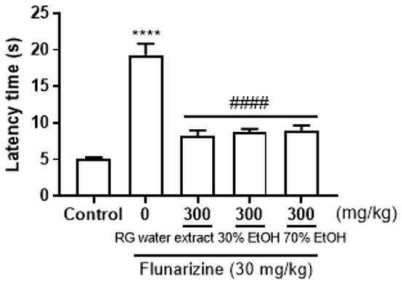
도면18



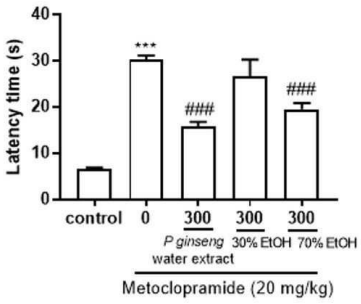
도면19



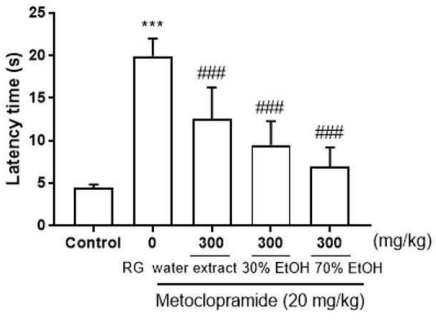
도면20



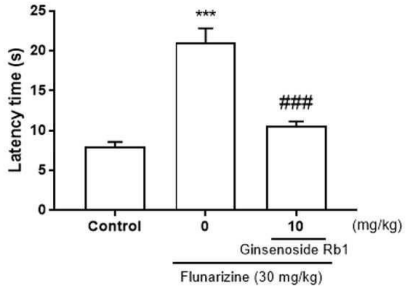
도면21



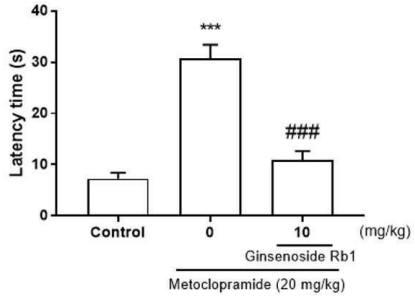
도면22



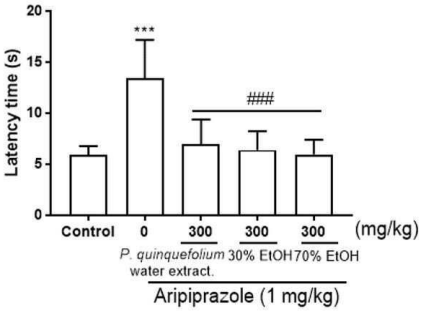
도면23



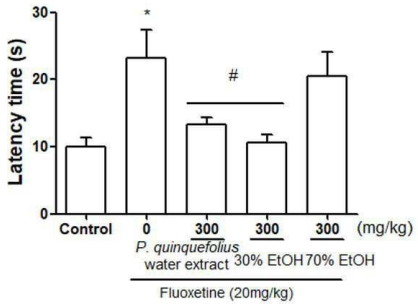
도면24



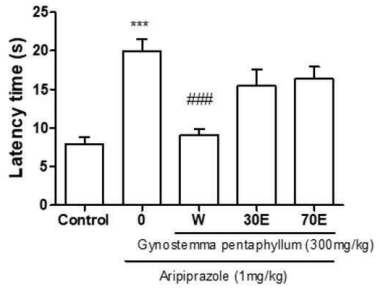
도면25



도면26



도면27


Latency time (s)
25
20
15
10
5
0
***
###
Control
0
W
30E
70E
Gynostemma pentaphyllum (300mg/kg)
Aripiprazole (1mg/kg)