201720788

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201720788 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：105137980 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 11 月 18 日

(51)Int. Cl.： *C07C53/126 (2006.01)*

(30)優先權：2015/11/19 日本 特願 2015-226876

2016/05/31 日本 特願 2016-108805

(71)申請人：協和發酵生化股份有限公司 (日本) KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. (JP)

日本

大塚製藥工場股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC. (JP)

日本

(72)發明人：横井友哉 YOKOI, TOMOYA (JP) ；長野宏 NAGANO, HIROSHI (JP) ；清水隆雪 SHIMIZU, TAKAYUKI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：10 共 43 頁

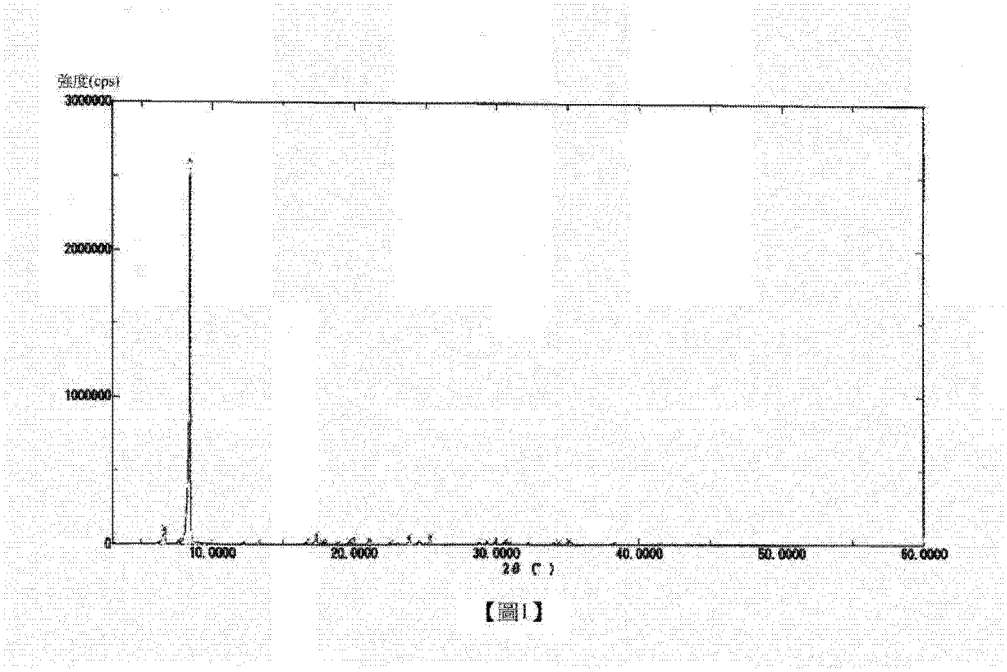
(54)名稱

3-羥基異戊酸之一價陽離子鹽之結晶及該結晶之製造方法

(57)摘要

本發明提供一種溶解性優異、處理容易之 3-羥基異戊酸(以下稱為 HMB)一價陽離子鹽之結晶、及其製造方法。於 pH 值為 4.0 ～ 9.0 之含有含一價陽離子之化合物之 HMB 之水溶液中，使 HMB 一價陽離子鹽之結晶析出之後，自該水溶液收取 HMB 一價陽離子鹽之結晶。

指定代表圖：



【圖1】

201720788
專利案號：105137980
201720788
申請日：105/11/18
IPC分類：C07C 53/126 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

3-羥基異戊酸之一價陽離子鹽之結晶及該結晶之製造方法

【中文】

本發明提供一種溶解性優異、處理容易之3-羥基異戊酸(以下稱為HMB)一價陽離子鹽之結晶、及其製造方法。於pH值為4.0～9.0之含有含一價陽離子之化合物之HMB之水溶液中，使HMB一價陽離子鹽之結晶析出之後，自該水溶液收取HMB一價陽離子鹽之結晶。

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

3-羥基異戊酸之一價陽離子鹽之結晶及該結晶之製造方法

【技術領域】

本發明係關於一種例如作為健康食品、醫藥品或化妝品等之製品、原料或中間物等有用之3-羥基異戊酸(β-hydroxy-β-methylbutyrate)(以下稱為HMB)之一價陽離子鹽之結晶及該結晶之製造方法。

【先前技術】

HMB例如作為健康食品、醫藥品或化妝品等之製品、原料或中間物等有用。HMB係藉由體內之白胺酸代謝獲得之有機酸，被視為有肌肉之增強效果或對分解抑制有效果(非專利文獻1及2)。

商業上HMB係僅以游離羧酸體或Ca鹽中之任一形態於市場上流通。尤其是作為補充品、健康食品用途，Ca鹽係處理性優異之粉末，因此幾乎均使用Ca鹽(非專利文獻3)。

Ca係於體內負責骨骼之形成、神經之活動、肌肉運動等之重要之礦物質。然而，最近，報告稱由於Ca之過量攝取，因心血管病或缺血性心臟病引起之死亡風險增加(非專利文獻4)。

先前技術文獻

專利文獻

專利文獻1：國際公開第2014/166273號

專利文獻2：美國專利第6248922號說明書

專利文獻3：國際公開第2013/025775號

[非專利文獻]

非專利文獻1：Journal of Applied Physiology, Vol. 81, p2095, 1996

非專利文獻2：Nutrition & Metabolism, Vol. 5, p1, 2008

非專利文獻3：Journal of the International Society of Sports Nutrition Vol. 10, p6, 2013

非專利文獻4：The BMJ., Vol. 346, p228, 2013

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

於配藥領域，存在源自Ca鹽之Ca與磷酸等其他成分結合而容易製成不溶性鹽，無法製備高濃度之溶液等課題。Ca鹽(專利文獻1-3)及Mg鹽(專利文獻1)揭示有利用結晶化之製造方法，另一方面，關於Ca及Mg以外之鹽形態，關於任一種鹽形態，均未知已知之結晶，尋求產業上有用之HMB鹽之結晶及製造方法。

因此，本發明之課題在於提供一種溶解性優異、處理容易之HMB一價陽離子鹽之結晶，及其製造方法。

[解決問題之技術手段]

本發明係關於以下之(1)～(23)。

(1)一種結晶，其係HMB之一價陽離子鹽之結晶。

(2)如上述(1)之結晶，其中一價陽離子鹽為鈉鹽。

(3)如上述(1)之結晶，其中一價陽離子鹽為鉀鹽。

(4)如上述(1)之結晶，其中一價陽離子鹽為銨鹽。

(5)如上述(2)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)於8.4±0.2°、6.6±0.2°、19.7±0.2°、13.3±0.2°、及29.4±0.2°具有峰。

(6)如上述(5)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於

35.1±0.2°、17.3±0.2°、24.5±0.2°、17.8±0.2°、及29.9±0.2°具有峰。

(7)如上述(6)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於16.6±0.2°、23.9±0.2°、18.8±0.2°、18.0±0.2°、及25.3±0.2°具有峰。

(8)如上述(2)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)於6.7±0.2°、13.3±0.2°、及20.0±0.2°具有峰。

(9)如上述(8)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於6.0±0.2°、47.7±0.2°、40.6±0.2°、26.7±0.2°、及12.0±0.2°具有峰。

(10)如上述(8)或(9)之結晶，其中於大約於-180℃下進行測定之情形時，具有下述概略性單位晶胞參數：a＝10.6679 Å；b＝5.8862 Å；c＝26.736 Å；α＝90°；β＝97.966°；γ＝90°；V＝1662.6 $Å^3$；Z＝8；計算密度(D_{calc}、gcm^{-3})為1.407 gcm^{-3}；且空間群為C2/c。

(11)如上述(3)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)於9.0±0.2°、27.1±0.2°、23.8±0.2°、16.1±0.2°、及22.9±0.2°具有峰。

(12)如上述(11)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於30.7±0.2°、8.1±0.2°、6.4±0.2°、32.1±0.2°、及28.5±0.2°具有峰。

(13)如上述(12)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於40.1±0.2°、31.1±0.2°、24.6±0.2°、18.7±0.2°、及34.4±0.2°具有峰。

(14)如上述(4)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)於19.9±0.2°、21.1±0.2°、29.9±0.2°、17.3±0.2°、及18.0±0.2°具有峰。

(15)如上述(14)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於25.6±0.2°、8.6±0.2°、18.2±0.2°、39.6±0.2°、及40.5±0.2°具有峰。

(16)如上述(15)之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於28.8±0.2°、39.7±0.2°、18.6±0.2°、15.5±0.2°、及14.3±0.2°具有峰。

(17)一種HMB一價陽離子鹽之結晶之製造方法，其包含：藉由於20～60℃下減壓濃縮pH值為4.0～10.0之含有含一價陽離子之化合物之HMB之水溶液，使HMB一價陽離子鹽・無水合物之結晶析出於該水溶液中之步驟；及自該水溶液收取HMB一價陽離子鹽之結晶之步驟。

(18)一種HMB一價陽離子鹽之結晶之製造方法，其包含：於pH值為4.0～10.0之含有含一價陽離子之化合物之HMB之水溶液，添加HMB一價陽離子鹽之結晶作為晶種之步驟；使HMB一價陽離子鹽之結晶析出於該水溶液中之步驟；及自該水溶液收取HMB一價陽離子鹽之結晶之步驟。

(19)如上述(18)之製造方法，其中使HMB一價陽離子鹽之結晶析出之步驟係藉由添加或滴加選自由腈類及酮類所組成之群中之溶劑，使HMB一價陽離子鹽之結晶析出者。

(20)如上述(19)之製造方法，其中腈類係乙腈，酮類係選自由丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、及二乙基酮所組成之群中之溶劑。

(21)如上述(17)至(20)中任一項之製造方法，其中含一價陽離子之化合物為含鈉之化合物，一價陽離子鹽為鈉鹽。

(22)如上述(17)至(20)中任一項之製造方法，其中含一價陽離子之化合物為含鉀之化合物，一價陽離子鹽為鉀鹽。

(23)如上述(17)至(20)中任一項之製造方法，其中含一價陽離子之化合物為含銨之化合物，一價陽離子鹽為銨鹽。

[發明之效果]

藉由本發明，提供一種處理容易之HMB一價陽離子鹽之結晶及其製造方法。本發明之HMB一價陽離子鹽之結晶係與鈣鹽相比顯示較高之溶解度，不製成不溶性之鹽，不誘發電解質異常等，具有優勢之鹽結晶。

【圖式簡單說明】

圖1表示實施例1中獲得之HMB鈉鹽・無水合物之結晶之粉末X射線繞射之結果。

圖2表示實施例1中獲得之HMB鈉鹽・無水合物之結晶之紅外線光譜(IR，infrared spectroscopy)分析之結果。

圖3表示實施例2中獲得之HMB鈉鹽・無水合物之結晶之粉末X射線繞射之結果。

圖4表示實施例2中獲得之HMB鈉鹽・無水合物之結晶之紅外線光譜(IR)分析之結果。

圖5表示實施例5中獲得之HMB鉀鹽・無水合物之結晶之粉末X射線繞射之結果。

圖6表示實施例5中獲得之HMB鉀鹽・無水合物之結晶之紅外線光譜(IR)分析之結果。

圖7表示實施例7中獲得之HMB銨鹽・無水合物之結晶之粉末X射線繞射之結果。

圖8表示實施例7中獲得之HMB銨鹽・無水合物之結晶之紅外線光譜(IR)分析之結果。

圖9表示實施例3中獲得之HMB鈉鹽・二水合物之結晶之粉末X射線繞射之結果。

圖10表示實施例3中獲得之HMB鈉鹽・二水合物之結晶之紅外線光譜(IR)分析之結果。

【實施方式】

1.本發明之結晶

本發明之結晶係HMB之一價陽離子鹽之結晶，更具體而言，係HMB鈉鹽、HMB鉀鹽、及HMB銨鹽(以下亦稱為「本發明之結晶」)。本發明之結晶為HMB之結晶係可藉由使用下述分析例中記載之HPLC(High Performance Liquid Chromatography，高效液相層析法)之方法確認。

本發明之結晶為鈉鹽之結晶係可藉由對該結晶中所含之鈉含量，使用下述分析例中記載之原子吸光光度計進行測定而確認。例如，本發明之結晶為1鈉鹽之結晶係可藉由該結晶中之鈉含量通常為16.4±3.0重量%，較佳為16.4±2.0重量%，最佳為16.4±1.0重量%而確認。

又，本發明之結晶為鉀鹽之結晶係可藉由對該結晶中所含之鉀含量，使用下述分析例中記載之原子吸光光度計進行測定而確認。例如，本發明之結晶為1鉀鹽之結晶係可藉由該結晶中之鉀含量通常為25.0±3.0重量%，較佳為25.0±2.0重量%，最佳為25.0±1.0重量%而確認。

又，本發明之結晶為銨鹽之結晶係可藉由對該結晶中所含之銨含量，使用下述分析例中記載之HPLC進行測定而確認。例如，本發明之結晶為1銨鹽之結晶係可藉由該結晶中之銨含量通常為13.3±3.0重量%，較佳為13.3±2.0重量%，最佳為13.3±1.0重量%而確認。

本發明之結晶為無水合物或水合物之結晶係可藉由使用下述分析例中記載之卡氏法進行測定而確認，尤其是利用該方法測定之水分含量通常為1.5重量%以下，較佳為1.3重量%以下，最佳為1.0重量%以下之結晶可確認為無水合物結晶。HMB鈉鹽之結晶為二水合物係可根據利用該方法測定之水分含量通常為20.5±5.0重量%，較佳為20.5±3.0重量%，最佳為20.5±1.0重量%而確認。

作為HMB鈉鹽・無水合物之結晶，可列舉使用CuKα作為X射線源之

粉末X射線繞射圖樣為圖1及3，以及表1及3所示之值規定之HMB鈉鹽・無水合物之結晶。再者，圖1與表1、圖3與表3對應各自之HMB鈉鹽・無水合物之結晶之繞射結果。

又，作為HMB鈉鹽・無水合物之結晶，可列舉於供於下述分析例中記載之紅外線(IR)分析之情形時，顯示圖2及圖4所示之紅外線吸收光譜之HMB鈉鹽・無水合物之結晶。

具體而言，HMB鈉鹽・無水合物之結晶於使用CuKα作為X射線源之粉末X射線繞射，較佳為於下述(i)中記載之繞射角(2θ)具有峰，更佳為除下述(i)中記載之繞射角(2θ)之峰以外進而於下述(ii)中記載之繞射角(2θ)具有峰，進而較佳為除下述(i)及(ii)中記載之繞射角(2θ)之峰以外進而於下述(iii)中記載之繞射角(2θ)具有峰。

(i)8.4±0.2°，較佳為8.4±0.1°、6.6±0.2°，較佳為6.6±0.1°、19.7±0.2°，較佳為19.7±0.1°、13.3±0.2°，較佳為13.3±0.1°、及29.4±0.2°，較佳為29.4±0.1°

(ii)35.1±0.2°，較佳為35.1±0.1°、17.3±0.2°，較佳為17.3±0.1°、24.5±0.2°，較佳為24.5±0.1°、17.8±0.2°，較佳為17.8±0.1°、及29.9±0.2°，較佳為29.9±0.1°

(iii)16.6±0.2°，較佳為16.6±0.1°、23.9±0.2°，較佳為23.9±0.1°、18.8±0.2°，較佳為18.8±0.1°、18.0±0.2°，較佳為18.0±0.1°、及25.3±0.2°，較佳為25.3±0.1°

作為HMB鈉鹽・二水合物之結晶，可列舉使用CuKα作為X射線源之粉末X射線繞射圖樣為圖9，及表5所示之值規定之HMB鈉鹽・二水合物之結晶。

又，作為HMB鈉鹽・二水合物之結晶，可列舉於供於下述分析例中記載之紅外線(IR)分析之情形時，顯示圖10所示之紅外線吸收光譜之HMB鈉鹽・二水合物之結晶。

具體而言，HMB鈉鹽・二水合物之結晶於使用CuKα作為X射線源之粉末X射線繞射，較佳為於下述(iv)中記載之繞射角(2θ)具有峰，更佳為除下述(iv)中記載之繞射角(2θ)之峰以外進而於下述(v)中記載之繞射角(2θ)具有峰。

(iv)6.7±0.2°，較佳為6.7±0.1°、13.3±0.2°，較佳為13.3±0.1°、20.0±0.2°，較佳為20.0±0.1°

(v)6.0±0.2°，較佳為6.0±0.1°、47.7±0.2°，較佳為47.7±0.1°、40.6±0.2°，較佳為40.6±0.1°、26.7±0.2°，較佳為26.7±0.1°、及12.0±0.2°，較佳為12.0±0.1°

作為確定晶體結構之方法，可列舉利用單晶X射線繞射裝置之結構分析。將HMB之一價陽離子鹽之單晶安裝於繞射計，於室溫之大氣中或特定之溫度之惰性氣體氣流中，使用特定之波長之X射線，測定繞射圖像。根據自繞射圖像算出之平面指數與繞射強度之組合，進行利用直接法之結構確定與利用最小平方法之結構精密化，獲得單晶結構。

於一實施形態中，HMB鈉鹽・二水合物之結晶形態較佳為顯示如下之單晶X射線結晶學分析結果：具有大致以下之結晶參數，即：於在大約-180℃下進行測定之情形時，單位晶格尺寸：a＝10.6679 Å；b＝5.8862 Å；c＝26.736 Å；α＝90°；β＝97.966°；γ＝90°；V＝1662.6 $Å^3$；Z＝8；計算密度(D_{calc}、gcm^{-3})為1.407 gcm^{-3}；且空間群為C2/c。於一實施形態中，HMB鈉鹽・二水合物之結晶形態較佳為以式[Na^+・$(C_5H_9O_4)^-$・

$2H_2O$]表示。

作為HMB鉀鹽・無水合物之結晶，可列舉使用CuKα作為X射線源之粉末X射線繞射圖樣為圖5，及表8所示之值規定之HMB鉀鹽・無水合物之結晶。

又，作為HMB鉀鹽・無水合物之結晶，可列舉於供於下述分析例中記載之紅外線光譜(IR)分析之情形時，顯示圖6所示之紅外線吸收光譜之HMB鉀鹽・無水合物之結晶。

具體而言，HMB鉀鹽・無水合物之結晶於使用CuKα作為X射線源之粉末X射線繞射，較佳為於下述(vi)中記載之繞射角(2θ)具有峰，更佳為除下述(vi)中記載之繞射角(2θ)之峰以外進而於下述(vii)中記載之繞射角(2θ)具有峰，進而較佳為除下述(vi)及(vii)中記載之繞射角(2θ)之峰以外進而於下述(viii)中記載之繞射角(2θ)具有峰。

(vi)9.0±0.2°，較佳為9.0±0.1°、27.1±0.2°，較佳為27.1±0.1°、23.8±0.2°，較佳為23.8±0.1°、16.1±0.2°，較佳為16.1±0.1°、及22.9±0.2°，較佳為22.9±0.1°

(vii)30.7±0.2°，較佳為30.7±0.1°、8.1±0.2°，較佳為8.1±0.1°、6.4±0.2°，較佳為6.4±0.1°、32.1±0.2°，較佳為32.1±0.1°、及28.5±0.2°，較佳為28.5±0.1°

(viii)40.1±0.2°，較佳為40.1±0.1°、31.1±0.2°，較佳為31.1±0.1°、24.6±0.2°，較佳為24.6±0.1°、18.7±0.2°，較佳為18.7±0.1°、及34.4±0.2°，較佳為34.4±0.1°

作為HMB銨鹽・無水合物之結晶，可列舉使用CuKα作為X射線源之粉末X射線繞射圖樣為圖7及表10所示之值規定之HMB銨鹽・無水合物之

結晶。

又，作為HMB銨鹽・無水合物之結晶，可列舉於供於下述分析例中記載之紅外線光譜(IR)分析之情形時，顯示圖8所示之紅外線吸收光譜之HMB銨鹽・無水合物之結晶。

具體而言，HMB銨鹽・無水合物之結晶於使用CuKα作為X射線源之粉末X射線繞射，較佳為於下述(ix)中記載之繞射角(2θ)具有峰，更佳為除下述(ix)中記載之繞射角(2θ)之峰以外進而於下述(x)中記載之繞射角(2θ)具有峰，進而較佳為除下述(ix)及(x)中記載之繞射角(2θ)之峰以外進而於下述(xi)中記載之繞射角(2θ)具有峰。

(ix)19.9±0.2°，較佳為19.9±0.1°、21.1±0.2°，較佳為21.1±0.1°、29.9±0.2°，較佳為29.9±0.1°、17.3±0.2°，較佳為17.3±0.1°、及18.0±0.2°，較佳為18.0±0.1°

(x)25.6±0.2°，較佳為25.6±0.1°、8.6±0.2°，較佳為8.6±0.1°、18.2±0.2°，較佳為18.2±0.1°、39.6±0.2°，較佳為39.6±0.1°、及40.5±0.2°，較佳為40.5±0.1°

(xi)28.8±0.2°，較佳為28.8±0.1°、39.7±0.2°，較佳為39.7±0.1°、18.6±0.2°，較佳為18.6±0.1°、15.5±0.2°，較佳為15.5±0.1°、及14.3±0.2°，較佳為14.3±0.1°

2.本發明之HMB一價陽離子鹽之結晶之製造方法

本發明之結晶之製造方法係以下記載之製造方法(以下亦稱為「本發明之結晶之製造方法」)。

作為本發明之結晶之製造方法，可列舉包含如下步驟之HMB一價陽離子鹽之結晶之製造方法：藉由於20～60℃下濃縮pH值為4.0～10.0之含

有含一價陽離子之化合物，更具體而言，含有選自含鈉之化合物、含鉀之化合物、及含氨之化合物中之至少1種之HMB之水溶液，使HMB一價陽離子鹽，更具體而言，使選自HMB鈉鹽之結晶、HMB鉀鹽之結晶、及HMB銨鹽之結晶中之至少1種自該水溶液析出的步驟；及自該水溶液收取HMB一價陽離子鹽之結晶的步驟。

HMB之水溶液中所含有之HMB亦可為藉由醱酵法、酵素法、自天然物之萃取法或化學合成法等中之任一製造方法製造者。

於HMB之水溶液中包含成為結晶化之障礙之固形物之情形時，可使用離心分離、過濾或陶瓷過濾器等去除固形物。又，於HMB之水溶液中包含成為結晶化之障礙之水溶性之雜質或鹽之情形時，可藉由通過填充有離子交換樹脂等之管柱等，去除水溶性之雜質或鹽。

又，於HMB之水溶液中包含成為結晶化之障礙之疏水性之雜質之情形時，可藉由通過填充有合成吸附樹脂或活性碳等之管柱等，去除疏水性之雜質。

該水溶液可以HMB之濃度通常成為500 g/L以上，較佳為成為600 g/L以上，更佳為成為700 g/L以上，最佳為成為800 g/L以上之方式製備。

作為含鈉之化合物，例如可列舉：如氫氧化鈉之鹼性化合物；或如鈉之碳酸化物、鈉之硫酸化物、鈉之硝酸化物或者鈉之氯化物之中性鹽。作為中性鹽，例如可列舉：碳酸鈉、硫酸鈉、硝酸鈉、或氯化鈉。

於使用鹼性化合物作為含鈉之化合物之情形時，藉由使用該鹼性化合物調整HMB之水溶液之pH值，可獲得pH值通常為4.0～10.0、較佳為4.5～9.5、最佳為5.0～9.0之含有含鈉之化合物之HMB之水溶液。

作為含鉀之化合物，例如可列舉：如氫氧化鉀之鹼性化合物；或如鉀之碳酸化物、鉀之硫酸化物、鉀之硝酸化物或者鉀之氯化物之中性鹽。作為中性鹽，例如可列舉：碳酸鉀、硫酸鉀、硝酸鉀、或氯化鉀。

於使用鹼性化合物作為含鉀之化合物之情形時，藉由使用該鹼性化合物調整HMB之水溶液之pH值，可獲得pH值通常為4.0～10.0、較佳為4.5～9.5、最佳為5.0～9.0之含有含鉀之化合物之HMB之水溶液。

作為含銨之化合物，例如可列舉：如氨水溶液之鹼性化合物；或如氨之碳酸化物、氨之硫酸化物、氨之硝酸化物或者氨之氯化物之中性鹽。作為中性鹽，例如可列舉：碳酸銨、硫酸銨、硝酸銨、或氯化銨。

於使用鹼性化合物作為含銨之化合物之情形時，藉由使用該鹼性化合物調整HMB之水溶液之pH值，可獲得pH值通常為4.0～10.0、較佳為4.5～9.5、最佳為5.0～9.0之含有含銨之化合物之HMB之水溶液。

作為於上述水溶液中，使HMB一價陽離子鹽之結晶析出之方法，可列舉減壓濃縮該水溶液之方法、於該水溶液中添加或滴加選自由腈類及酮類所組成之群中之溶劑之方法等。又，該等方法亦可組合1種以上之方法使用。

作為減壓濃縮上述水溶液之方法中之該水溶液之溫度，可列舉通常為0～100℃，較佳為10～90℃，最佳為20～60℃。作為減壓濃縮上述水溶液之方法中之減壓時間，可列舉通常為1～120小時，較佳為2～60小時，最佳為3～50小時。

於藉由於上述水溶液中添加或滴加選自由腈類及酮類所組成之群中之溶劑，使HMB一價陽離子鹽之結晶析出之方法中，亦可於開始選自由腈類及酮類所組成之群中之溶劑之添加或滴加前或開始後、HMB一價陽

離子鹽之結晶析出之前，添加HMB一價陽離子鹽之結晶作為晶種。作為上述結晶，可列舉藉由減壓濃縮上述水溶液之方法製造之HMB一價陽離子鹽之結晶。

作為添加上述晶種之時間，只要為HMB一價陽離子鹽之結晶析出之前則並無特別限定，可列舉開始選自由腈類及酮類所組成之群中之溶劑之滴加或添加之後，通常0～5小時以內，較佳為0～4小時以內，最佳為0～3小時以內。

作為腈類，較佳為乙腈。作為酮類，較佳為選自由丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮及二乙基酮所組成之群中之酮類，更佳為選自由丙酮及甲基乙基酮所組成之群中之酮類，進而較佳為丙酮。

作為添加或滴加選自由腈類及酮類所組成之群中之溶劑時之該水溶液之溫度，只要為HMB不分解之溫度則任一溫度均可，但為降低溶解度而提高HMB一價陽離子鹽之結晶之結晶率，可列舉通常為80℃以下，較佳為70℃以下，更佳為60℃以下，最佳為50℃以下。作為溫度之下限值，可列舉通常為0℃以上，較佳為10℃以上。

作為添加或滴加選自由腈類、酮類所組成之群中之溶劑之量，可列舉該水溶液之通常1～30倍量，較佳為2～25倍量，最佳為3～10倍量。

作為添加或滴加選自由腈類、酮類所組成之群中之溶劑之時間，可列舉通常為1～48小時，較佳為2～30小時，最佳為3～20小時。

藉由上述方式使HMB一價陽離子鹽之結晶析出之後，進而通常可使析出之結晶熟化1～48小時、較佳1～24小時、最佳1～12小時。所謂使之熟化，係指暫時先停止使HMB一價陽離子鹽之結晶析出之步驟，而使結晶成長。

使結晶熟化之後，亦可重新開始使HMB一價陽離子鹽之結晶析出之步驟。作為收取HMB一價陽離子鹽之結晶之方法，並無特別限定，例如可列舉：濾取、加壓過濾、抽氣過濾、離心分離等。進而為減少母液之附著，提高結晶之品質，可適當對結晶進行清洗。

作為用於結晶清洗之溶液，並無特別限制，例如可使用水、甲醇、乙醇、丙酮、正丙醇、異丙醇、乙腈、甲基乙基酮、甲基異丁基酮或者二乙基酮、或以任意之比率混合選自該等之複數種而成者。

使藉由此種方式獲得之濕晶乾燥，藉此可獲得本發明之結晶。作為乾燥條件，可應用減壓乾燥、真空乾燥、流動層乾燥、及通風乾燥。

作為乾燥溫度，若為可去除附著水分或溶劑之範圍則均可，可列舉較佳為80℃以下，更佳為60℃以下。

藉由上述之晶析條件，可獲得高純度之HMB一價陽離子鹽之結晶。作為HMB一價陽離子鹽之結晶之純度，可列舉通常為95%以上，較佳為96%以上，更佳為97%以上，最佳為97.5%以上。

作為可藉由上述製造方法製造之HMB一價陽離子鹽之結晶，具體而言，例如可列舉：使用CuKα作為X射線源之粉末X射線繞射圖樣為圖1及圖3，以及表1及表3所示之值規定之HMB鈉鹽・無水合物之結晶；圖9以及表5所示之值規定之HMB鈉鹽・二水合物之結晶；圖5以及表8所示之值規定之HMB鉀鹽・無水合物之結晶；及圖7以及表10所示之值規定之HMB銨・無水合物之結晶。

[分析例]

(1)粉末X射線繞射

使用粉末X射線繞射裝置(XRD)Ultima IV(Rigaku公司製造)，測定

係依據使用說明書進行。

(2)濃度、純度測定

使用以下之HPLC分析條件，測定HMB濃度及純度。

保護管柱Shodex SUGAR SH-G ϕ6.0×50 mm

管柱：SUGAR SH1011 ϕ8.0×300 mm×2根串聯

管柱溫度：60℃

緩衝液：0.005 mol/L之硫酸水溶液

流速：0.6 mL/min

檢測器：UV(Ultra Violet，紫外線)檢測器(波長210 nm)

(3)利用卡氏法之結晶之水分含量之測定

使用自動水分測定裝置AQV-2200(平沼產業公司製造)，依據使用說明書，對結晶之水分含量進行測定。

(4)鈉含量、及鉀含量之測定

使用原子吸光光度計Z-2310(Hitachi High-Technologies公司製造)，將HMB鈉鹽之結晶溶解於1 mol/L之硝酸中，並依據使用說明書，對結晶中所含之鈉離子之濃度進行測定。

(5)銨含量之測定

使用具有螢光檢測器之HPLC，利用苯二甲醛(OPA)法對銨含量進行測定。

(6)熔點之測定

使用Melting Point M-565(BUCHI公司製造)，依據使用說明書，使用以下之條件對熔點進行測定。

・60℃～170℃，1℃/min

・30℃～250℃，2.5℃/min(HMB Na鹽二水合物)

(7)紅外線光譜(IR)分析

使用FTIR-8400型(島津製作所製造)，依據使用說明書進行。

(8)單晶X射線結構分析

使用XtaLAB PRO(Rigaku公司製造)，依據使用說明書進行。

[參考例1]

HMB游離體溶液之製作

使以游離體換算為76.5 g之試劑HMB鈣鹽溶解於850 mL之水中。使該水溶液通過640 mL之強陽離子性交換樹脂XUS-40232.01(H^+)而進行脫Ca，獲得含有游離體76.4 g之溶液1.25 L。

[實施例]

以下顯示實施例，但本發明並不限定於下述實施例。

[實施例1]

HMB鈉鹽・無水合物之結晶之取得-1

於參考例1中獲得之HMB游離體水溶液200 mL中，添加1 mol/L氫氧化鈉水溶液104 mL，將pH值調整為8.84。將所獲得之水溶液中之100 mL供於下一個步驟。

對該水溶液100 mL，於50℃、10 mbar下進行減壓濃縮，去除溶劑，藉此使HMB鈉鹽結晶自然起晶。進而使該結晶漿料真空乾燥，藉此獲得4.8 g之結晶。

將該結晶之粉末X射線繞射之結果示於圖1及表1。又，將該結晶之紅外線光譜分析之結果示於圖2。表中，「2θ」表示繞射角(2θ°)，「相對強度」表示相對強度比(I/I_0)。又，相對強度比顯示1以上。

[表1]

2θ	相對強度
6.6	5
7.6	1
8.4	100
12.2	1
13.3	1
16.6	1
17.4	3
17.8	1
18.0	1
18.9	1
19.7	2
21.1	2
22.5	1
23.1	1
23.9	3
24.6	2
25.4	3
26.9	1
28.8	1
29.4	1

2θ	相對強度
29.9	1
30.6	1
30.9	1
32.2	1
34.0	1
34.4	1
35.1	2
38.2	1
41.4	1

藉由原子吸光法對該結晶之鈉含量進行測定，結果為16.2重量%，與1鈉鹽之理論值(16.4重量%)大致一致。又，藉由卡氏法對該結晶所含之水分量進行測定，結果為0.7重量%。根據以上可知，該結晶係HMB鈉鹽・無水合物之結晶。

將實施例1中獲得之結晶之各種物性示於表2。

[表2]

水分	鈉含量	熔點
%	%	℃
0.7	16.2	105.0-110.0

[實施例2]

HMB鈉鹽・無水合物之結晶之取得-2

於參考例1中獲得之HMB游離體水溶液200 mL中，添加1 mol/L氫氧

化鈉水溶液104 mL，將pH值調整為8.84。將所獲得之水溶液中之200 mL供於下一個步驟。

對該水溶液200 mL進行濃縮而製成10 mL，添加實施例1中獲得之HMB鈉鹽之結晶50 mg作為晶種。於其中添加乙腈20 mL，使結晶析出。於室溫下對結晶漿料進行1小時攪拌之後，濾取該結晶，並利用乙腈20 mL進行清洗後，於25℃下使之真空乾燥，藉此獲得6.7 g之結晶。

將該結晶之粉末X射線繞射之結果示於圖3及表3。表中，「2θ」表示繞射角(2θ°)，「相對強度」表示相對強度比(I/I_0)。又，相對強度比顯示1以上。

[表3]

2θ	相對強度
6.6	25
8.4	100
12.2	2
13.3	4
16.6	3
17.3	4
17.8	3
18.0	3
18.8	3
19.7	4
21.0	2
22.5	2
23.1	2
23.9	3
24.5	3
25.3	3
29.4	4
29.9	3
30.9	2
32.2	3
35.1	4

藉由原子吸光法對該結晶之鈉含量進行測定，結果為16.7重量%，與1鈉鹽之理論值(16.4重量%)大致一致。又，藉由卡氏法對該結晶所含之水

分量進行測定，結果為0.6重量%。根據以上可知，該結晶係HMB鈉鹽・無水合物之結晶。

將實施例2中獲得之結晶之各種物性示於表4。pH值係對以HMB游離體換算為100 g/L之鹽結晶水溶液進行測定。

[表4]

水分	鈉含量	熔點	pH值
%	%	℃	
0.6	16.7	105.0-110.0	7.9

[實施例3]

HMB鈉鹽・二水合物之結晶之取得

於依據參考例1之方法獲得之包含HMB游離體210.1 g之水溶液4.6 L中，添加1 mol/L氫氧化鈉水溶液，將pH值調整為7.92。對該水溶液進行濃縮而製成340.6 g之水溶液，於35℃下添加實施例1中獲得之HMB鈉鹽之結晶1 g作為晶種，使結晶析出。

對結晶漿料，於30℃下攪拌16小時，於25℃下攪拌16小時之後，濾取該結晶，獲得130 g之結晶。進而使該結晶真空乾燥(25℃，20 hPa，16小時)，藉此獲得127 g之結晶。

將該結晶之粉末X射線繞射之結果示於圖9及表5。又，將該結晶之紅外線光譜分析之結果示於圖10。表中，「2θ」表示繞射角(2θ°)，「相對強度」表示相對強度比(I/I_0)。又，相對強度比顯示1以上。

[表5]

2θ	相對強度
6.0	1
6.7	100
12.0	1
13.3	23
20.0	4
26.7	1
29.4	1
35.3	1
40.6	1
47.7	1

藉由原子吸光法對該結晶之鈉含量進行測定，結果為16.4重量%，與1鈉鹽之理論值(16.4重量%)大致一致。又，藉由卡氏法對該結晶所含之水分量進行測定，結果為19.5重量%。根據以上可知，該結晶係HMB鈉鹽・二水合物之結晶。

將實施例3中獲得之結晶之各種物性示於表6。

[表6]

水分	鈉含量	熔點
%	%	℃
19.5	16.4	51

[實施例4]

單晶X射線結構分析

為確定實施例3中獲得之結晶之結構，使用單晶X射線繞射(SXRD，Single Crystal X-ray Diffraction)。將該結果彙總於表7。根據該結果確認，HMB・鈉鹽結晶係於單位晶格內具有水分子之二水合物。

[表7]

Chemical formula	$Na^+ \cdot (C_5H_9O_4)^- \cdot 2H_2O$
M_w(g/mol)	176.14
Crystal Dimensions (mm)	0.49×0.38×0.04
Crystal System	monoclinic
Space Group	*C2/c*
a (Å)	10.6679(13)
b (Å)	5.8862(6)
c (Å)	26.736(4)
β(°)	97.966(13)
V (Å^3)	1662.6(4)
Z	8
D_{calc} (g/cm^3)	1.407
T(℃)	-180
No. of reflections collected	2951
No. of independent reflections	1494
R_{Int}	0.0267
No. of variables	117
R (*I*>2.0 *σ* (*I*))/*R*(all)[a]	0.0631/0.0688
*wR*2(all)[b]	0.1665
Goodness of fit	1.18
Radiation(Å)	CuKα(λ=1.54187 Å)

[a] $R = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$

[b] $wR2 = [\Sigma(w (F_o^2-F_c^2)^2)/\Sigma w(F_o^2)^2]^{1/2}$, $w = 1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.1011P)^2]$

[實施例5]

HMB鉀鹽・無水合物之結晶之取得

於參考例1中獲得之HMB游離體水溶液200 mL中，添加1 mol/L氫氧化鉀水溶液114 mL，將pH值調整為8.85。於50℃、10 mbar下對該水溶液314 mL進行減壓濃縮，去除溶劑，藉此使HMB鉀鹽結晶自然起晶。進而使該結晶漿料真空乾燥，藉此獲得14.8 g之結晶。

將該結晶之粉末X射線繞射之結果示於圖5及表8。又，將該結晶之紅外線光譜分析之結果示於圖6。表中，「2θ」表示繞射角(2θ°)，「相對強度」表示相對強度比(I/I_0)。又，相對強度比顯示1以上。

[表8]

2θ	相對強度
6.4	1
8.1	1
9.0	100
16.1	2
18.7	1
22.9	2
23.8	4
24.6	1
27.1	4
28.5	1
29.4	1
30.7	2
31.1	1
32.1	1
33.8	1
34.4	1
35.0	1
39.6	1
40.1	1

藉由原子吸光法對該結晶之鉀含量進行測定，結果為24.3重量%，與1鉀鹽之理論值(25.0重量%)大致一致。又，藉由卡氏法對該結晶所含之水分量進行測定，結果為0.6重量%。根據以上可知，該結晶係HMB鉀鹽・無水合物之結晶。

將實施例5中獲得之結晶之各種物性示於表9。pH值係對以HMB游離體換算為100 g/L之鹽結晶水溶液進行測定。

[表9]

水分	鉀含量	熔點	pH值
%	%	℃	
0.6	24.3	154.3-157.4	7.9

[實施例6]

HMB銨鹽・無水合物之晶種之取得-1

於參考例1中獲得之HMB游離體水溶液20 mL中，添加1.4 M氨水溶液8.5 mL，將pH值調整為7.90。對該水溶液28.5 mL進行濃縮而製成1.6 mL，添加乙腈5 mL，將該水溶液於室溫下靜置30分鐘，而使結晶析出。進而於室溫下對結晶漿料進行1小時攪拌之後，濾取該結晶，獲得0.4 g之晶種。

[實施例7]

HMB銨鹽・無水合物之結晶之取得-2

於參考例1中獲得之HMB游離體水溶液200 mL中，添加1.4 M氨水溶液64 mL，將pH值調整為7.75。

對所獲得之246 mL之水溶液進行濃縮而製成10.5 mL，添加實施例4中獲得之HMB銨鹽之結晶15 mg作為晶種。於其中添加乙腈15 mL而使結晶析出。於室溫下對結晶漿料進行1小時攪拌之後，濾取該結晶，並利用乙腈50 mL進行清洗之後，於25℃下使之真空乾燥，藉此獲得4.7 g之結晶。

將該結晶之粉末X射線繞射之結果示於圖7及表10。又，將該結晶之紅外線光譜分析之結果示於圖8。表中，「2θ」表示繞射角(2θ°)，「相對強度」表示相對強度比(I/I_0)。又，相對強度比顯示1以上。

[表10]

2θ	相對強度
7.5	1
8.6	1
10.0	1
12.8	1
14.3	1
15.5	1
16.1	1
17.3	2
18.0	2
18.2	1
18.6	1
19.9	100
21.1	4
21.9	1
22.6	1
25.1	1
25.6	1
26.1	1
27.4	1
28.8	1

2θ	相對強度
29.9	3
31.2	1
34.4	1
37.4	1
38.0	1
39.6	1
39.7	1
40.5	1
40.6	1
42.2	1
43.2	1

藉由HPLC對該結晶之銨含量進行測定，結果為13.2重量%，與1銨鹽之理論值(13.3重量%)大致一致。又，藉由卡氏法對該結晶所含之水分量進行測定，結果為0.5重量%。根據以上可知，該結晶係HMB銨鹽・無水合物之結晶。

將實施例7中獲得之結晶之各種物性示於表11。pH值係對以HMB游離體換算為100 g/L之鹽結晶水溶液進行測定。

[表11]

水分	銨含量	熔點	pH值
%	%	℃	
0.5	13.2	138.0-143.1	5.7

[實施例8]

溶解度之測定

於室溫下於水中分別添加實施例2、5、及7中獲得之HMB一價陽離子鹽・無水合物之結晶直至尚未溶化，於攪拌保持充分之時間之後，收取不含結晶之上清液，並使用HPLC測定HMB濃度。將測定結果示於表12。

[表12]

	溶解度 (g/L)	溶解度(游離體換算) (g/L)
HMB鈉鹽・無水合物	729	513
HMB鉀鹽・無水合物	1011	764
HMB銨鹽・無水合物	660	577
HMB鈣鹽・水合物(※1)	150	129

※1自東京化成工業股份有限公司購入

如表12所示，可知所獲得之HMB鈉鹽・無水合物、HMB鉀鹽・無水合物、及HMB銨鹽・無水合物之結晶與既有之鈣鹽相比，對水之溶解度大幅度地提高。

[實施例9]

HMB一價陽離子鹽結晶與磷酸緩衝液之混合

將實施例2、5、及7中獲得之HMB一價陽離子鹽結晶・無水合物製成以游離體換算為100 g/L之溶液，並以任意之混合比率與0.2 M之磷酸緩衝液(pH值6.80)混合。測定混合後之液體之透光率(660 nm)，並對有無形成不溶性鹽進行評價。將該結果示於表13。於表13中，「-」表示未評價。

[表13]

透過率T%(660 nm)

	混合比(Vol/Vol)(※1)			
	0.01	0.17	0.33	0.57
鈉鹽	-	100	100	100
鉀鹽	-	100	100	100
銨鹽	-	100	100	100
鈣鹽	60	0.11	0.02	0

(※1)Vol/Vol ＝ HMB 100 g/L水溶液(Vol) / 0.2 M磷酸緩衝液(Vol)

如表13所示，可知於與磷酸緩衝液之混合中，相對於既有之鈣鹽生成不溶性之鹽，所獲得之HMB鈉鹽・無水合物、HMB鉀鹽・無水合物、及HMB銨鹽・無水合物之結晶不形成不溶性鹽。

[實施例10]

HMB鈉鹽結晶與糖胺基酸電解質輸液製劑之混合

對剛將實施例2中獲得之HMB鈉鹽・無水合物，以利用游離體換算最終濃度成為0、0.11、0.21及0.42重量/體積%之方式，混合於末梢靜脈營養用糖胺基酸電解質輸液劑[pH值約6.7，製品名：AMINOFLUID輸液(大塚製藥工場股份有限公司)]中之後及室溫放置24小時後之透光率T%(660 nm)，藉由紫外可見分光光度計進行測定，並對有無不溶性鹽之形成進行評價。將其結果示於表14。

[表14]

透過率T%(660 nm)

	T(%)			
添加後經過時間(h)	0	24	0	24
HMB最終濃度 (重量/體積%)	鈣鹽		鈉鹽	
0	100	100	100	100
0.11	100	70	100	100
0.21	90	28	100	100
0.42	65	20	100	100

如表14所示，可知於與AMINOFLUID輸液之混合中，相對於既有之鈣鹽形成不溶性鹽，HMB鈉鹽・無水合物不形成不溶性鹽。

[實施例11]

含有HMB鈉鹽結晶之糖電解質輸液製劑投予時之對體內電解質之影響

將實施例2中獲得之HMB鈉鹽・無水合物，以利用游離體換算最終濃

度成為0、及0.42重量/體積%之方式，混合於不含磷酸離子之糖電解質輸液製劑[製品名：SOLITA T3號輸液(Aypharma股份有限公司)]中，並對藉由腸摩擦手術施加手術侵入之大鼠，以標準用量(240 mL/kg/天)連續投予3天。於最終投予日，收取進行24小時之畜尿之尿，對尿中電解質濃度進行測定。將其結果示於表15及表16。

[表15]

尿中鈣排泄量(mg/天)

	尿中鈣排泄量(mg/天)	
HMB最終濃度(重量/體積%)	鈣鹽	鈉鹽
0	0.30	0.30
0.42	3.64	0.25

[表16]

尿中磷排泄量(mg/天)

	尿中磷排泄量(mg/天)	
HMB最終濃度(重量/體積%)	鈣鹽	鈉鹽
0	18.4	18.4
0.42	4.4	19.2

如表15及表16所示，可知於與SOLITA T3號輸液之混合投予中，相對於既有之鈣鹽誘發尿中鈣之上升及尿中磷排泄之減少，所獲得之HMB鈉鹽・無水合物之結晶不誘發上述之電解質異常。

參照特定之態樣詳細地說明本發明，但業者當瞭解，可不脫離本發明之精神與範圍進行各種變更及修正。再者，本申請係基於2015年11月19日提出申請之日本專利申請(日本專利特願2015-226876)及2016年5月31日提出申請之日本專利申請(日本專利特願2016-108805)，藉由引用而援引其整體。又，將引用至本文中之全部參照作為整體併入。

[產業上之可利用性]

藉由本發明，提供一種例如作為健康食品、醫藥品、化妝品等之製品、原料或者中間物等有用之HMB一價陽離子鹽之結晶，及其製造方法。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種結晶，其係3-羥基異戊酸(以下稱為HMB)之一價陽離子鹽之結晶。

【第2項】

如請求項1之結晶，其中一價陽離子鹽為鈉鹽。

【第3項】

如請求項1之結晶，其中一價陽離子鹽為鉀鹽。

【第4項】

如請求項1之結晶，其中一價陽離子鹽為銨鹽。

【第5項】

如請求項2之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)於8.4±0.2°、6.6±0.2°、19.7±0.2°、13.3±0.2°、及29.4±0.2°具有峰。

【第6項】

如請求項5之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於35.1±0.2°、17.3±0.2°、24.5±0.2°、17.8±0.2°、及29.9±0.2°具有峰。

【第7項】

如請求項6之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於16.6±0.2°、23.9±0.2°、18.8±0.2°、18.0±0.2°、及25.3±0.2°具有峰。

【第8項】

如請求項2之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)於6.7±0.2°、13.3±0.2°、及20.0±0.2°具有峰。

【第9項】

如請求項8之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於6.0±0.2°、47.7±0.2°、40.6±0.2°、26.7±0.2°、及12.0±0.2°具有峰。

【第10項】

如請求項8或9之結晶，其中於大約-180℃下進行測定之情形時，具有下述概略性單位晶胞參數：a＝10.6679 Å；b＝5.8862 Å；c＝26.736 Å；α＝90°；β＝97.966°；γ＝90°；V＝1662.6 $Å^3$；Z＝8；計算密度(D_{calc}、gcm^{-3})為1.407 gcm^{-3}；且空間群為C2/c。

【第11項】

如請求項3之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)於9.0±0.2°、27.1±0.2°、23.8±0.2°、16.1±0.2°、及22.9±0.2°具有峰。

【第12項】

如請求項11之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於30.7±0.2°、8.1±0.2°、6.4±0.2°、32.1±0.2°、及28.5±0.2°具有峰。

【第13項】

如請求項12之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於40.1±0.2°、31.1±0.2°、24.6±0.2°、18.7±0.2°、及34.4±0.2°具有峰。

【第14項】

如請求項4之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)於19.9±0.2°、21.1±0.2°、29.9±0.2°、17.3±0.2°、及18.0±0.2°具有峰。

【第15項】

如請求項14之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於25.6±0.2°、8.6±0.2°、18.2±0.2°、39.6±0.2°、及40.5±0.2°具有峰。

【第16項】

如請求項15之結晶，其中於粉末X射線繞射，繞射角(2θ)進而於28.8±0.2°、39.7±0.2°、18.6±0.2°、15.5±0.2°、及14.3±0.2°具有峰。

【第17項】

一種HMB一價陽離子鹽之結晶之製造方法，其包含：藉由於20～60℃下減壓濃縮pH值為4.0～10.0之含有含一價陽離子之化合物之HMB之水溶液，使HMB一價陽離子鹽之結晶析出於該水溶液中之步驟；及自該水溶液收取HMB一價陽離子鹽之結晶之步驟。

【第18項】

一種HMB一價陽離子鹽之結晶之製造方法，其包含：於pH值為4.0～10.0之含有含一價陽離子之化合物之HMB之水溶液，添加HMB一價陽離子鹽之結晶作為晶種之步驟；使HMB一價陽離子鹽之結晶析出於該水溶液中之步驟；及自該水溶液收取HMB一價陽離子鹽之結晶之步驟。

【第19項】

如請求項18之製造方法，其中使HMB一價陽離子鹽之結晶析出之步驟係藉由添加或滴加選自由腈類及酮類所組成之群中之溶劑，使HMB一價陽離子鹽之結晶析出者。

【第20項】

如請求項19之製造方法，其中腈類係乙腈，酮類係選自由丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、及二乙基酮所組成之群中之溶劑。

【第21項】

如請求項17至20中任一項之製造方法，其中含一價陽離子之化合物為含鈉之化合物，一價陽離子鹽為鈉鹽。

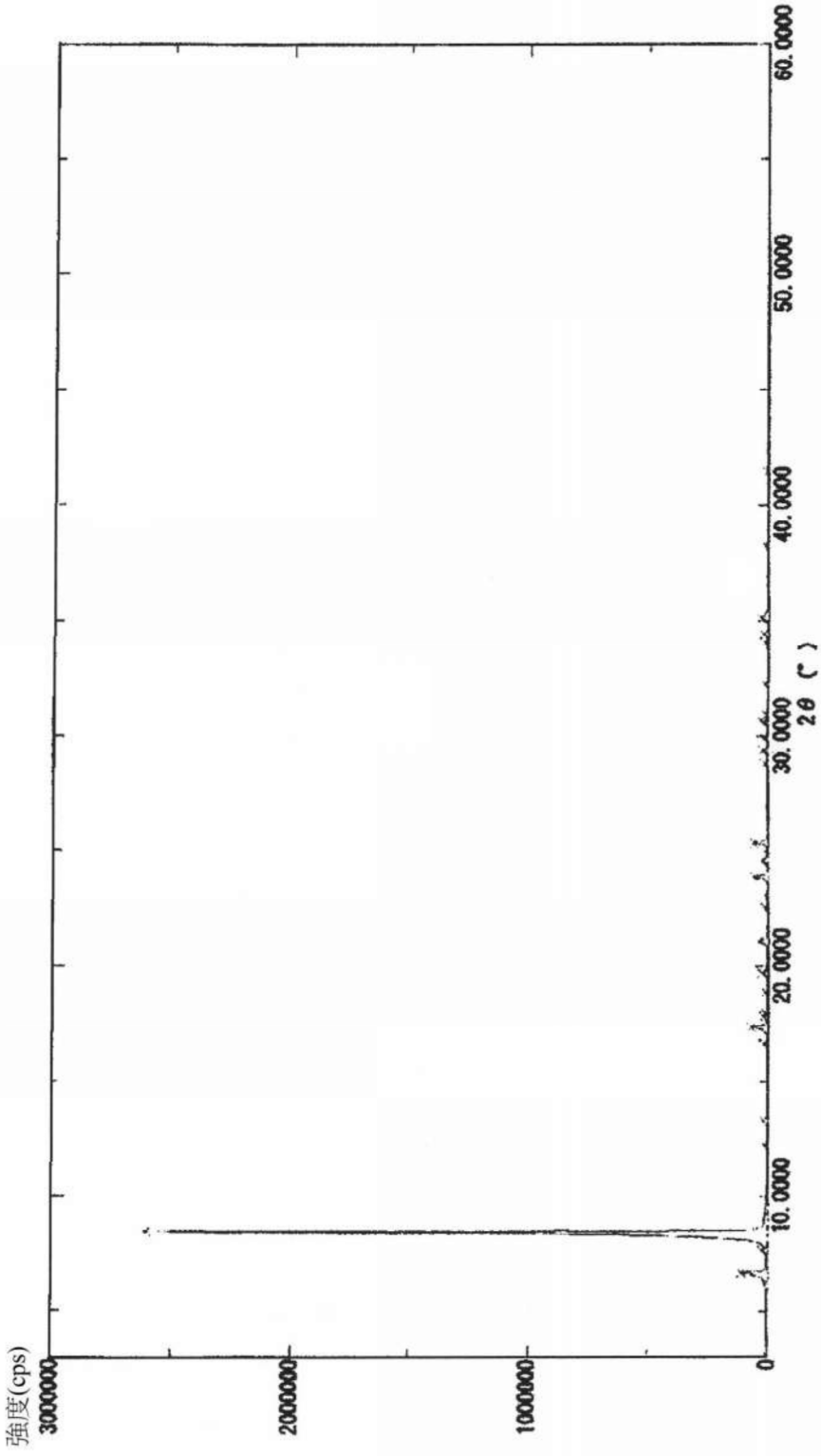
【第22項】

如請求項17至20中任一項之製造方法，其中含一價陽離子之化合物為含鉀之化合物，一價陽離子鹽為鉀鹽。

【第23項】

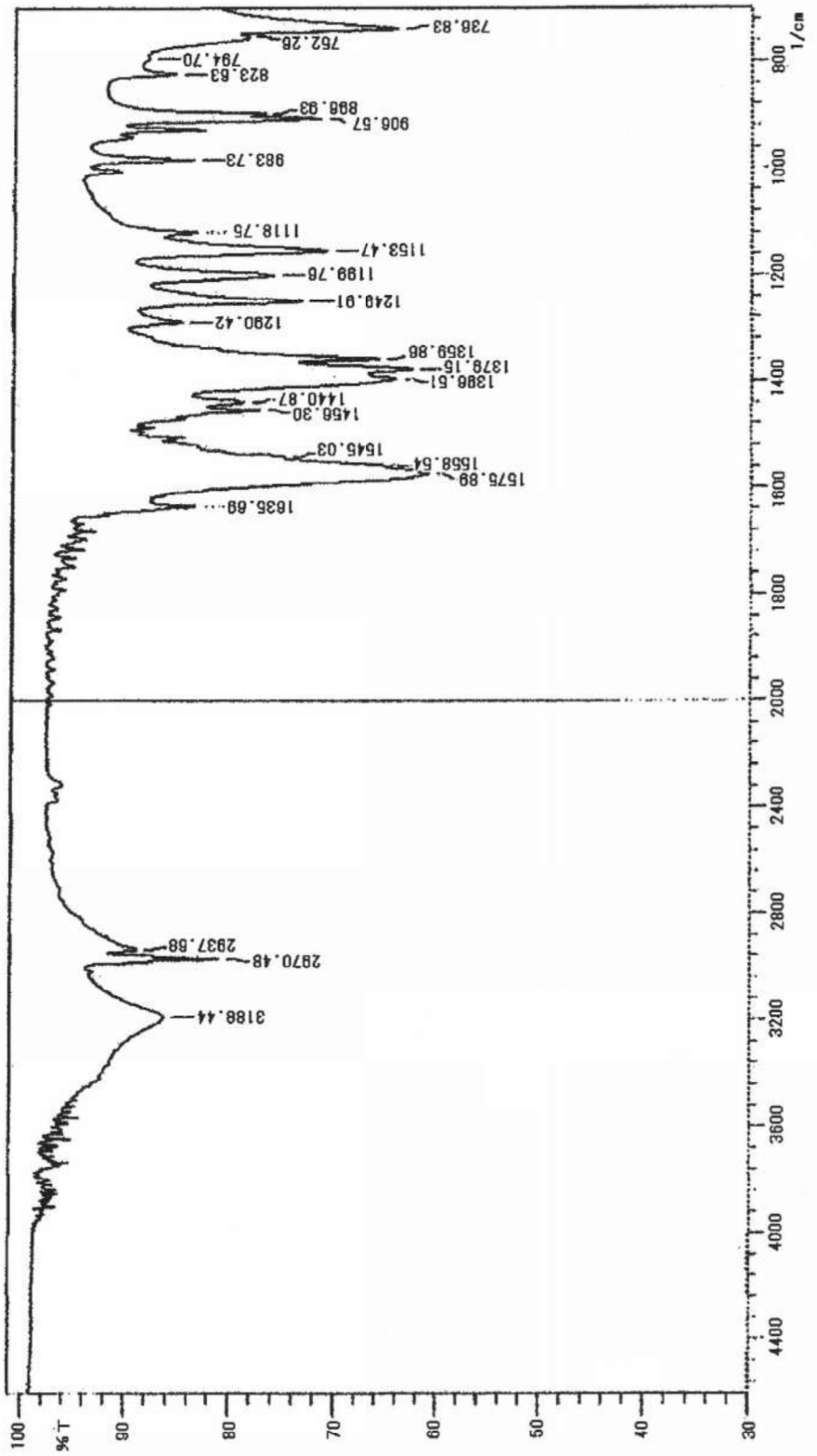
如請求項17至20中任一項之製造方法，其中含一價陽離子之化合物為含銨之化合物，一價陽離子鹽為銨鹽。

【發明圖式】

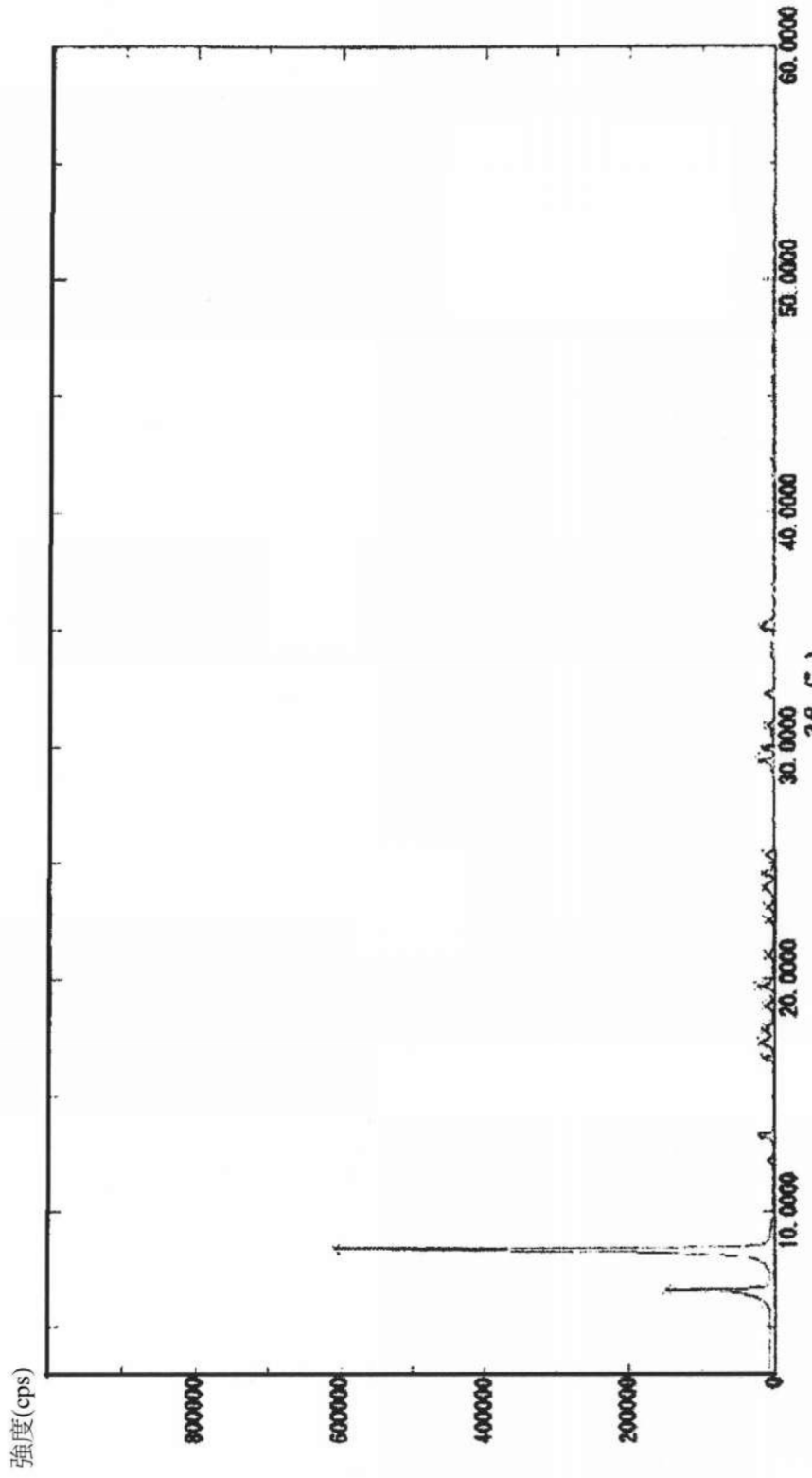


【圖1】

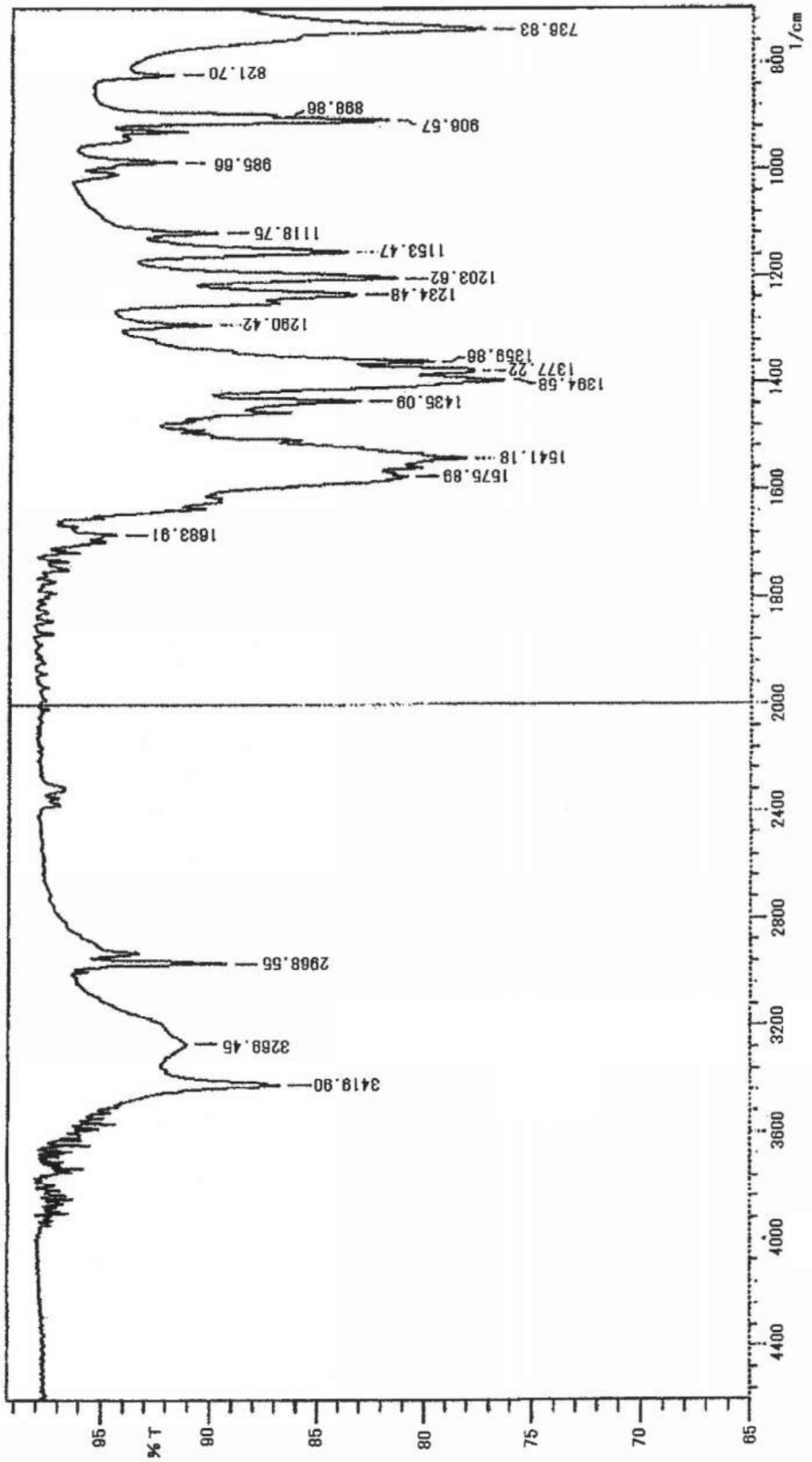
C200916DA.pdf
105137980
表單編號 A0202


738.83
762.26
794.70
823.63
896.93
906.57
983.73
1118.75
1153.47
1199.76
1248.91
1290.42
1359.86
1378.15
1398.51
1440.87
1458.30
1545.03
1558.54
1575.89
1635.69
2870.48
2937.68
3188.44
100
%T
90
80
70
60
50
40
30
4400
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
1/cm

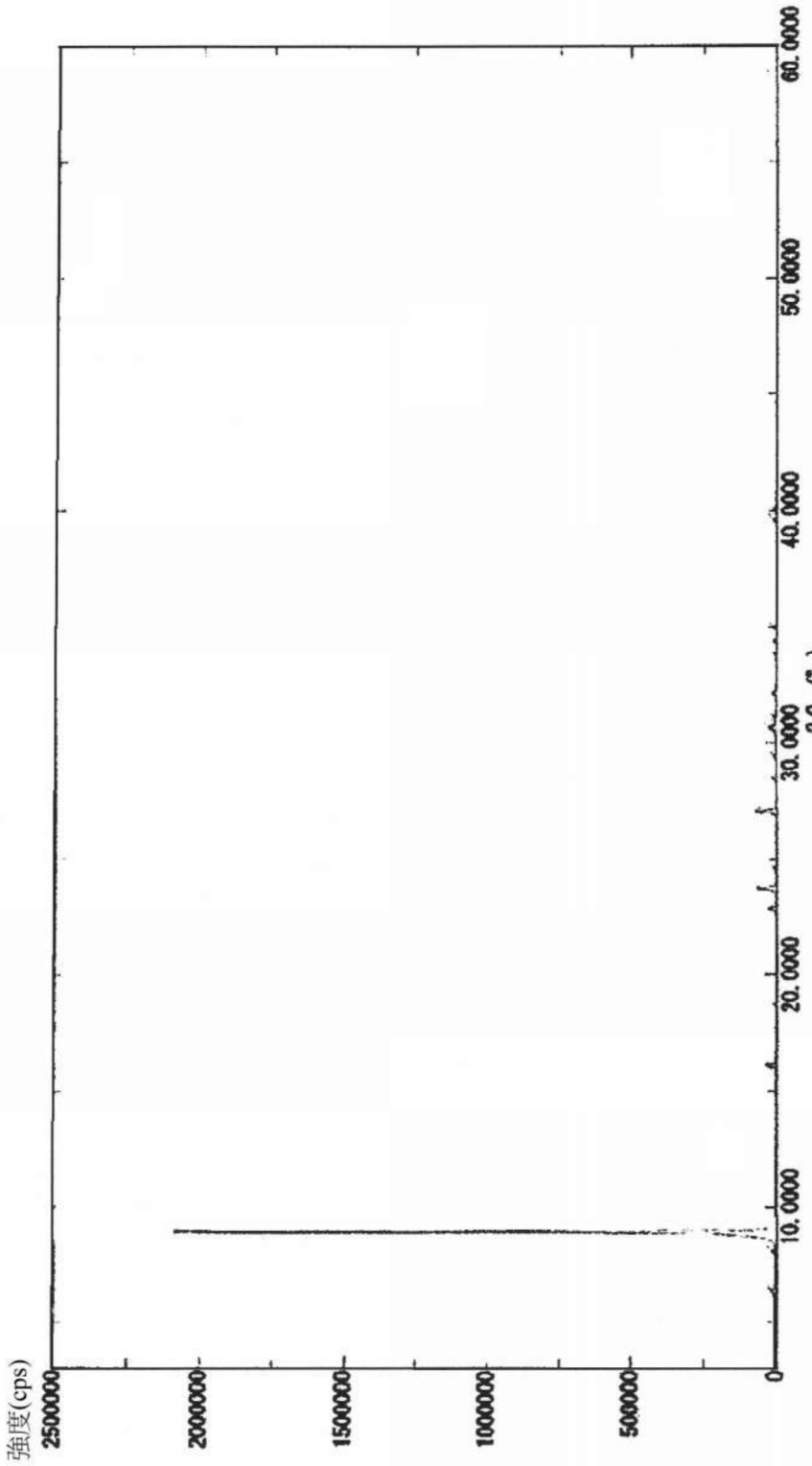
【圖2】


強度(cps)
800000
600000
400000
200000
0
10.0000
20.0000
30.0000
40.0000
50.0000
60.0000
2θ (°)

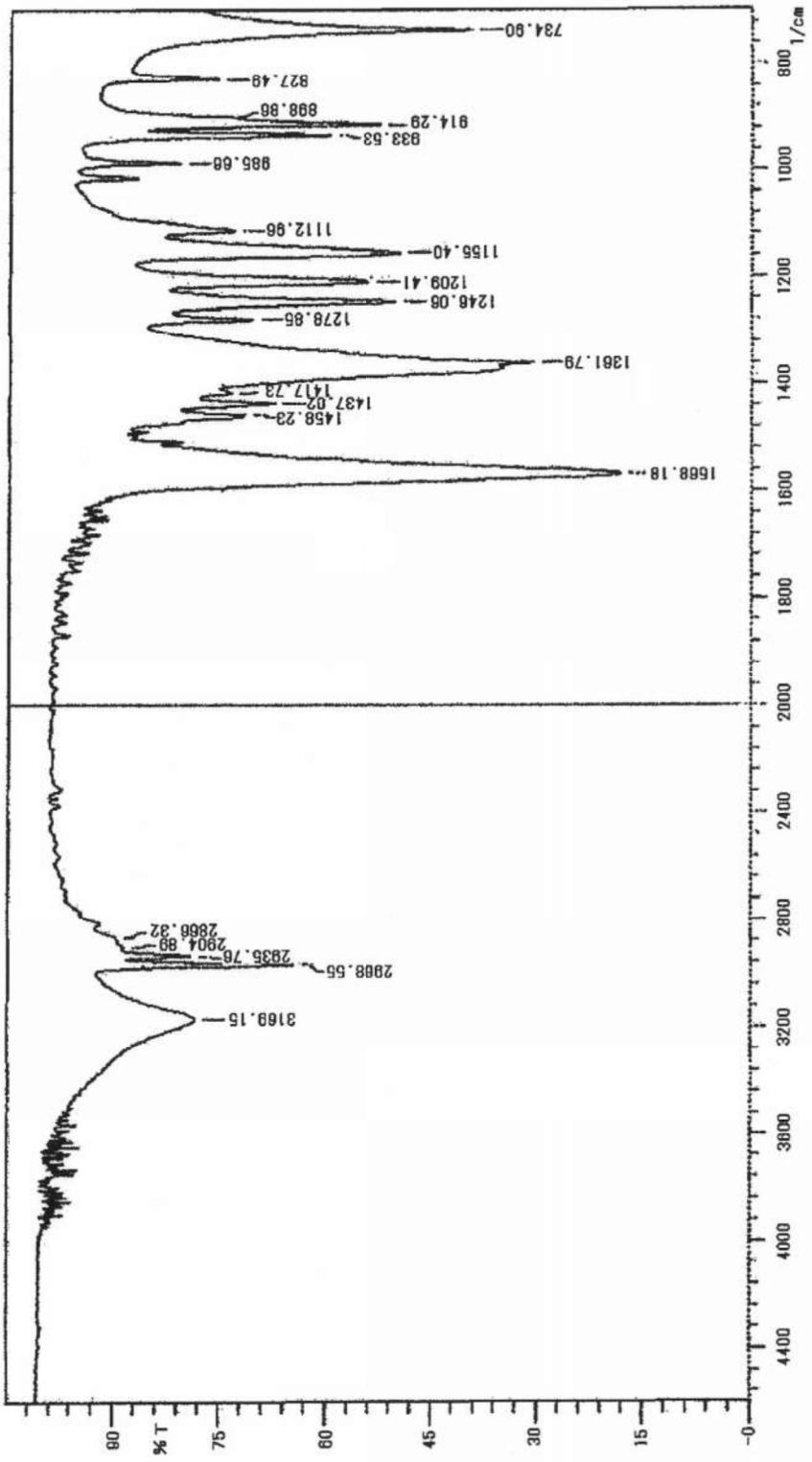
【圖3】


738.83
821.70
898.86
906.57
985.66
1118.75
1153.47
1203.62
1234.48
1290.42
1358.86
1377.22
1384.58
1435.09
1541.18
1575.89
1683.91
2968.55
3269.45
3419.80
%T
95
90
85
80
75
70
65
4400
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
1/cm

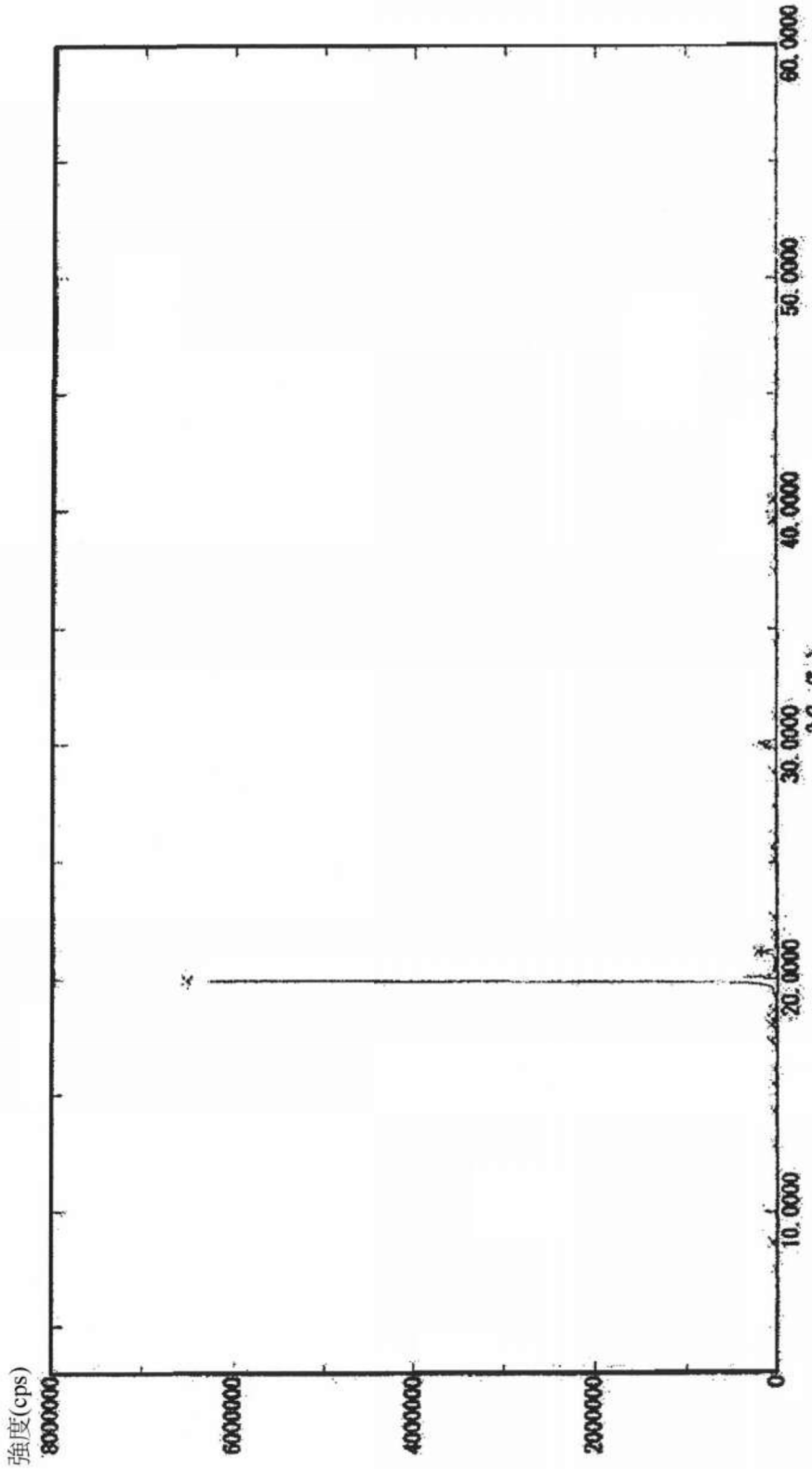
【圖4】


強度(cps)
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
10.0000
20.0000
30.0000
40.0000
50.0000
60.0000
2θ (°)

【圖5】

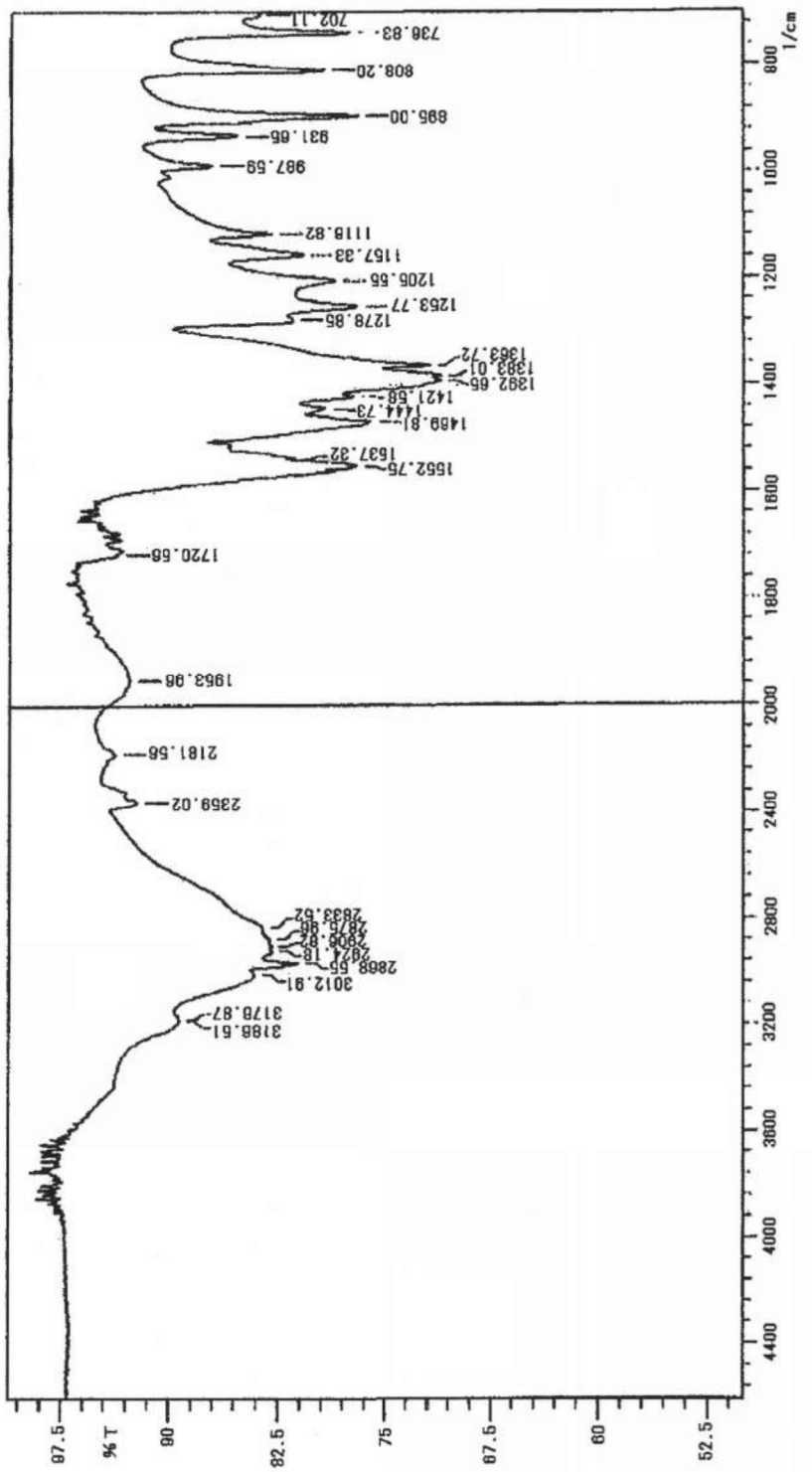

734.80
827.49
898.86
914.29
833.53
985.66
1112.86
1155.40
1209.41
1246.06
1278.86
1361.79
1437.02
1458.23
1668.18
2866.32
2904.89
2835.76
2888.55
3169.15
%T
1/cm

【圖6】

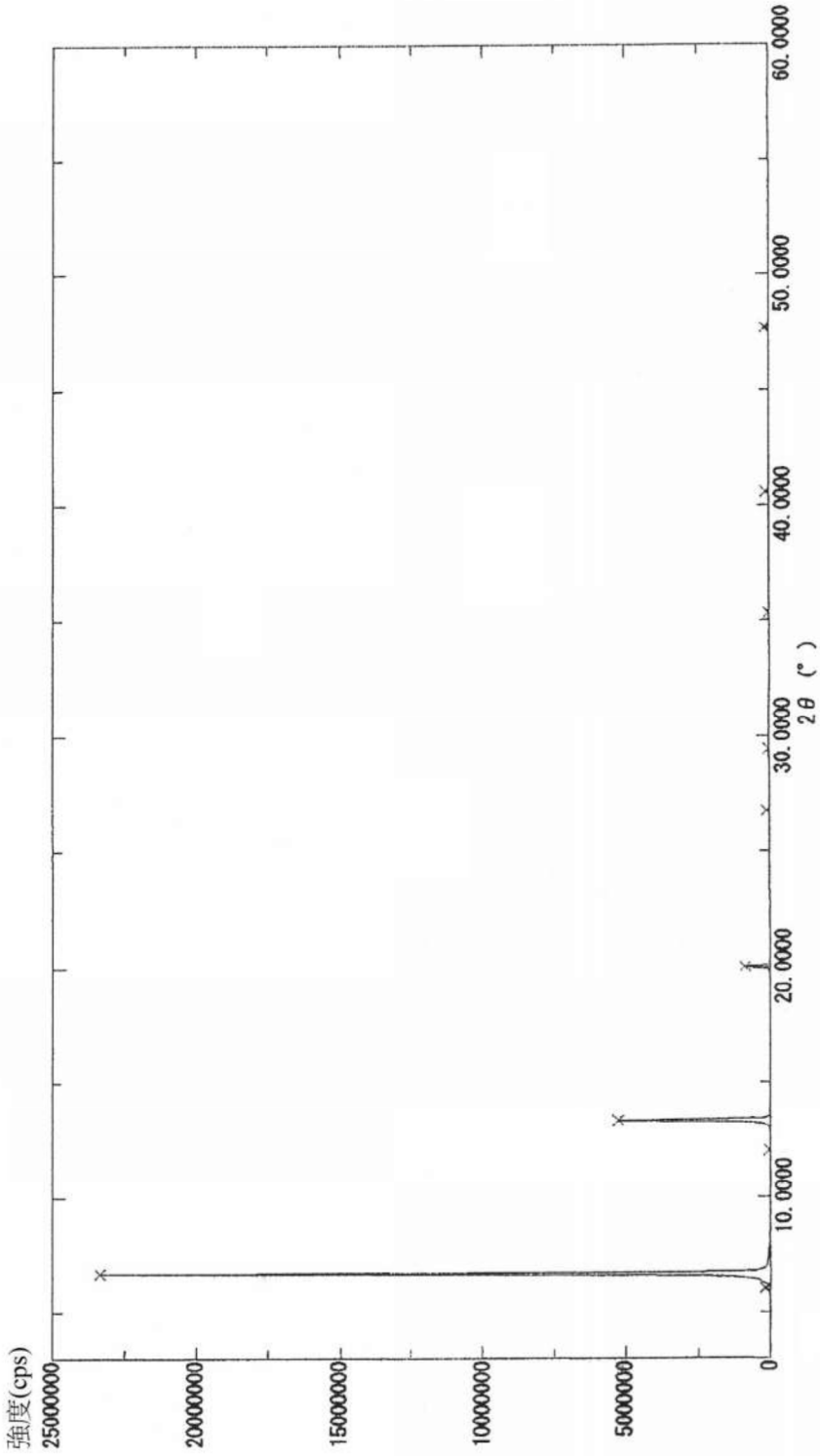


【圖7】

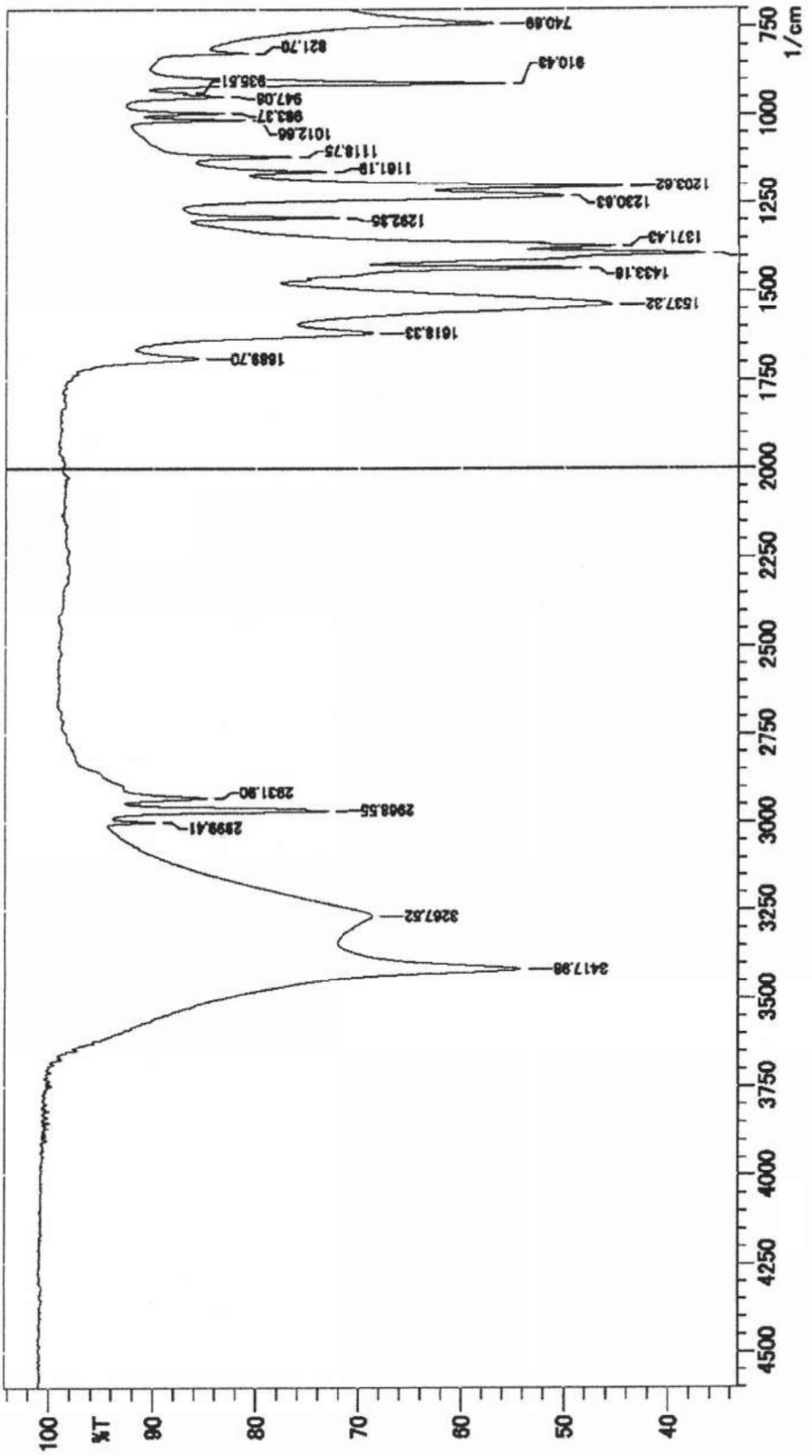
C200916DA.pdf
105137980
表單編號 A0202


702.11
736.83
808.20
896.00
931.66
987.59
1118.82
1157.33
1206.56
1253.77
1278.85
1363.72
1383.01
1392.66
1421.58
1444.73
1459.81
1552.76
1637.32
1720.68
1963.98
2181.66
2359.02
2833.52
2875.96
2906.87
2924.18
2868.55
3012.91
3178.87
3188.61
4400
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
1/cm
97.5
%T
90
82.5
75
67.5
60
52.5

【圖8】


強度(cps)
25000000
20000000
15000000
10000000
5000000
0
10.0000
20.0000
30.0000
40.0000
50.0000
60.0000
2θ (°)

【圖9】


740.89
821.70
810.43
935.51
947.08
963.37
1012.66
1118.75
1161.19
1203.62
1230.83
1292.35
1371.43
1433.18
1537.32
1618.33
1689.70
2831.90
2908.55
2959.41
3267.52
3417.98
%T
100
90
80
70
60
50
40
1/cm
750
1000
1250
1500
1750
2000
2250
2500
2750
3000
3250
3500
3750
4000
4250
4500

【圖10】