



등록특허 10-2280552



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월26일

(11) 등록번호 10-2280552

(24) 등록일자 2021년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 31/343* (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)

*A61K 31/138* (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)

*A61K 31/4168* (2006.01) *A61K 31/4458*

(2006.01)

*A61K 45/06* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 31/343* (2013.01)

*A61K 31/137* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7018583

(22) 출원일자(국제) 2014년12월15일

심사청구일자 2019년12월13일

(85) 번역문제출일자 2016년07월11일

(65) 공개번호 10-2016-0096184

(43) 공개일자 2016년08월12일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2014/083100

(87) 국제공개번호 WO 2015/098591

국제공개일자 2015년07월02일

(30) 우선권주장

JP-P-2013-266498 2013년12월25일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

US20110207718 A1

(73) 특허권자

가부시키가이샤 후지모토 코포레이션

일본 오사카후 마즈바라시 니시오츠카 1조메 3-40

(72) 발명자

도가시 히로코

일본 0610293 훗카이도 이시카리군 도베초쵸 가나  
자와 1757 훗카이도 이료 다이가쿠 나이

히라이데 사치코

일본 0610293 훗카이도 이시카리군 도베초쵸 가나  
자와 1757 훗카이도 이료 다이가쿠 나이

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 주의 결여 · 다동성 장애의 예방 및 치료제

### (57) 요약

1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄 또는 그의 약리학적으로 허용할 수 있는 산부가염은, 이미 항우울약, 향정신약, 항파킨슨병약, 항알츠하이머병약으로서 우수한 작용 효과를 나타내는 것이 알려져 있다. 그러나 이 화합물이 주의 결여 · 다동성 장애(ADHD)의 예방, 치료에 유효한 것은 전혀 알려져 있지 않았다. 본 발명은, 이 1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄 또는 그의 약리학적으로 허용할 수 있는 산부가염이 새롭게 ADHD의 예방 또는 치료에 유효한 것을 밝혀내어, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/138* (2013.01)

*A61K 31/165* (2013.01)

*A61K 31/4168* (2013.01)

*A61K 31/4458* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**요네다 후미오**

일본 5800011 오사카후 마츠바라시 니시오츠카 1쵸

메 3-40 에프피 가부시키가이샤 나이

**다카하타 가즈에**

일본 5800011 오사카후 마츠바라시 니시오츠카 1쵸

메 3-40 에프피 가부시키가이샤 나이

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄 또는 그의 약리학적으로 허용할 수 있는 산부가염을 유효 성분으로서 함유하는, 주의 결여 또는 다동성 장애 또는 둘다의 예방 또는 치료제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄이, (-)-1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄인, 주의 결여 또는 다동성 장애 또는 둘다의 예방 또는 치료제.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 메틸페니테이트와 조합하여 이용되는, 주의 결여 또는 다동성 장애 또는 둘다의 예방 또는 치료제.

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은, 1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄 또는 그의 약리학적으로 허용할 수 있는 산부가염을 유효 성분으로서 함유하는 주의 결여 · 다동성 장애의 예방 및 치료제에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

주의 결여 · 다동성 장애(attention-deficit/hyperactivity disorder, 이하 「ADHD」라고 하는 경우가 있음)는, 주의력 저하에 의한 주의 산만, 활동 과다, 충동성을 중핵 증상으로 하는 발달 장애로 분류되는 정신 질환이다. 미국 정신 의학회의 정신 질환의 진단 · 통계 매뉴얼 개정 제4판(DSM-IV-TR)에서는, 추정 유병률은 학령기의 3~7%, 성인기의 2~4%이고, 남녀비는 2~9:1로 기재되어 있다. 이 DSM-IV를 기초로 한 역학 조사에 의하면, 일본인의 유병률은 5.6%로 보고되어 있다. 또한, ADHD에서는, 학습 장애, 우울병, 아스퍼거 증후군, 반항 도전성 장애 등의 병존 장애가 확인된다. 신경 생물학적 기반으로는, 소뇌, 뇌량 팽대부, 대뇌 피질, 선조체 등의 용적 감소(형태적 이상) 혹은 모노아민 신경 기능의 불균형(기능적 이상) 등이 보고되어 있지만, 병인의 상세는 불명이다.

[0003]

ADHD의 발병 원인으로는, 신경 전달 물질인 도파민과 ADHD 사이에 관련성이 있다고 여겨지고(비특허문헌 1), ADHD의 감수성 관련 유전자의 탐색 연구에서는, 도파민 트랜스포터 등의 도파민 관련 유전자의 관여가 시사되었다.

[0004]

그러나, 또한, 주산기 이상 혹은 가정 환경 등의 후천적 요인 등이나, 도파민 유전자 이외의 여러가지 유전자의 관여가 보고되어, 현재는, ADHD의 발병 원인에는, 복수의 유전적 소인에 더하여, 다양한 신경 화학적 요인 및 환경적 요인이 복잡하게 관련하고 있는 것으로 생각되고 있다(비특허문헌 2, 비특허문헌 3).

[0005]

ADHD의 치료는, 행동 요법(사회성의 발달 촉진)과 약물 요법(증상의 컨트롤)에 의해 행해지고 있다. 현재, 약물 요법에 있어서 사용되는 약물은, 중추 자극약의 암페타민, 텍스트로암페타민, 리스텍스암페타민

(lisdexamfetamine) 등의 암페타민류 및 메틸페니데이트, 비중추 자극약의 아토목세틴, 구안파신(guanfacine) 및 클로니딘으로 크게 나뉜다(일본에서는 메틸페니데이트 및 아토목세틴이 승인 완료, 2013년 현재). 암페타민류, 메틸페니데이트 및 아토목세틴은, 뇌 내의 세포막 모노아민 트랜스포터를 타깃 분자로 하는 약물이다.

[0006] 현재 ADHD 치료약으로서 메틸페니데이트가 가장 유효성이 높아, 제1 선택약으로서 사용되고 있다. 메틸페니데이트는, 노르에피네프린(NET) 및 도파민 트랜스포터(DAT)에 대한 친화성이 강하고, 중핵 증상에 대하여 신속히 효과를 발휘한다.

[0007] 그러나, 그 제1 선택약인 메틸페니데이트여도, 무효 혹은 불관용의 증례가 많아, ADHD 환자의 약 3할에 대해서는 무효한 것이 보고되어 있다. 또한, 중추 자극성이 강하고, 식욕 부진, 두통, 불면 등의 부작용이 보인다. ADHD 환자의 대부분은 학령기의 아동으로, 장기 복용에 의한 약물 의존성의 형성, 약물 남용의 리스크 등의 악영향도 우려된다. 또한, 메틸페니데이트는, 이용 가능한 경구 투여용 정제의 형이 즉시 방출형 정제와 서방형 정제의 2가지밖에 없어, 환자의 각성 시간 중의 중요한 부분인 행동 억제 장애(Behavioral Inhibition Disorder; BID)의 치료를 유효하게 하는 것과 같은 투약을 할 수 없는 점 등의 문제가 지적되어 있다(특허문현 2). 또한, 메틸페니데이트와 마찬가지로 중추 자극약인 암페타민, 텍스트로암페타민, 리스텍스암페타민 등의 암페타민류가 ADHD의 치료에 이용되지만, 이들 암페타민류는, 약물 의존성 등의 부작용이 강하고, 각성제로서 엄한 규제를 받는 약제로, 그 취급이 어렵다.

[0008] 한편, 중추 자극약 무효 혹은 의존, 남용 경향, 병존 장애, 부작용 등이 보이는 환자에 대해서는 비중추 자극약의 아토목세틴이 처방된다.

[0009] 아토목세틴은, NET에 대한 선택성이 높고, 남용 경향을 확인할 수 없으며, 또한, 부작용은 비교적 적다. 그러나, 1일 1~2회의 복용을 수주간 이상 계속하지 않으면 안정된 효과의 발현에는 이르지 못한다. 또한, 효력 [ADHD 평가 스케일에 기초하는 개선 효과의 크기인 효과 사이즈 = (약물 처치군의 평균치 - 대상군의 평균치)/ 대상군의 표준 편차]은 메틸페니데이트와 비교하여 낮은 것이 임상 시험에 의해 시사되어 있다. 따라서 중추 자극약에서의 무효예, 의존·남용의 리스크가 우려되는 경우, 부작용, 병존 장애 등이 우려되는 경우에 선택되고 있다.

[0010] 아토목세틴은, ADHD 증상의 개선을 나타내고, 메틸페니데이트에서 위구되는 의존 형성이나 중추 자극 작용에 기초하는 부작용 발현의 가능성이 낮기는 하지만, 효력이 약하고, 약효 발현이 느린 점이 임상상의 애로점이 되고 있다. 그리고, 메틸페니데이트보다 낮다고 여겨지는 부작용이더라도, 소아를 대상으로 한 국내 임상 시험에 있어서의 안전성 평가 대상에 278예 중 209예(75.2%)에 부작용이 보고되었고, 주된 것은 두통(22.3%), 식욕 감퇴(18.3%), 경면(14.0%), 복통(12.2%), 오심(9.7%)이며, 일본인 및 아시아인의 성인을 대상으로 한 임상 시험에 있어서의 안전성 평가 대상에 392예(일본인 환자 278예를 포함함) 중 315예(80.4%)에 부작용이 보고되었고, 주된 것은 오심(46.9%), 식욕 감퇴(20.9%), 경면(16.6%), 구갈(13.8%), 두통(10.5%)으로, 여전히 고빈도로 부작용이 나타나고 있다(의약품 첨부 문서). 또한, ADHD 모델 래트, 혹은 정상 래트에 있어서, 메틸페니데이트는 투여량의 의존적으로 행동량의 증가를 나타내지만, 아토목세틴은 투여량을 증가시켜도 행동량은 증가하지 않고, 또한, 탐색기의 행동량의 억제, 즉 진정 작용을 나타내는 것이 시사되어 있다.

[0011] 구안파신 및 클로니딘은, 상기와 같은 모노아민 트랜스포터에 친화성을 갖는 약물과는 약리 작용이 상이하고, 시냅스 전막 및 후막의 아드레날린  $\alpha_2$  수용체 아고니스트 작용을 통해 약효를 발휘하지만, 지속성 제제에서의 효력은 아토목세틴과 동일한 정도인 것이 밝혀져 있다. 또한, 기존의 ADHD 치료약으로 효과가 불충분한 경우에는, 증상에 맞춰 기분 안정약, 항우울약, 항정신병약, 항불안약 등이 처방되고는 있지만, ADHD의 병태에 맞춘 치료 설계는 되어 있지 않고, 중핵 증상에 대한 효과는 부분적이다.

[0012] 부프로피온은, 노르에피네프린 및 도파민 재흡수 저해약(DNRI)으로서 작용하는 항우울약의 일종으로, 메틸페니데이트나 아토목세틴이 듣지 않는 ADHD 환자, 또는 오히려 악화되는 것과 같은 타입의 환자에 응급적으로 처방되고 있지만, 역시 ADHD의 중핵 증상을 개선하는 효력은 부족하다.

## 선행기술문헌

### 특허문현

[0013] (특허문현 0001) 특허문현 1: 일본 특허 공개 제2003-89643호 공보

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 일본 특허 공개 제2013-56944호 공보

### 비특허문헌

- [0014] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Swanson JM et al. Neuropsychology Review 17:39-59(2007)
- (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: Franke B et al. Human Genetics 126:13-50(2009)
- (비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: 주식회사 지호우 발행, 사이토 카즈히코 등 편집, 주의 결여·다동성 장애-ADHD-의 진단·치료 가이드라인, 제3판, 2008년
- (비특허문헌 0004) 비특허문헌 4: Shimazu S et al. Life Science 72:2785-92(2003)

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0015] 기존의 ADHD 치료약에는 약물 의존성 등의 부작용 발현, 각성 시간 내에 있어서의 효과 불충분, 효력 불충분 등의 문제점이 있었다.

#### 과제의 해결 수단

- [0016] 본원 발명자는, ADHD 모델 동물 중, 부주의, 다동, 충동성의 임상 실태를 보다 반영한 모델인 뇌졸중 이발성 자연 발증 고혈압 래트(stroke-prone spontaneously hypertensive rats: SHRSP)의 아계인 SHRSP/Ezo(Japanese Journal of Pharmacology 82 (Suppl 1): 230P (2000), Japanese Journal of Pharmacology 85 (Suppl 1): 249P (2001))를 이용하여, ADHD형 증상에 대한 효과에 관해서 수많은 약물의 행동 약리학적인 검토를 예의 행한 결과, 1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄(이하 「본 발명에 사용하는 화합물」이라고 하는 경우가 있음)이 ADHD의 예방 또는 치료제로서 우수한 작용을 갖는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

- [0017] 즉, 본 발명은,

[0018] (1) 1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄 또는 그의 약리학적으로 허용할 수 있는 산부가염을 유효 성분으로서 함유하는 주의 결여·다동성 장애의 예방 또는 치료제,

[0019] (2) 1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄이 (-)-1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄인 (1)에 기재된 주의 결여·다동성 장애의 예방 또는 치료제,

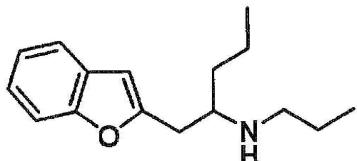
[0020] (3) 또한 다른 주의 결여·다동성 장애의 예방 또는 치료제로부터 선택되는 1종 이상의 약제를 조합하여 이용하는 것을 특징으로 하는 (1) 또는 (2)에 기재된 주의 결여·다동성 장애의 예방 또는 치료제,

[0021] (4) 조합하여 이용되는 다른 주의 결여·다동성 장애의 예방 또는 치료제가, 메틸페니데이트, 아토록세틴, 암페타민, 텍스트로암페타민, 리스텍스암페타민, 구안파신, 클로니딘 또는 부프로피온인 (3)에 기재된 주의 결여·다동성 장애의 예방 또는 치료제,

[0022] (5) 주의 결여·다동성 장애의 예방 또는 치료를 위한 1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄 또는 그의 약리학적으로 허용할 수 있는 산부가염의 사용,

[0023] (6) 1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄 또는 그의 약리학적으로 허용할 수 있는 산부가염 유효량을 주의 결여·다동성 장애 환자에 투여하는, 주의 결여·다동성 장애의 치료법이다.

[0024] 본 발명에 이용되는 본 발명에 사용하는 화합물은, 이하의 화학 구조식으로 표시되는 이미 알려진 화합물이다 (국제 공개 WO1999/007667호 팜플렛 참조).



[0025]

[0026] 이 본 발명에 사용하는 화합물에 관해서는, 그것이 알려지기 이전부터 이용되고 있었던 모노아민옥시다아제 저해약, 카테콜아민 흡수 저해약, 암페타민 등의 각성제 등의 카테콜아민 치환형 방출 촉진 작용과 상이한 막전위의존성 엑소사이토시스의 증강에 기초하는 카테콜아민 작동계의 활성 증강 효과(CAE/SAE(Catecholaminergic and Serotonergic Activity Enhancer)가 우수한 점에서, 과잉의 카테콜아민의 방출이나 카테콜아민 신경 종말에서의 아민 고갈을 잘 유도하지 않는다는 특징을 갖고, 행동량 이상 증가(흥분 작용), 중추 신경에 대한 신경 독성 등의 부작용 및 환자에 대한 응답성 저하 등의 문제가 적고, 안전하며 또한 유용한 항우울약, 항정신약, 항파킨증병약, 항알츠하이머병약으로서 우수한 작용 효과를 나타내는 것이 알려져 있다. 그러나 이 본 발명에 사용하는 화합물이 ADHD의 예방, 치료에 유효한 것은 전혀 알려져 있지 않다.

[0027]

[0027] 이 본 발명에 사용하는 화합물의 R 배치의 (-)체에 관해서는, S 배치의 (+)체 혹은 라세미체에 비하여 특히 우수한 약리 활성을 갖고(국제 공개 WO2000/026204호 팜플렛), 나아가서는, 약물 의존증에 대한 치료제로서의 용도(국제 공개 WO2006/057211호 팜플렛), 세포 보호 또는 세포사 억제의 우수한 항아포토시스 작용을 갖는 것(상기 특허문현 1), 및 뇌 유래 신경 영양 인자(BDNF) 시그널 활성화 작용 등을 나타내는 것이 밝혀져 있다(상기 비특허문현 4).

[0028]

[0028] 또한, 본 발명에 사용하는 화합물의 제조법은, 라세미체의 제조 방법(국제 공개 WO1999/007667호 팜플렛), R 배치의 (-)체 및 S 배치의 (+)체의 제조 방법(국제 공개 WO2000/026204호 팜플렛, 국제 공개 WO2001/007704호 팜플렛 및 국제 공개 WO2007/001015호 팜플렛)이 알려져 있다.

[0029]

[0029] 인간 모노아민 트랜스포터에 대한 친화성에 관해서, 본 발명에 사용하는 화합물 및 메틸페니데이트는 DAT > NET > 세로토닌 트랜스포터(SERT)의 순으로 친화성이 높고, NET/DAT는 거의 동등하지만, SERT에 대한 친화성(SERT/DAT)은 본 발명에 사용하는 화합물 쪽이 높다. 한편, 아토목세틴은 NET > SERT > DAT의 순으로 친화성이 높다(Neuropsychopharmacology. 27: 699-711(2002)). 각 모노아민 트랜스포터에 대한 친화성의 상대적 비의 차이로부터, 본 발명에 사용하는 화합물은 기존의 ADHD 치료약과 상이한 약리학적 스펙트럼 혹은 특성을 갖는 것이 밝혀졌다.

[0030]

[0030] 본 발명에 사용하는 화합물은 본 발명자들의 SHRSP/Ezo를 이용한 실험에 의해, ADHD형 증상에 대하여 개선 작용을 나타내고, ADHD 치료약으로서 유용성이 밝혀졌다. 또한, 메틸페니데이트는 동모델에서의 충동성에 대하여 무효인 반면, 본 발명에 사용하는 화합물은 고가식 테스트 미로 시험 및 오픈 필드 시험에서의 이너존 체재 시간의 해석 결과로부터, 충동성에 대한 잠재적인 억제 효과를 갖는 것이 밝혀졌다. 충동성에 대한 기여가 강하게 시사되어 있는 SERT에 대한 본 발명에 사용하는 화합물의 친화성이 메틸페니데이트와 비교하여 상대적으로 높은 점에서도, 충동성에 대한 유효성이 밝혀졌다. 또한, BDNF 혈액 결손 마우스에서는 충동성의 항진이 밝혀졌고, BDNF 시그널 활성화 작용을 갖는 본 발명에 사용하는 화합물은, 모노아민 비의존적인 메카니즘을 통한 충동성의 제어 기구의 가능성이 밝혀졌다.

[0031]

[0031] 고용량의 본 발명에 사용하는 화합물이 정상 래트의 자발 운동량을 증가시키는 것, 또한, DAT 및 NET에 대한 친화성의 상대비의 메틸페니데이트의 유사성으로부터, 본 발명에 사용하는 화합물은 아토목세틴과는 상이한 약효 스펙트럼 및 약효 발현의 신속성을 나타낸다. 이 결과로부터, 본 발명에 사용하는 화합물은 ADHD 모델 동물 SHRSP/Ezo에 있어서의 다동성, 충동성 및 부주의 행동에 대하여, 기존 약과 동등하거나 그 이상의 유효성을 나타내는 것이 밝혀졌다.

[0032]

[0032] 본 발명에 사용하는 화합물인 1-(벤조푸란-2-일)-2-프로필아미노펜탄에는, R 배치의 (-)체와, S 배치의 (+)체의 광학 활성체가 존재한다. 본 발명에 있어서는, 광학 활성체 또는 라세미체 혹은 이들의 혼합체여도 좋지만, 순수한 R 배치의 (-)체가 보다 바람직하다.

[0033]

[0033] 본 발명에 사용하는 화합물의 약리학적으로 허용할 수 있는 산부가염으로는, 염산, 황산, 브롬화수소산, 질산 또는 메탄솔폰산 등의 무기산, 혹은, 글루콘산, 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 말산, 시트르산 또는 만델산 등의 유기산의 부가염을 들 수 있다.

- [0034] 본 발명에 사용하는 화합물은, 유리 염기로도 또는 약리학적으로 허용할 수 있는 염으로도 사용 가능하다. 또한, 통상 이용되는 무기 또는 유기의 pH 조정제를 이용하여, 투여제 중에서, 염을 유리 염기의 상태로 유지해도 좋고, 유리 염기를 염의 상태로 유지해도 좋고, 또한, 염과 유리 염기가 혼합된 것이어도 좋다.
- [0035] 예컨대, 본 발명에 사용하는 화합물의 염을 원약에 사용하는 경우, 제제화 전후에 pH 조정제로서 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 인산삼나트륨, 인산삼칼슘 등의 무기 염기류나, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디이소프로판올아민, 메틸에탄올아민 등의 유기 염기류 등의 염기성 화합물을 첨가함으로써, 투여제 중에 유리 염기로서 함유시킬 수 있다. 또한, 본 발명에 사용하는 화합물의 원약에 유기 염기를 사용하는 경우, 제제화 전후에 pH 조정제로서 염산, 황산, 브롬화수소산, 질산, 메탄솔폰산 등의 무기 산류나 글루콘산, 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 말산, 시트르산, 만델산 등의 유기 산류 등의 산성 화합물을 첨가함으로써, 투여제 중에 염으로서 함유시킬 수 있다.
- [0036] 본 발명에 사용하는 화합물을 ADHD의 예방 또는 치료제로서 이용하는 경우, 필요에 따라, 담체, 부형제, 그 밖의 약리학적으로 허용되는 첨가제와 함께 조제된다. 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제는, 제제 기술 분야에서 관용되고 있는 첨가제, 예컨대, 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, pH 조정제, 등장화제, 계면 활성제, 안정화제, 교미제, 향료, 감미료, 용해 보조제, 유동화제 등을 이용할 수 있다. 이들 첨가제는, 제제 기술 분야에서 관용되는 양이 이용되고, 2종 이상을 적절히 혼합해도 좋다.
- [0037] 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제의 투여시에는, 통상의 제제화 기법을 이용하여, 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제, 액제, 주사제, 연고제, 점안제, 혼탁제, 유제, 시럽제, 로션제, 좌제, 파프제, 플라스터제, 테이프제 등의 형태로 하여, 경구적 또는 비경구 투여할 수 있다.
- [0038] 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제를 경구 투여제로 하는 경우에는, 공지된 방법에 따라, 예컨대, 부형제, 붕괴제, 결합제 또는 활택제 등을 첨가·혼합하고, 필요에 따라 압축 성형이나, 당의 또는 장용성 그 밖의 코팅 등을 가하고, 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제 등으로 할 수 있다. 부형제로는, 젖당, 전분, 결정 셀룰로오스 등을 들 수 있다. 붕괴제로는, 전분, 탄산수소나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 등을 들 수 있다. 결합제로는, 전분, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 등이, 활택제로는, 스테아르산과 그 마그네슘 또는 칼슘염, 탈크 등을 들 수 있다.
- [0039] 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제를 구강 내 투여제로 하는 경우에는, 구강 내에 적용할 수 있는 형태이면 특별히 한정되지 않고, 부형제, 결합제, 붕괴제, 혹은 그 밖의 적절한 첨가제를 첨가하고, 설하정, 베컬정, 유지성 타입, 유제성 타입 혹은 수용성 타입 등의 연고제, 트로키제 등으로 할 수 있다. 부형제로는, 예컨대, 무수규산, 만니톨, 소르비톨, 무수인산칼슘 등이, 결합제로는, 트래거캔스, 또는 알긴산나트륨 등을 들 수 있다. 활택제로는, 예컨대, 스테아르산과 그 마그네슘 또는 칼슘염, 탈크 등을 들 수 있다.
- [0040] 본 발명에 사용하는 화합물을 좌제로 하는 경우, 이용되는 비히클로는, 통상 좌제에 사용되는 것이면 어떠한 것이어도 좋고, 유성 비히클, 수성 비히클 등을 들 수 있다. 유성 비히클로는, 중쇄 지방산 에스테르 트리글리세라이드, 글리세린 지방산 에스테르, 카카오지, 라우린지, 우지 혹은 하드 패트 등을 들 수 있고, 수성 비히클로는, 마크로골, 폴리프로필렌글리콜, 글리세린 등을 들 수 있다.
- [0041] 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제를 테이프제 등의 첨부제로 하는 경우, 점착제로는, 상온에서 점착성을 갖고, 피부에 접했을 때에 피부 자극성이 적은 (메트)아크릴계 점착제, 고무계 점착제, 실리콘계 점착제 등의 점착제가 바람직하다. 테이프제 등의 경피 흡수 제제는, 급격한 혈중 농도 변화가 적고, 유효량을 장시간 안정적으로 지속 투여하는 경우에 특히 바람직하다.
- [0042] 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제를 주사제로 하는 경우, 필요에 따라, 용제에, 등장화제, pH 조정제, 완충제, 퀸레이트제, 보존제 등을 첨가하고, 통상법에 따라, 정맥 내, 동맥 내, 근육 내, 복강 내, 피하 주사제로 할 수 있다.
- [0043] 용제로는, 주사용수, 생리 식염수, 식물유, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 등을 들 수 있다. 등장화제로는, 염화나트륨 또는 텍스트로오스를 들 수 있다. pH 조정제로는, 알칼리 혹은 산성화제 또는 완충제를 들 수 있다. 또한, 완충제로는, 아세트산염, 시트르산염 및 인산염 등을 들 수 있다. 퀸레이트제로는, 에틸렌디아민사아세트산(EDTA) 등을 들 수 있다. 보존제로는, 벤질알콜 및 메틸파라벤 등을 들 수 있다. 주사제는, 예컨대 앰플, 주사기, 또는 유리, 플라스틱제의 바이알에 임의로 수용할 수 있다.
- [0044] 투여량은 환자의 증상, 연령, 체중 등에 따라 변할 수 있지만, 통상 성인 1일당 0.1~1000 mg, 바람직하게는 1

~500 mg을, 1회 내지 복수회로 나누어 투여하거나, 수일간에 1회 투여할 수 있다.

### 발명의 효과

[0045] 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제는, 메틸페니데이트나 아토목세틴 등의 기존의 ADHD 치료약과 상이한 약효 스펙트럼을 갖는 것으로, 단독으로 또는 다른 ADHD 치료약과 조합하는 것 등도 포함시켜, ADHD에 있어서의 약물 치료의 선택지를 확대하는 것으로서 기대된다.

### 도면의 간단한 설명

[0046] 도 1은, Y자 미로 시험에 있어서의 SHRSP/Ezo에서의 교체 행동률(좌)과 총 아암 진입 횟수(우)에 대한 본 발명에 사용하는 화합물의 효과를 나타내는 도면이다.

평균치±표준 오차(n=10~18), \*(p<0.05), \*\*(p<0.01) v.s. 비히클(교체 행동률) 혹은 Y1 시행시(총 아암 진입 횟수). ----(파선)은 별도로 실시한 유전적 대조 동물의 Wistar-Kyoto 래트(WKY)의 교체 행동률 및 진입 횟수의 평균치를 나타낸다.

도 2는, 60분간의 오픈 필드 시험에 있어서의 SHRSP/Ezo에서의 다동성에 대한 본 발명에 사용하는 화합물의 효과를 나타내는 도면이다.

평균치±표준 오차(n=7), \*(p<0.05), \*\*(p<0.01) v.s. 비히클. ----(파선)은 별도로 실시한 WKY의 범위 시간에 있어서의 행동량의 평균치를 나타낸다.

도 3은, 상단에 오픈 필드 시험에 있어서의 SHRSP/Ezo에서의 이너존(inner zone) 체재 시간 연장에 대한 본 발명에 사용하는 화합물의 효과를 나타내고, 하단에 행동량당 체재 시간을 나타냈다.

평균치±표준 오차(n=6~7), \*(p<0.05), \*\*(p<0.01) v.s. 비히클. ----(파선)은 별도로 실시한 WKY의 범위 시간에 있어서의 이너존 체재 시간 및 행동량당 체재 시간의 평균치를 나타낸다.

도 4는, SHRSP/Ezo를 이용한 10분간의 고가식 테스트 미로 시험에 있어서의 총 아암 진입 횟수(상단 좌측), 오픈 아암 진입 횟수(상단 우측), 오픈 아암 체재 시간(하단 좌측) 및 오픈 아암 진입 횟수/총 아암 진입 횟수(하단 우측)에 대한 본 발명에 사용하는 화합물의 효과를 나타내는 도면이다.

평균치±표준 오차(n=8~9), \*(p<0.05) v.s. 비히클. ----(파선)은, 별도로 실시한 WKY의 총 아암 진입 횟수, 오픈 아암 진입 횟수 및 체재 시간, 오픈 아암 진입 횟수/총 아암 진입 횟수의 평균치를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 이하, 실험 등을 이용하여 본 발명을 더욱 설명하지만, 본 발명은 이들 실험예에 한정되지 않는다.

#### 실시예 1

##### 1. 실험 방법

[0049] ADHD 동물 모델로는, 고혈압 자연 발증 래트(SHR)가 널리 이용되고 있다. 1963년에 본래 성 고혈압 모델로서 개발된 SHR은, 유약기에 다동성, 충동성, 부주의 등의 ADHD 증상과 유사한 행동학적 변화를 나타내는 것이 밝혀졌다. 그러나, 웅성 우세성이 확인되지 않는 점이나 메틸페니데이트의 약효 용량이 높은 점 등으로부터, ADHD 모델로서의 특징을 충분히 반영하고 있지 않다. SHR에서 확인되는 ADHD형 행동 이상에 관한 유전자 및 염색체 영역에 관해서 충분한 해명에는 이르지 못했지만, 아계 및 콘제닉 래트를 기초로 한 표현형의 해석에 의해, 이상 행동과 고혈압은 독립 인자인 것이 시사되어 있다. 그 밖의 ADHD 모델로서, 신생아기에 6-히드록시도파민을 뇌내에 투여한 래트, DAT 뉙아웃 마우스, NHE(naples high-excitability) 래트 등, 몇 가지 모델이 보고되어 있지만, 어느 동물 모델도 증상의 발현, 치료약에 대한 반응성 등으로부터, ADHD 모델로서의 타당성이 충분하다고는 말할 수 없다.

[0051] 그래서, 본 발명자는 SHR의 아종인 뇌졸중 이발증 고혈압 자연 발증 래트(SHRSP)를 이용하여, ADHD 모델로서의 타당성을 검토하여 왔다. 이 중, 1974년에 SHR로부터 자출된 SHRSP의 한 아계인 SHRSP/Ezo는, 약령기에 다동성, 충동성 및 부주의라는 ADHD 모델로서의 행동 약리학적 특징을 갖고 있으며, 증상의 웅성 우세성이나 메틸페니데이트의 유효 용량이 임상 용량 범위와 근사한 점 등으로부터, 임상 실태를 보다 반영한 모델인 것으로 생각되고 있다. 그래서, 본 실험에서는, SHRSP/Ezo를 이용하여, 본 발명에 사용하는 화합물의 ADHD형 증상에 대한 효과에

관해서 행동 약리학적인 평가를 행했다.

[0052] 본 명세서에 기재된 모든 시험에 있어서, 피험 물질로서 본 발명에 사용하는 화합물의 R 배치 (-)체 염산염(이하 「BPAP」라고 하는 경우가 있음) 및 비교 대조약으로서 메틸페니데이트염산염(SIGMA Aldrich)을 생리 식염수에 용해하고, 투여 전에 2 ml/kg의 용량이 되도록 희석하고, 6주령의 웅성 SHRSP/Ezo에 행동 시험의 30분 전에 전신 투여했다. 또한, BPAP는 피하 투여(s.c.)로 하고, 메틸페니데이트는 피하 투여(s.c.)와 복강 내 투여(i.p.)의 양루트 사이에 차가 없는 것을 확인한 후에 피하 투여(s.c.) 또는 복강 내 투여(i.p.)로 했다.

[0053] 1) Y자 미로 시험에 의한 부주의 행동의 평가

[0054] 단기 작업 기억은, Y자 미로(길이 45×폭 10×벽 높이 35 cm)를 이용한 자발적 교체 행동법에 의해 평가했다. 자발적 교체 행동이란, 설치류가 Y자 미로 내의 탐색에 있어서, 직전과는 상이한 아암에 진입하는 습성에 기초하는 행동이다. 상이한 3개의 아암을 연속해서 선택하기 위해서는, 이전에 선택한 아암을 기억하고 있을 필요가 있는 점에서, 그 수행에는 단기 작업 기억이 불가결한 것으로 생각되고 있다. 단기 작업 기억의 처리 효율은, 과제 수행에 대한 적절한 주의량과 밀접하게 관련되기 때문에, 단기 작업 기억은 주의력의 측면을 포함한다. 그래서, SHRSP/Ezo의 부주의 행동의 평가를 목적으로 Y자 미로 시험을 실시했다.

[0055] 자발적 교체 행동의 측정은, Sarter 등의 방법에 준하여(Psychopharmacology(Berl). 94:491-5(1988)), 이하의 순서로 행했다. 200 lux 조도 조건하, 3개의 아암의 교차점 중앙에 래트를 놓고, 8분간 자유롭게 탐색시켰을 때에 진입한 아암을 순서대로 기록했다. 그 중에서, 연속해서 상이한 3개의 아암을 선택한 조합을 조사하여, 그 수를 자발적 교체 행동량으로 했다. 자발적 교체 행동량을 각 아암에 진입한 총횟수(total arm entries)로부터 2를 뺀 수로 나눈 백분율을 자발적 교체 행동률(alternation rate)로 했다. 예컨대, Y자 미로의 각 아암을 A, B, C로 하고, 래트가 ACBABACBAB의 순으로 아암에 진입한 경우, 자발적 교체 행동량은 5(ACB, CBA, BAC, ACB, CBA), 각 아암에 진입한 총횟수는 10, 자발적 교체 행동률은 62.5%가 된다. 또, 베이스라인(약물 미처치)시의 군 사이의 자발적 교체 행동률의 변동에 의한 약효 평가에 대한 영향을 고려하기 위해, 약물 평가의 3일 전에 제1회째의 Y자 미로 시험을 실시하고, 얻어진 자발적 교체 행동률에 기초하여 군 분류를 행했다.

[0056] 2) 오픈 필드 시험에 의한 다동 행동의 평가

[0057] 신기(新奇) 환경에 있어서의 자발 운동량은, 오픈 필드(폭 90×깊이 90×벽 높이 40 cm, 81 구획)를 이용하여 평가했다. 신기 환경에 노출된 동물은, 보행이나 기립 행동을 반복하여 탐색 행동을 나타내는 점에서, 오픈 필드 시험은 동물의 활동성, 정동성이나 일반 행동의 평가에 범용되고 있다.

[0058] 본 실험에서는, 200 lux 조도 조건하, 오픈 필드의 중앙에 래트를 놓고, 60분간 자유롭게 탐색시켰을 때의 수평 운동량(Crossings: 구획 이동수)을 행동 해석 시스템(Limelight Actimetrics, USA)에 의해 해석했다.

[0059] 3) 고가식十字 미로 시험에 의한 충동 행동의 평가

[0060] 불안 관련 행동은, 고가식 十字 미로(오픈 아암: 길이 50×폭 10 cm, 인클로즈드 아암: 길이 50×폭 10×벽 높이 40 cm, 바닥으로부터의 높이 50 cm)를 이용하여 평가했다. 장치는, 바닥으로부터의 높이 50 cm로 벽이 없는 오픈 아암과 벽으로 둘러싸인 인클로즈드 아암이 十자형으로 교차하고 있다. 오픈 아암에 있는 동물은, 높이가 있는 벽이 없는 개방 상태에 의해 불안에 노출되기 때문에, 통상의 동물에서는 오픈 아암에 대한 체재는 적다. 고가식 十字 미로 시험은, 동물의 접근 행동(호기심)과 불안이 동인이 된 회피 행동과의 평형 상태를 반영하고 있고, 동물의 불안 수준의 평가에 범용되고 있다. ADHD 환자에 있어서 불안 수준의 충동성에 대한 관여가 시사되어 있고, 충동성은 불안 수준의 저하를 배경으로 하는 측면을 포함하는 것으로 생각된다.

[0061] 본 실험에서는, 200 lux 조도 조건하, 2조의 아암의 교차점 중앙에 래트를 놓고, 10분간 자유롭게 탐색시켰을 때의 각 아암에 진입한 총횟수(total arm entries), 오픈 아암 체재 시간 혹은 체재율(open arm spent time or rate)을 행동 해석 시스템(Limelight Actimetrics)에 의해 해석했다.

[0062] 4) 통계 해석

[0063] 얻어진 데이터는 평균치±표준 오차로서 나타냈다. 통계 해석에는 Student's t-test를 이용하고, 위험률 5% 미만을 가지고 통계학적으로 유의(有意)로 했다.

[0064] 2. 실험 결과

[0065] 1) ADHD의 제1 선택약 메틸페니데이트를 비교 대조약으로 할 때의 용량의 타당성

- [0066] 오픈 필드 시험에 의한 자발 운동량의 평가 결과, SHRSP/Ezo에서는, 유전적 대조 동물의 Wistar-Kyoto(WKY) 래트와 비교하여 15~60분의 순응기의 수평 운동량의 유의한 증가가 확인되었다. 한편, 0~15분의 탐색기에 있어서는, SHRSP/Ezo와 WKY 래트 사이에서 차이는 확인되지 않았다. 메틸페니데이트(0.01~30 mg/kg)의 복강 내 투여는, 0.01 및 0.1 mg/kg의 용량에 있어서 SHRSP/Ezo에서 확인되는 다동을 유의하게 억제했지만, 1 mg/kg에서는 억제되지 않았다. 한편, 3 및 30 mg/kg에서는 자발 운동량의 항진을 더 악화시켰다.
- [0067] 고가식十字 미로 시험에 의한 충동성의 평가에 있어서, SHRSP/Ezo에서는 WKY 래트와 비교하여 오픈 아암에 대한 진입 횟수의 증가 및 오픈 아암 상에서의 체재 시간의 연장을 나타냈다. 한편, 인클로즈드 아암에 대한 진입 횟수에 있어서는 SHRSP/Ezo와 WKY 래트 사이에서 차이는 확인되지 않았다. 메틸페니데이트(0.01~1 mg/kg)의 복강 내 투여는, SHRSP/Ezo에서 확인되는 오픈 아암에 대한 진입 횟수의 증가 및 오픈 아암 상에서의 체재 시간의 연장에 대하여 통계학적으로 유의한 변화를 나타내지 않았다.
- [0068] Y자 미로 시험에 의한 부주의 행동의 평가에서는, SHRSP/Ezo의 교체 행동률은 WKY 래트의 그것과 비교하여 유의하게 저하되어 있고, 주의 기능 저하를 포함하는 단기 기억 장애가 확인되었다. 또한, SHRSP/Ezo에서는 총 아암 진입 횟수의 증가, 즉 다동성도 관찰되었다. 메틸페니데이트(0.01~1 mg/kg)의 복강 내 투여는, SHRSP/Ezo에서 확인되는 교체 행동률의 저하에 대하여 용량 의존적으로 개선 작용을 나타냈다. 1 mg/kg의 메틸페니데이트에서는, SHRSP/Ezo의 교체 행동률의 저하를 개선하는 한편, 총 아암 진입 횟수의 증가에 대한 유의한 항진이 확인되었다. 0.01 및 0.1 mg/kg에서는 SHRSP/Ezo의 총 아암 진입수의 증가에 대한 영향은 확인되지 않았다.
- [0069] 이들 결과로부터, SHRSP/Ezo는 다동성, 충동성 및 부주의라는 ADHD형 증상을 나타내고, ADHD 모델로서의 표면 타당성이 확인되었다. 또한, 이들 ADHD형 증상에 대하여 메틸페니데이트가 유효했던 점에서 예측 타당성도 만족시키고 있었다. 이후의 본 발명에 사용하는 화합물의 약효 평가시에 비교 대조약으로서 이용하는 메틸페니데이트의 용량으로는, Y자 미로 시험에서 부주의 행동의 개선이 확인되며, 또한, 다동성 악화의 리스크를 검출할 수 있는 1 mg/kg을 이용하기로 했다.
- [0070] 2) SHRSP/Ezo에서의 다동성, 충동성 및 부주의 행동에 대한 본 발명에 사용하는 화합물의 약효 평가
- [0071] 2-1) Y자 미로 시험
- [0072] Y자 미로 시험에 의한 부주의 행동의 평가 결과, 메틸페니데이트(1 mg/kg)에서는, 총 아암 진입 횟수를 증가시키지 않고, SHRSP/Ezo에서 확인되는 교체 행동률의 저하에 대하여 개선 작용을 나타냈다. 본 발명에 사용하는 화합물(0.03~0.3 mg/kg)의 피하 투여는, 0.1~0.3 mg/kg의 용량으로 SHRSP/Ezo의 교체 행동률의 저하를 유의하게 개선했지만, 0.03 mg/kg에서는 개선 작용은 확인되지 않았다. 또한, 0.03~0.3 mg/kg은 1회째의 시행(Y1)과 비교하여, 총 아암 진입 횟수를 유의하게 감소시켰다(도 1).
- [0073] 2-2) 오픈 필드 시험
- [0074] 비교 대조약 메틸페니데이트(1 mg/kg)에서는, SHRSP/Ezo의 탐색기(0~15분) 및 순응기(15~60분)에 있어서의 다동을 악화시켰다. BPAP(0.01~0.3 mg/kg)의 피하 투여에서는, 0.01~0.1 mg/kg에 있어서 탐색기의 행동량에 영향을 주지 않고, 순응기의 행동량의 증가를 유의하게 억제했다. 한편, 0.3 mg/kg에서는 탐색기 및 순응기의 행동량에 대한 작용은 확인되지 않았다(도 2).
- [0075] 또한, 오픈 필드 시험에 있어서의 이너존(중앙의 9 구획)에서의 체재 시간(inner zone spent time)은 불안 수준의 평가에 이용되고 있기 때문에, 오픈 필드 시험에서의 부차적 평가로서 단위 시간마다(Sec/15 min) 및 행동량(Total crossings)으로 보정한 단위 행동당(Sec/Count)의 체재 시간을 해석했다(도 3). 통상, 동물은 불안에 기인하여, 장치의 측벽에 접촉하면서 주변부를 보행하는 성질(접촉 주성)을 나타내는 점에서, 이너존에 대한 탐색 행동은 적다. SHRSP/Ezo에서는, 다동이 확인되는 순응기에 있어서의 이너존에서의 체재 시간의 연장이 확인되고, 순응기에서의 불안 수준의 저하가 나타났다. 메틸페니데이트(1 mg/kg)에서는, 탐색기의 이너존에서의 체재 시간이 유의하게 연장되고, 순응기의 불안 수준의 저하에 대한 효과는 확인되지 않았다. BPAP(0.01~0.3 mg/kg)에서는, 0.01~0.1 mg/kg에 있어서 순응기의 이너존에서의 체재 시간의 유의한 단축이 확인되고, 불안 수준의 저하를 억제할 가능성이 시사되었다. 한편, 0.3 mg/kg에서는 순응기의 불안 수준의 저하에 대한 효과는 확인되지 않았다.
- [0076] 2-3) 고가식 十字 미로 시험
- [0077] 고가식 十字 미로 시험에 의한 불안 관련 행동에 기초한 충동성의 평가에 있어서, 메틸페니데이트(1 mg/kg)에서는, SHRSP/Ezo에서의 총 아암 진입 횟수의 증가에 대한 유의한 악화, 즉 다동의 악화가 확인되었다. 오픈 아암

에 대한 진입 횟수의 증가 및 오픈 아암 상에서의 체재 시간의 연장에 대하여 통계학적으로 유의한 개선 작용을 나타내지 않았다. 본 발명에 사용하는 화합물(0.01~0.3 mg/kg)에서는, 오픈 아암 상에서의 체재 시간의 연장에 대한 효과는 확인되지 않았지만, 오픈 아암에 대한 진입 횟수에 대해서는 0.1 mg/kg에 있어서 감소 경향 ( $P=0.08$ )이 확인되었다. 부차적인 해석으로서, 아암 진입당 오픈 아암 상에서의 체재 시간을 평가한 바, 0.1 mg/kg에 있어서 유의한 단축이 확인되었다(도 4).

#### [0078] 산업상 이용 가능성

본 시험 결과로부터, 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제는 충동성에 대하여 메틸페니데이트보다 효과를 발휘할 가능성이 밝혀지고, 메틸페니데이트 무효에 대해서도 치료 효과를 발휘할 가능성이 기대된다. 또한, 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제는, 래트에서의 메스암페타민 탐색 행동(약물 관련 자극 및 메스암페타민 프라이밍에 의함)에 대한 억제 작용을 나타내고, 그 효과 용량의 본 발명에 사용하는 화합물에 의해 메스암페타민 탐색 행동이 유발되지 않는 것이 밝혀져 있다. 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제의 의존 형성능에 관해서는, 적어도 치료 용량에 있어서 강한 의존 형성을 야기하지 않을 가능성이 밝혀졌다. 또한, 아토록세틴은 안정된 약효 발현까지 시간을 필요로 하는 반면, 중추 자극 작용을 갖는 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제는 메틸페니데이트와 동등 이상으로 신속한 약효 발현 타입의 약제로서 유망하다.

[0080] 이러한 점에서, 본 발명의 ADHD의 예방 또는 치료제는, 메틸페니데이트나 아토록세틴 등의 기존의 ADHD 치료약과 상이한 약효 스펙트럼을 갖는 것으로, 단독으로 또는 다른 ADHD 치료약과의 조합 등도 포함시켜, ADHD에 있어서의 약물 치료의 선택지를 확대할 것으로 기대된다.

#### 부호의 설명

도 1에 있어서의 Y1은 제1회 시행을 나타낸다.

도 1에 있어서의 Y2는 제2회 시행을 나타낸다.

도 1~4에 있어서의 \*는 위험률  $p<0.05$ 를 나타내고, \*\*는 위험률  $p<0.01$ 을 나타낸다.

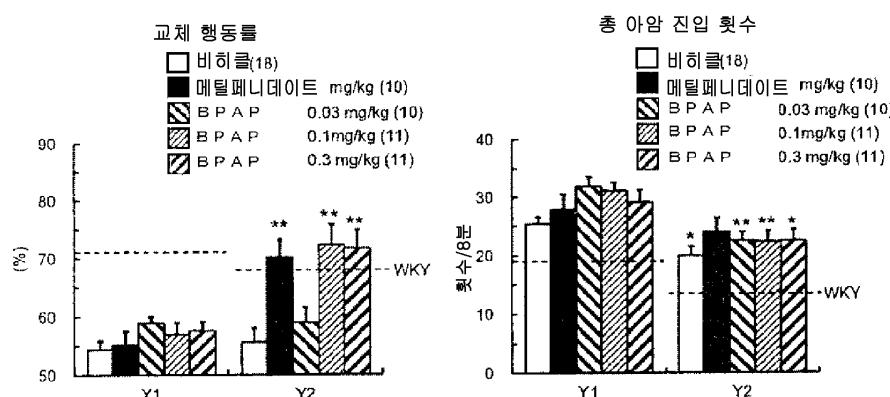
도 1~4에 있어서의 막대 그래프의 식별은 다음과 같다.

□	비히클
■	메틸페니데이트 1 mg
▨	BPAP 0.01 mg/kg
▨	BPAP 0.03 mg/kg
▨	BPAP 0.1 mg/kg
▨	BPAP 0.3 mg/kg

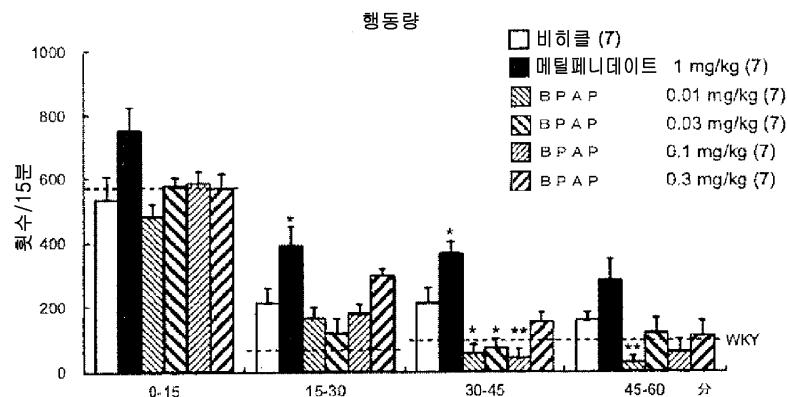
도 4에 있어서의 VEH는 비히클(생리 식염수), MPH는 메틸페니데이트를 의미한다.

#### 도면

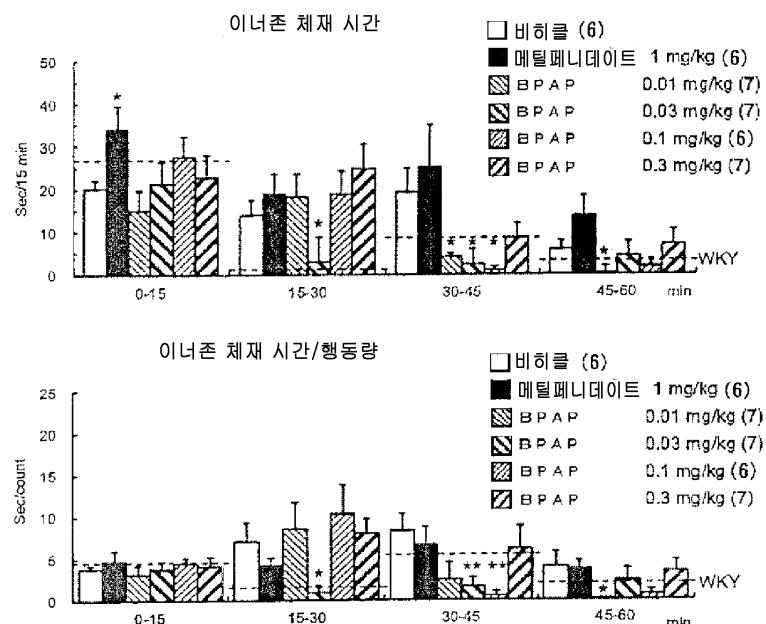
##### 도면1



## 도면2



## 도면3



## 도면4

