



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0029751
(43) 공개일자 2020년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 295/096 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 213/55 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 295/096 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0108175
(22) 출원일자 2018년09월11일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
한림제약(주)
경기도 용인시 처인구 영문로 2-27 (유방동)
(72) 발명자
박가민
경기도 용인시 처인구 명지로16번길 25, 101동 1904호
이한근
경기도 용인시 기흥구 신구로64번길 2, 101동 501호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
오국진

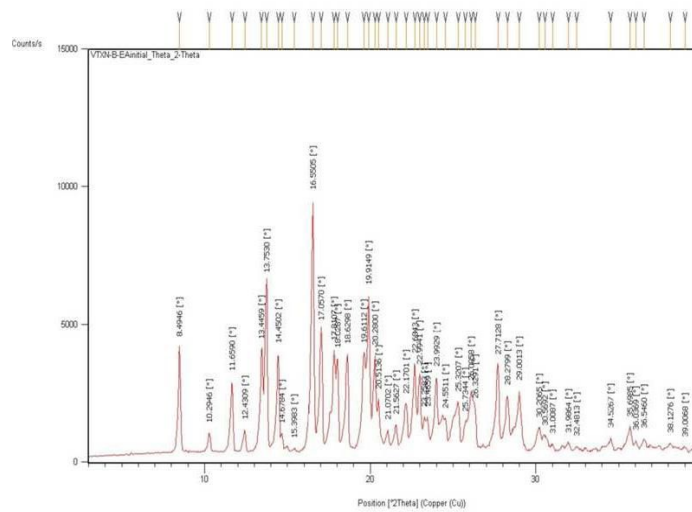
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **보티옥세틴 니코티네이트 및 이의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 보티옥세틴 니코틴산염 및 이의 제조방법을 제공한다. 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 높은 수용해도를 가질 뿐만 아니라, 현저히 낮은 흡습성을 갖는다. 또한, 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 우수한 물리화학적 및 광학적 안정성을 갖는 결정형 형태로 제조될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07D 213/55 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

박용균

경기도 성남시 분당구 내정로 185, 202동 801호

김현규

경기도 광명시 소하로 162, 705동 1301호

명세서

청구범위

청구항 1

보티옥세틴 니코틴산염.

청구항 2

제1항에 있어서, 결정형 형태의 보티옥세틴 니코틴산염.

청구항 3

제2항에 있어서, 8.49, 11.66, 13.45, 13.75, 16.55, 및 19.91° 2θ ± 0.2° 2θ에서 피크를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는 결정형 형태의 보티옥세틴 니코틴산염.

청구항 4

제2항에 있어서, 130°C 내지 140°C에서 용융 흡열 피크를 나타내는 시차 주사 열량계(DSC) 써모그램을 갖는 결정형 형태의 보티옥세틴 니코틴산염.

청구항 5

제2항에 있어서, 170°C 내지 360°C에서 중량 손실을 나타내는 열중량 분석(TGA) 써모그램을 갖는 결정형 형태의 보티옥세틴 니코틴산염.

청구항 6

(a) 보티옥세틴 및 니코틴산을 유기용매 중에서 가열 교반한 다음, 실온에서 교반하는 단계; 및 (b) 단계(a)에서 얻어진 침전물을 건조하는 단계를 포함하는 보티옥세틴 니코틴산염의 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 유기용매가 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴, 및 이소프로필 알코올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 유기용매가 에틸 아세테이트, 아세톤, 또는 이들의 혼합용매인 것을 특징으로 하는 제조방법.

발명의 설명

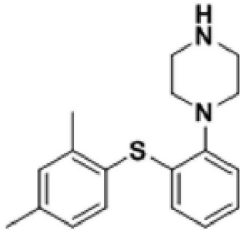
기술 분야

[0001] 본 발명은 보티옥세틴의 신규 염 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 보티옥세틴 니코티네이트 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 보티옥세틴(vortioxetine)은 화학명이 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)페닐]피페라진이며, 하기 화학식 1의 구조를 갖는다. 보티옥세틴은 5-HT₃, 5-HT₇ 및 5-HT_{1D} 수용체에 대한 길항 활성을 갖고, 5-HT_{1A} 수용체에 대한 효능 활성을 가지며, 5-HT_{1B} 수용체에 대한 부분 효능 활성을 가짐으로써, 경구용 우울증 등의 치료제로서 사용된다(WO 03/029232, WO 2007/144005, WO 2008/113359 등).

[0003] <화학식 1>



[0004]

[0005] 보티옥세틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법이 WO 03/029232에 개시되어 있으며, 이의 개선된 제조방법이 WO 2007/144005, WO2015/125191 등에 개시된 바 있다. WO 2007/144005은 또한 보티옥세틴의 다양한 염, 특히 산부가염에 대한 결정다형체(polymorphs)를 개시하고 있으며, 보티옥세틴의 HBr염(보티옥세틴 하이드로브로마이드)가 용해도 측면에서 바람직하다고 개시하고 있다. 특히, 보티옥세틴의 HBr염은 α , β , 및 γ 의 결정다형 형태로 분리할 수 있으며, 이중 β 형태가 흡습성 및 용해도 측면에서 바람직하다고 개시하고 있다. 현재, 상업적으로 사용되는 보티옥세틴 함유 제제인 브린텔릭스정(BrintellixTM tablet)은 β 형태의 보티옥세틴 HBr염을 유효성분으로 함유한다.

[0006] 보티옥세틴의 HBr염은 자유 염기 형태의 보티옥세틴의 수용해도(약 0.1 mg/ml)에 비해 증가된 수용해도(예를 들어, α 형태: 2 mg/ml, β 형태: 1.2 mg/ml)를 가지며, 또한, 흡습성 측면에서 바람직한 것으로 알려져 있는 β 형태의 보티옥세틴 HBr염은 높은 상대 습도에 노출시 약 0.6%의 물을 흡수한다. 따라서, 수용해도 및 흡습성 측면에서 여전히 만족스럽지 못한 특성을 가짐으로써 제제화에 어려움을 야기할 수 있으므로, 이를 개선할 필요성이 당업계에 존재한다.

[0007] WO 2007/144005은 또한 보티옥세틴 메실레이트 염(즉, 메탄술폰산염)이 높은 용해도를 갖는 것으로 개시하고 있으나, 메탄술폰산은 유전 독성을 야기할 수 있는 알킬 메실레이트 불순물이 생성될 위험이 있다(Mutat. Res. 581 (2005) 23-34; Eur. J. Pharm. Sci. 28 (2006) 1-6).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 개선된 수용해도 및 낮은 흡습성을 갖는 보티옥세틴의 신규염을 개발하고자 다양한 연구를 수행하였다. 놀랍게도, 보티옥세틴을 니코틴산염의 형태로 전환할 경우, 보티옥세틴의 수용해도를 현저히 높일 수 있을 뿐만 아니라, 흡습성을 최소화할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 또한, 보티옥세틴 니코틴산염(즉, 보티옥세틴 니코티네이트)는 안정성이 우수한 결정형 형태로 제조될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0009] 따라서, 본 발명은 보티옥세틴의 신규염, 즉 보티옥세틴 니코틴산염을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 또한, 본 발명은 상기 보티옥세틴 니코틴산염의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 일 태양에 따라, 보티옥세틴 니코틴산염이 제공된다.

[0012] 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 결정형 형태일 수 있다. 일 구현예에서, 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 8.49, 11.66, 13.45, 13.75, 16.55, 및 19.91° 2 θ \pm 0.2° 2 θ 에서 피크를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는 결정형 형태일 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 130°C 내지 140°C에서 용융 흡열 피크를 나타내는 시차 주사 열량계(DSC) 써모그램을 갖는 결정형 형태일 수 있다. 또다른 구현예에서, 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 170°C 내지 360°C에서 중량 손실을 나타내는 열중량 분석(TGA) 써모그램을 갖는 결정형 형태일 수 있다.

[0013] 본 발명의 다른 태양에 따라, (a) 보티옥세틴 및 니코틴산을 유기용매 중에서 가열 교반한 다음, 실온에서 교반하는 단계; 및 (b) 단계(a)에서 얻어진 침전물을 건조하는 단계를 포함하는 보티옥세틴 니코틴산염의 제조방법이 제공된다.

[0014] 본 발명의 제조방법에 있어서, 상기 유기용매는 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴, 및 이소프로필 알코올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 에틸 아세테이트, 아세톤, 또는 이들의 혼합

용매일 수 있다.

발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 보티옥세틴 니코틴산염은 높은 수용해도(약 5.00 mg/ml)를 가질 뿐만 아니라, 현저히 낮은 흡습성을 갖는다. 또한, 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 우수한 물리화학적 및 광학적 안정성을 갖는 결정형 형태로 제조될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 보티옥세틴 니코틴산염은 정제, 캡슐제 등의 고형 제제로 제제화하는데 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 보티옥세틴 니코틴산염은 용액 중에서 순도 변화없이 안정하게 유지될 수 있으므로, 액상 제제로 제제화하는데에도 유용하게 사용될 수 있다.

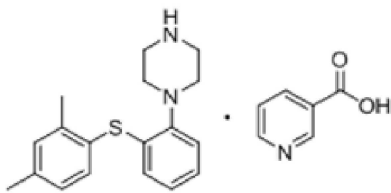
도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 본 발명에 따라 얻어진 보티옥세틴 니코틴산염의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸다.
 도 2는 본 발명에 따라 얻어진 보티옥세틴 니코틴산염의 XRPD 스펙트럼을 나타낸다.
 도 3은 본 발명에 따라 얻어진 보티옥세틴 니코틴산염의 DSC 써모그램을 나타낸다.
 도 4는 본 발명에 따라 얻어진 보티옥세틴 니코틴산염의 TGA 써모그램을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 보티옥세틴의 신규염, 즉 보티옥세틴 니코틴산염을 제공한다. 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 하기 화학식 2의 구조를 가지며, '보티옥세틴 니코티네이트(vortioxetine nicotinate)'로도 지칭된다.

[0018] <화학식 2>



[0019]

[0020] 본 발명에 따른 보티옥세틴 니코틴산염은 높은 수용해도 즉, 약 5.00 mg/ml의 수용해도를 갖는다. 특히, 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 보티옥세틴 자유 염기(약 0.1 mg/ml)에 비하여 현저히 높은 수용해도를 가지며, 보티옥세틴 HBr염 α-형태(약 2.0 mg/ml)에 비해 2.5배, 보티옥세틴 HBr염 β-형태(1.2 mg/ml)보다 약 4배 높은 수용해도를 갖는다.

[0021] 또한, 본 발명에 따른 보티옥세틴 니코틴산염은 현저히 낮은 흡습성(실온 조건 및 가속 조건에서 각각 약 0.05%의 흡습성)을 나타내며, 우수한 물리화학적 및 광학 안정성을 나타냄으로써, 정제, 캡슐제 등의 고형 제제로 제제화하는데 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 보티옥세틴 니코틴산염은 용액 중에서 순도 변화없이 안정하게 유지될 수 있으므로, 액상 제제로 제제화하는데에도 유용하게 사용될 수 있다.

[0022] 또한, 본 발명에 따른 보티옥세틴 니코틴산염은 결정형태의 변화가 없는 안정한 결정형 형태로 얻어질 수 있다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다.

[0023] 일 구현예에서, 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 8.49, 11.66, 13.45, 13.75, 16.55, 및 19.91° 2θ ± 0.2° 2θ에서 피크를 나타내는 X-선 분말 회절(X-Ray Powder Diffraction, XRPD) 패턴을 가질 수 있으며, 예를 들어, 도 2의 XRPD 스펙트럼을 가질 수 있다.

[0024] 다른 구현예에서, 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 130℃ 내지 140℃에서 용융 흡열 피크를 나타내는 시차 주사 열량계(DSC) 써모그램을 가질 수 있으며, 예를 들어, 도 3의 DSC 써모그램을 가질 수 있다.

[0025] 또다른 구현예에서, 상기 보티옥세틴 니코틴산염은 170℃ 내지 360℃에서 중량 손실을 나타내는 열중량 분석(TGA) 써모그램을 가질 수 있으며, 예를 들어, 도 4의 TGA 써모그램을 가질 수 있다.

[0026] 본 발명은 또한 (a) 보티옥세틴 및 니코틴산을 유기용매 중에서 가열 교반한 다음, 실온에서 교반하는 단계; 및 (b) 단계(a)에서 얻어진 침전물을 건조하는 단계를 포함하는 보티옥세틴 니코틴산염의 제조방법을 제공한다.

[0027] 본 발명의 제조방법에 있어서, 단계(a)에서 사용가능한 유기용매는 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴, 및

이소프로필 알코올로 이루어진 균으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 특히, 에틸 아세테이트 및/또는 아세톤을 사용할 경우, 결정형태의 변화가 없는 안정한 결정형이 얻어진다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 따라서, 상기 유기용매는 에틸 아세테이트, 아세톤, 또는 이들의 혼합용매일 수 있다.

- [0028] 단계(a)의 가열 교반은 예를 들어 50℃ 내지 90℃, 바람직하게는 55℃ 내지 80℃의 온도에서, 5분 내지 20분, 바람직하게는 7분 내지 15분 동안 교반함으로써 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 단계(a)의 실온에서의 교반은 예를 들어, 20 내지 30℃, 바람직하게는 약 25±3℃의 온도에서 10시간 내지 25시간, 바람직하게는 15시간 내지 20시간 동안 교반함으로써 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0029] 단계(b)의 건조는 통상의 건조방법, 예를 들어 실온에서의 자연건조, 30℃ 내지 60℃에서의 가온 건조, 감압 건조 등의 방법에 따라 수행될 수 있으며, 건조방법에 따라 건조시간은 적절히 조절될 수 있다.
- [0030] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 하기 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명이 하기 실시예 및 시험예에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0031] 하기 실시예 및 시험예에서 고속액체크로마토그래피(HPLC) 분석은 다음 조건하에서 수행하였다.
- [0032] - 분석컬럼: C18, 4.6 x 250 mm, 5 μm
- [0033] - 이동상: 완충액/아세트오니트릴(gradient)
- [0034] - 완충액: 트리플루오로아세트산 2.00 ml을 취하여 4L 용량플라스크에 넣고 물로 용해하여 표선을 맞춘다.
- [0035] - 파장: 230 nm
- [0036] - 컬럼온도: 35℃
- [0037] - 유속: 1.0 mL/min.
- [0038] - 주입량: 20 μL
- [0039] X-선 분말 회절(XRPD) 분석은 PANalytical사의 X-pert Pro X-선 분말 회절기를 사용하여 수행하였으며, 40mA, 40kV에서 조작되는 CuK_{α1}선(λ_{α1}=1.54060 Å)을 사용하여 3 내지 40°의 2θ 값 사이를 초당 3°의 스캔 속도로 측정하였다.
- [0040] 시차 주사 열량계(DSC) 분석은 Mettler Toledo사의 DSC 823e 시차 주사 열량계를 사용하여 수행하였으며, 시작 온도 -10℃, 종료온도 200℃, 승온속도 10℃/분, 질소기체 공급속도 50mL/분의 조건으로 측정하였다.
- [0041] 열 중량 분석(TGA)은 Mettler Toledo사의 TGA/SDTA 851 열중량 분석기를 사용하여 수행하였으며, 시작온도 30℃, 종료온도 700℃, 승온속도 10℃/분의 조건으로 측정하였다.
- [0042] **실시예 1**
- [0043] 에틸 아세테이트(1 L) 중의 보티옥세틴(200 g, 0.67 mol) 및 니코틴산(82.5 g, 0.67 mol)의 혼합물을 10분간 75℃에서 가열 교반한 후, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하여 얻은 습체를 50℃에서 12시간 건조하여 보티옥세틴 니코티네이트 260.87 g을 얻었다. (수율: 92.34%)
- [0044] 얻어진 생성물의 녹는점, 순도, 수분함량, 및 ¹H-NMR 분석 결과(도 1)는 각각 아래와 같다.
- [0045] 녹는점: 133 °C
- [0046] 순도: 99.96 %
- [0047] 수분함량: 0.07 %
- [0048] ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 2.244(s, 3H), 2.312(s, 3H), 3.239-3.257(m, 4H), 3.338-3.362(m, 4H), 6.489-6.512(dd, 1H), 6.872-6.913(td, 1H), 7.017-7.037(d, 1H), 7.085-7.109(m, 2H), 7.157(s, 1H), 7.255-7.274(d, 1H), 7.398-7.432(dd, 1H), 8.296-8.326(td, 1H), 8.517-8.534(dd, 1H), 9.062-9.069(q, 1H)
- [0049] 또한, 얻어진 생성물의 XRPD 스펙트럼, DSC 써모그램, 및 TGA 써모그램은 각각 도 2 내지 도 4와 같다. 측정된 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 회절각(2θ), 결정면 간의 거리(d) 및 상대 강도(가장 큰 피크의 강도(I₀))에 대한

각 피크의 강도(I)의 상대 강도, I/I_0 는 다음 표 1과 같다.

표 1

$2\theta \pm 0.2^\circ$	d	I/I_0	$2\theta \pm 0.2^\circ$	d	I/I_0
8.4946	10.40948	42.29	23.2583	3.82454	8.87
10.2946	8.59306	7.45	23.4659	3.79117	8.94
11.6590	7.59034	28.18	23.9929	3.70908	24.83
12.4309	7.12068	8.71	24.5511	3.62600	8.24
13.4459	6.58537	40.39	25.3207	3.51751	15.57
13.7530	6.43896	67.09	25.7344	3.46190	8.29
14.4502	6.12984	38.76	26.0958	3.41477	21.68
14.6784	6.03506	6.43	26.3291	3.38504	14.86
15.3983	5.75447	0.87	27.7128	3.21908	32.93
16.5505	5.35638	100.00	28.2799	3.15582	20.65
17.0570	5.19844	46.77	29.0013	3.07893	23.14
17.8107	4.98014	38.27	30.2065	2.95878	8.56
18.0287	4.92041	35.57	30.5692	2.92449	5.42
18.6298	4.76297	37.55	31.0087	2.88404	2.55
19.6112	4.52677	37.16	31.9864	2.79808	2.77
19.9149	4.45842	60.42	32.4813	2.75658	1.27
20.2800	4.37898	35.94	34.5267	2.59781	4.45
20.5136	4.32964	18.10	35.6985	2.51518	8.28
21.0702	4.21651	5.97	36.0369	2.49234	2.71
21.5627	4.12131	8.03	36.5460	2.45878	3.20
22.1701	4.00975	15.47	38.1276	2.36034	2.20
22.6843	3.92000	31.03	39.0068	2.30915	1.34
22.9941	3.86788	26.16			

상기 도 2 및 표 1의 결과로부터, 본 발명에 따라 얻어진 보티옥세틴 니코티네이트는 8.49, 11.66, 13.45, 13.75, 16.55, 및 $19.91 \pm 0.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 에서 특징적인 피크를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는 결정형 형태임을 알 수 있다.

실시예 2

아세톤(50 mL) 중의 보티옥세틴(10 g, 0.03 mol) 및 니코틴산(4.12 g, 0.03 mol)의 혼합물을 10분간 55°C에서 가열 교반한 후, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하여 얻은 습체를 50°C에서 12시간 건조하여 보티옥세틴 니코티네이트 13.35 g을 얻었다. (수율: 94.51%)

실시예 3

아세트니트릴(50 mL) 중의 보티옥세틴(10 g, 0.03 mol) 및 니코틴산(4.12 g, 0.03 mol)의 혼합물을 10분간 80°C에서 가열 교반한 후, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하여 얻은 습체를 50°C에서 12시간 건조하여 보티옥세틴 니코티네이트 13.78 g을 얻었다. (수율 97.57%)

실시예 4

이소프로필알코올(50 mL) 중의 보티옥세틴(10 g, 0.03 mol) 및 니코틴산(4.12 g, 0.03 mol)의 혼합물을 10분간 80°C에서 가열 교반한 후, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하여 얻은 습체를 50°C에서 12시간 건조하여 보티옥세틴 니코티네이트 12.64 g을 얻었다. (수율: 89.49%)

시험예 1: 수용해도 평가

실시예 1에서 제조한 보티옥세틴 니코티네이트의 수용해도를 약 20°C의 정제수 중에서 측정하였다. 그 결과, 보티옥세틴 니코티네이트의 수용해도는 약 5.00 mg/ml이었으며, 보티옥세틴 자유 염기의 수용해도(약 0.1 mg/ml)에 비하여 현저히 증가된 수용해도를 나타내었다.

시험예 2: 안정성 평가

[0061] 실시예 1에서 제조한 보티옥세틴 니코티네이트를 실온 조건(약 28℃, 상대습도 50%) 및 가속 조건(약 40℃, 상대습도 75%)에서 1개월 동안 보관하면서, 안정성 시험을 수행하였으며, 그 결과는 하기 표 2와 같다.

표 2

검체	성상	수분	순도(총 유연물질 함량)	결정형
초기	백색	0.07%	0.04%	결정형 변화없음
실온 1주	백색	0.12%	0.06%	
실온 2주	백색	0.12%	0.05%	
실온 3주	백색	0.11%	0.05%	
상온 4주	백색	0.11%	0.04%	
가속 1주	백색	0.09%	0.05%	
가속 2주	백색	0.09%	0.04%	
가속 3주	백색	0.12%	0.04%	
가속 4주	백색	0.12%	0.04%	

[0063] 상기 표 2의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 얻어진 보티옥세틴 니코티네이트는 실온 조건 및 가속 조건 모두에서 성상, 순도 및 함량에 있어서 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. 수분함량은 실온 조건 및 가속 조건에서 각각 약 0.05%의 증가만을 나타내었다. 따라서 본 발명에 따라 얻어진 보티옥세틴 니코티네이트는 우수한 물리화학적 안정성을 가질 뿐만 아니라 흡습성을 거의 나타내지 않는다.

[0064] **시험예 3: 광안정성 평가**

[0065] 실시예 1에서 제조한 보티옥세틴 니코티네이트를 4,000 LUX 광원하에 2주간 보관하면서 광안정성 시험을 수행하여, 보티옥세틴의 순도, 즉 총 유연물질 함량 및 결정형 변화를 분석하였으며, 그 결과는 하기 표 3과 같다.

표 3

검체	성상	순도(총 유연물질 함량)	결정형
초기	백색	0.04%	결정형 변화없음
1주	백색	0.04%	
2주	백색	0.04%	

[0067] 상기 표 3의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 얻어진 보티옥세틴 니코티네이트는 우수한 광안정성을 나타내었다.

[0068] **시험예 4: 용액 중에서의 안정성 평가**

[0069] 실시예 1에서 제조한 보티옥세틴 니코티네이트를 20% 아세트니트릴 또는 정제수에 용해시킨 후, 실온(약 28℃) 및 차광 조건에서 1개월 동안 보관한 다음, 보티옥세틴의 순도, 즉 총 유연물질 함량을 분석하였으며, 그 결과는 하기 표 4와 같다.

표 4

검체	순도(총 유연물질 함량)
초기	0.04%
20% ACN 4주	0.05%
수용액 4주	0.05%

[0071] 상기 표 4의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 얻어진 보티옥세틴 니코티네이트는 용액 중에서도 유의성 있는 순도 변화를 나타내지 않아 용액 중에서도 안정한 것을 확인하였다.

도면

도면1

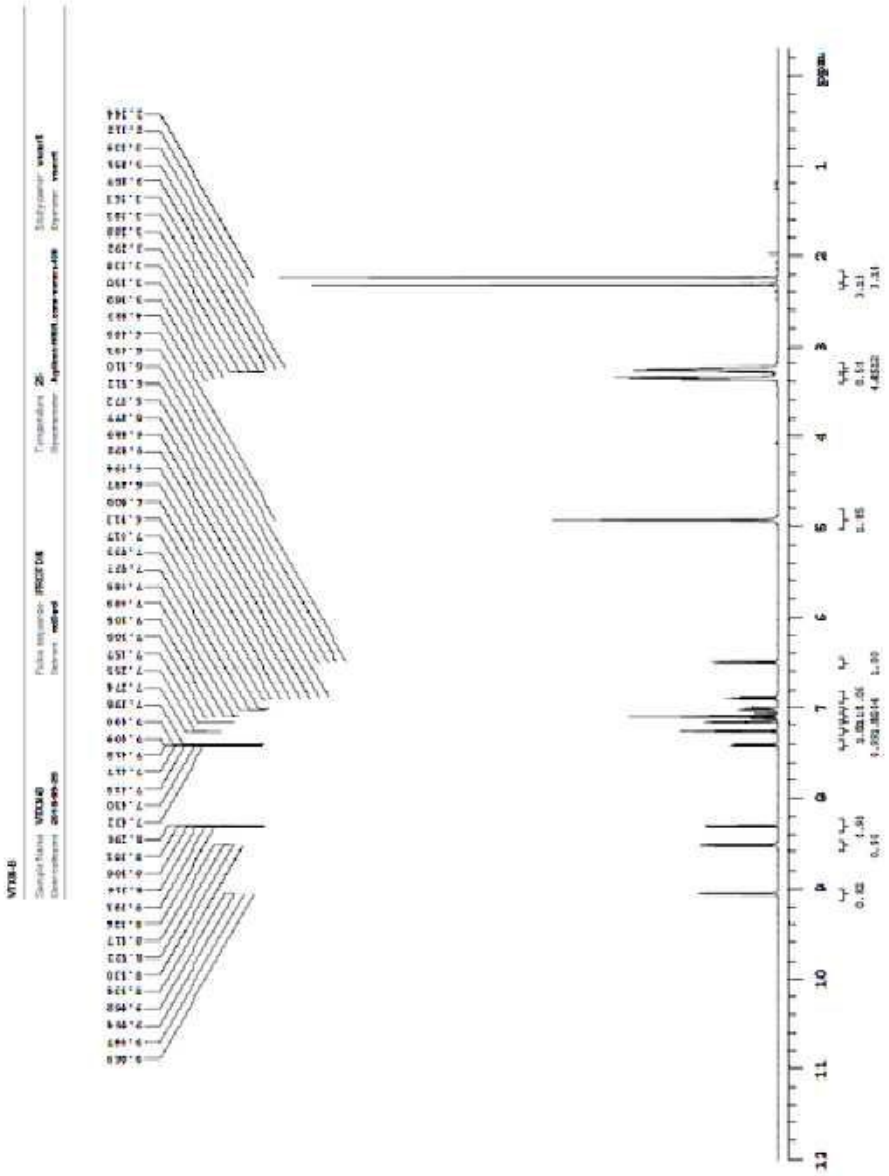
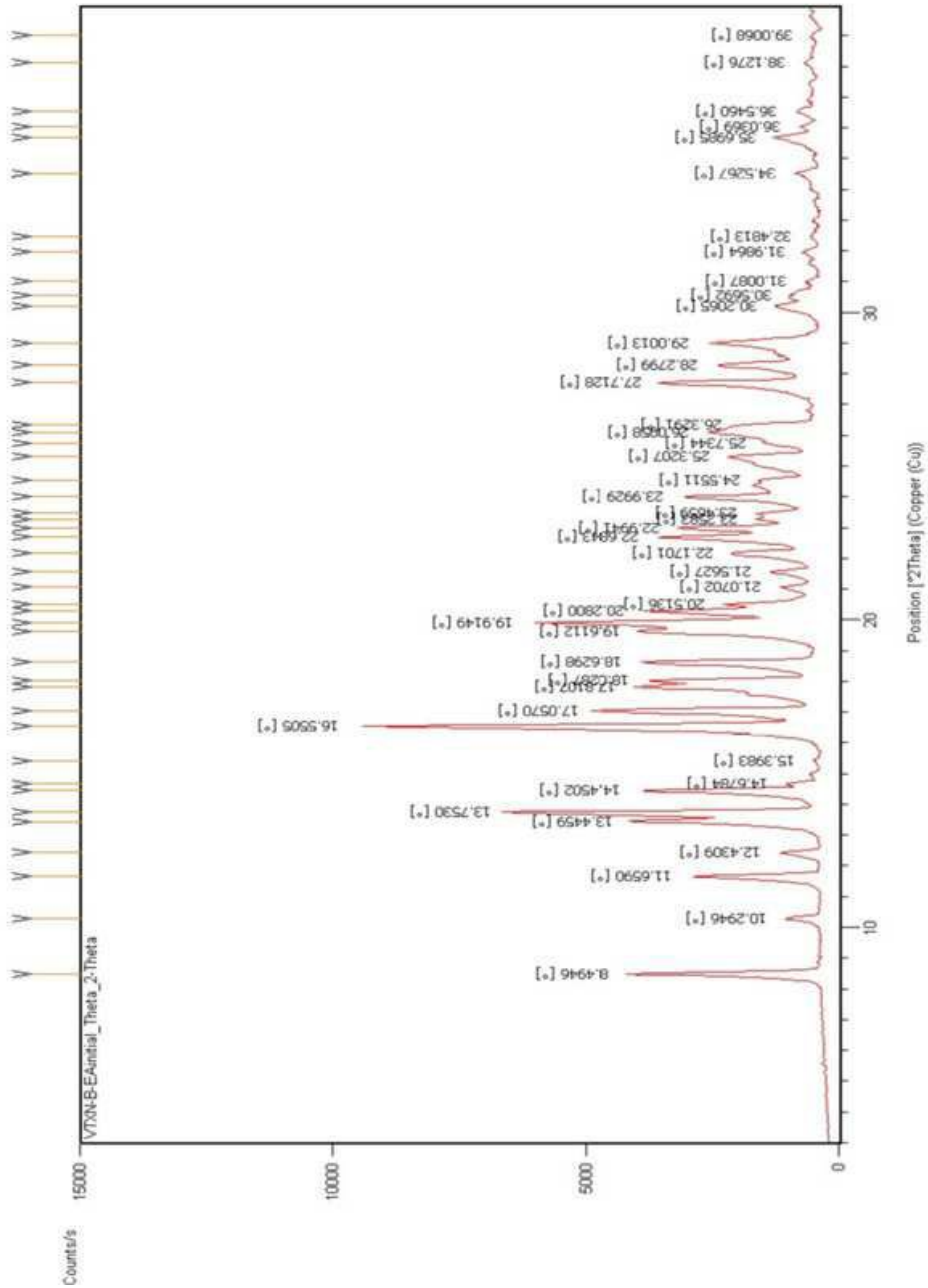
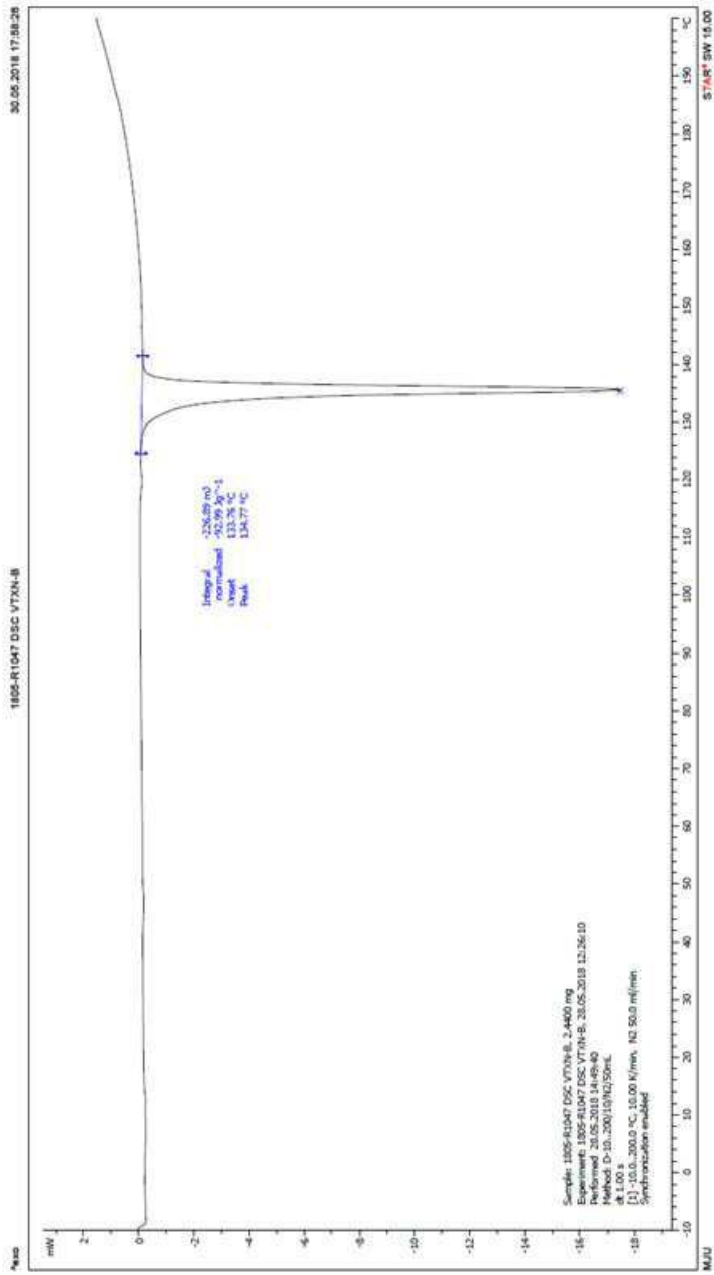


Figure 1: Chromatogram showing detector response over time. The x-axis is labeled 'Time: min' and the y-axis is labeled 'Response'. Peaks are numbered 1 through 11. The retention times and relative areas for peaks 1 through 11 are listed in the table below.

도면2



도면3



도면4

