(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월10일
(11) 등록번호 10-2833111
(24) 등록일자 2025년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 51/41 (2006.01) *A61K 31/194* (2006.01)
C07C 59/347 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 51/41 (2013.01)
A61K 31/194 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7010402
(22) 출원일자(국제) 2019년09월23일
심사청구일자 2022년09월19일
(85) 번역문제출일자 2021년04월07일
(65) 공개번호 10-2021-0065120
(43) 공개일자 2021년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/052498
(87) 국제공개번호 WO 2020/068705
국제공개일자 2020년04월02일
(30) 우선권주장
62/736,320 2018년09월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US08183409 B
US04632921 A

(73) 특허권자
폰세 드 리온 헬스 테지그네이티드 액티비티 컴퍼니
아일랜드 카운티 라우스 드로이다 라스뮬란 로드 9 하이버리
(72) 발명자
페레이라 데이비드 유진
미국 노스캐롤라이나주 27502 아펙스 103 랜스브룩 레인
데오 케샤브
인도 텔랑가나주 500014 하이데라바드 콤팰리 군드라 포샴팔리 구마다 프레스티지 파크 빌라 넘버 110
(74) 대리인
특허법인아주

전체 청구항 수 : 총 22 항 심사관 : 이경철

(54) 발명의 명칭 **칼슘 알파-케토글루타레이트의 제조 방법**

(57) 요 약

알파-케토글루타레이트의 칼슘염을 제조하는 방법 및 과정이 본 명세서에 기재된다.

(52) CPC특허분류
C07C 59/347 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은

a) 알파-케토글루타르산을 바이카보네이트의 리튬염, 소듐염 및 포타슘염, 카보네이트의 리튬염, 소듐염 및 포타슘염, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 알칼리 금속염과 접촉시켜 알파-케토글루타레이트의 비스염을 형성하는 단계; 및

b) 상기 알파-케토글루타레이트의 비스염을 칼슘염과 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계

를 포함하는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 2

칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은

a) 알파-케토글루타르산을 바이카보네이트의 리튬염, 소듐염 및 포타슘염, 카보네이트의 리튬염, 소듐염 및 포타슘염, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 알칼리 금속염과 접촉시켜 알파-케토글루타레이트의 비스염을 형성하는 단계; 및

b) 상기 알파-케토글루타레이트의 비스염을 칼슘염 및 물과 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계

를 포함하는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 물과 혼합되는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 물과 혼합되는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 바이카보네이트의 소듐염 및 포타슘염, 카보네이트의 소듐염 및 포타슘염, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 이들의 혼합물인, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 소듐 바이카보네이트인, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물 1중량 당량당 0.2 내지 0.3중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유하는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 소듐 카보네이트인, 칼슘 알파-케토글루타레

이트를 제조하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물 1중량 당량당 0.05 내지 0.2중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유하는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 상기 알파-케토글루타르산에 첨가되어 적어도 6.5의 pH를 갖는 혼합물을 형성하는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 12

제7항에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트 1중량 당량당 0.7 내지 0.9중량 당량인, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트 1중량 당량당 1.0 내지 2.8중량 당량인, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼슘염은 칼슘 폼에이트, 칼슘 아세테이트 및 칼슘 클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 칼슘염은 칼슘 클로라이드인, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼슘염은 물과 혼합되는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼슘염은 알파-케토글루타르산 1중량 당량당 0.5 내지 2중량 당량인, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염은 40℃ 내지 90℃에서 칼슘염과 물의 혼합물과 접촉되는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 건조시키는 단계를 더 포함하는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 20% 내지 5%의 수분 함량으로 건조시키는 단계를 더 포함하는, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 건조시키는 단계를 더 포함하되, 건조된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 50% 미만의 칼슘 알파-케토글루타레이트 다이하이드레이트인, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 건조시키는 단계를 더 포함하되, 건조된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 50%의 칼슘 알파-케토글루타레이트 모노하이드레이트인, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 이 출원은 미국 특허법 35 U.S.C. §119(e) 하에 2018년 9월 25일자로 출원된 미국 가출원 제62/736,320에 대한 우선권을 주장하며, 이의 개시내용은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

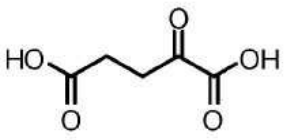
[0003] 기술 분야

[0004] 본 명세서에 기재된 발명은 알파-케토글루타레이트의 칼슘염을 제조하는 방법 및 과정에 관한 것이다.

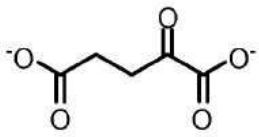
배 경 기 술

[0005] 알파-케토글루타르산은 중요한 생물학적 분자이며, 이는 크렙스 회로에서의 핵심 중간체, 질소 수송체 및 분자 산화의 보조 물질이다. 알파-케토글루타르산 음이온은 주로 호기성 유기체의 대사에서 중요한 역할을 한다. 알파-케토글루타레이트(Ca-AKG)의 칼슘염은 알파-케토글루타르산 음이온의 중요한 공급원이다.

[0006] 알파-케토글루타레이트 음이온(화학식 2, 화학식 1로 나타낸 이의 산인 2-옥소펜테인다이오산, 2-케토글루타르산, 2-옥소글루타르산 또는 옥소글루타르산이라는 명칭으로도 알려져 있음)은 진핵생물의 크렙스 회로의 중간체이며, 이러한 유기체에서 (크렙스 회로 과정에서) 아이소시트레이트 또는 (알라닌 트랜스아미네이스를 통해) L-글루타메이트로부터 생합성된다. 알파-케토글루타레이트와 그에 상응하는 산은 발효 배양(예를 들어, US 2,776,926 참조)으로부터의 제조 또는 밀접하게 관련된 화합물로부터의 화학적 합성을 통해 상업적으로 이용 가능하다.



화학식 1



화학식 2

[0007]

[0008] 알파-케토글루타레이트는, 크렙스 회로를 통한 에너지 생성에서의 그 역할과 일관되게, 세포에서 생물 에너지학의 중요한 조절자이며, 미토콘드리아 전자 수송 사슬의 부분적 저해의 결과인 ATP 신타제 서브유닛 β의 저해제 및 키나제 mTOR의 간접적 저해제로 관련되어 있다.

[0009] 알파-케토글루타르산으로부터 Ca-AKG를 합성하는 공지의 방법은 전체 과정의 시간과 비용을 증가시키는 최종 생성물의 상당한 정제를 필요로 한다. 따라서, 불순물의 형성이 감소된 알파-케토글루타르산으로부터 Ca-AKG를 합성하기 위한 새로운 방법의 발견이 필요하다.

발명의 내용

[0010] 소정의 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법이 본 명세서에 개시되며, 방법은 a) 알파-케토글루타르산을 알칼리 금속염 및 물과 접촉시켜 알파-케토글루타레이트의 상응하는 비스염을 형성하는 단계; 및 b) 알파-케토글루타레이트의 비스염을 칼슘염과 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계를 포함한다. 예시적으로, 알칼리 금속염은 산의 알칼리 금속염이고, 여기서 알칼리 금속염의 짝산(conjugate acid)은 약 4 내지 약 12의 적어도 하나의 pKa를 갖는다. 예시적으로, 알칼리 금속염과 물의 혼합물은 약 5.0 내지 약 11.9 범위의 pH를 갖는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 같은 방법 및 물질이 본 명세서에 기재된 방법의 실시 및 테스트에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 아래에 기재된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 제어할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 오직 예시적인 것으로, 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0012] 문구 "약제학적으로 허용 가능한"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 받아들일 수 없는 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/위험비에 상응하게 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사

용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하도록 본 명세서에서 사용된다.

[0013] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "알파-케토글루타레이트" 또는 "AKG"는 알파-케토글루타라트산의 유도체(예를 들어, 문헌[MacKenzie, et al.(2007) Mol Cell Biol 27(9):3282-3289]에 제시된 유도체), 알파-케토글루타레이트의 유사체(예를 들어, 포스포네이트 유사체(예를 들어, 문헌[Bunik, et al.(2005) Biochemistry 44(31):10552-61]에 인용된 것들), 알파-케토글루타레이트의 에스터(예를 들어, 다이메틸 알파-케토글루타레이트 및 옥틸 알파-케토글루타레이트), 및 다양한 종 특이적 유사체, 예를 들어, 인간 알파-케토글루타레이트, 돼지 알파-케토글루타레이트, 뮤린 알파-케토글루타레이트, 소 알파-케토글루타레이트 등을 포함한다.

[0014] **알파-케토글루타레이트(AKG)**

[0015] 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 과정이 본 명세서에 기재된다.

[0016] 소정의 양태에서, 본 개시내용은 FDA 승인 없이 인간이 소비할 수 있거나 또는 일반적으로 안전한 것으로 인정되는(generally recognized as safe: GRAS) 화합물(예를 들어, 알파-케토글루타레이트염)을 포함하는 조성물을 제공한다. 이러한 화합물은 a) FDA SCOGS 데이터베이스에 있으며, 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 일반적으로 안전한 것으로 인정되거나; 또는 b) 전통적인 식단에 존재하는 식물(예를 들어, 과일, 야채, 허브)로부터 유래되므로 과학계에서 섭취하기에 안전한 것으로 인정하였기 때문에 그렇게 분류될 수 있다. 일부 실시형태에서, GRAS 화합물은 FDA 승인 없이 인간이 소비할 수 있는 화합물이다.

[0017] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트는 모노리튬염, 다이리튬염, 모노소듐염, 다이소듐염, 모노포타슘염, 다이포타슘염, 또는 리튬염, 소듐염, 또는 포타슘염, 칼슘염 또는 아연염의 혼합된 염으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트는 칼슘염으로 제공된다. 추가의 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트의 칼슘염은 무수염, 모노하이드레이트 또는 다이하이드레이트로 제공된다. 또 다른 추가의 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트는 미국 FDA 오렌지 북(U.S. FDA *Orange Book*)에 기재된 다른 양이온과 함께 1가 또는 2가염으로 제공된다. 이러한 양이온은 칼슘, 다이올아민, 리튬, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 트로메타민 및 아연을 포함한다.

[0018] 칼슘 알파-케토글루타레이트(Ca-AKG)를 제조하는 과정

[0019] 본 발명의 일 예시적 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 방법은:

[0020] a) 알파-케토글루타르산을 산의 알칼리 금속염 및 물과 접촉시켜 알파-케토글루타레이트의 비스염을 형성하는 단계; 및

[0021] b) 알파-케토글루타레이트의 비스염을 칼슘염 및 물과 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계를 포함하되,

[0022] 알칼리 금속염의 짝산은 약 4 내지 약 12의 pKa를 갖는다.

[0023] 다른 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 방법은:

[0024] a) 알파-케토글루타르산을 산의 알칼리 금속염 및 물과 접촉시켜 약 5 내지 약 11.9 범위의 pH를 갖는 용액을 형성함으로써, 알파-케토글루타레이트의 비스염을 형성하는 단계; 및

[0025] b) 알파-케토글루타레이트의 비스염을 칼슘염 및 물과 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계를 포함한다.

[0026] 본 발명의 몇몇 예시적인 실시형태는 다음 열거된 조항에 따라 기재된다:

[0027] 1. 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법으로서,

[0028] a) 알파-케토글루타르산을 산의 알칼리 금속염과 접촉시켜(여기서 알칼리 금속염의 짝산은 약 4 내지 약 12의 적어도 하나의 pKa를 가짐) 알파-케토글루타레이트의 비스염을 형성하는 단계; 및

[0029] b) 알파-케토글루타레이트의 비스염을 칼슘염과 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계

[0030] 를 포함하는, 방법.

[0031] 2. 조항 1에 있어서, 상기 산의 공액(conjugate)은 약 5 내지 약 12의 적어도 하나의 pKa를 갖는, 방법.

[0032] 3. 조항 1에 있어서, 산의 공액은 약 5.5 내지 약 12의 적어도 하나의 pKa를 갖는, 방법.

[0033] 4. 조항 1에 있어서, 산의 공액은 약 5.5 내지 약 11.5의 적어도 하나의 pKa를 갖는, 방법.

[0034] 5. 조항 1에 있어서, 산의 공액은 약 6 내지 약 11.5의 적어도 하나의 pKa를 갖는, 방법.

[0035] 6. 조항 1에 있어서, 산의 공액은 약 6 내지 약 11의 적어도 하나의 pKa를 갖는, 방법.

[0036] 7. 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법으로서,

[0037] a) 알파-케토글루타르산을 산의 알칼리 금속염 및 물과 접촉시켜 약 5 내지 약 11.9 범위의 pH를 갖는 용액을 형성함으로써 알파-케토글루타레이트의 비스염을 형성하는 단계; 및

[0038] b) 알파-케토글루타레이트의 비스염을 칼슘염 및 물과 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계

[0039] 를 포함하는, 방법.

[0040] 8. 조항 7에 있어서, 상기 pH는 약 5.3 내지 약 11.6의 범위인, 방법.

[0041] 9. 조항 1 내지 조항 8 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 물과 혼합되는, 방법.

[0042] 10. 조항 1 내지 조항 9 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량(weight equivalent)당 약 0.05 내지 약 0.5중량 당량의 알파-케토글루타르산으로 제조되거나 또는 이를 함유하는, 방법.

[0043] 11. 조항 1 내지 조항 10 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 물과 혼합되는, 방법.

[0044] 12. 조항 11에 있어서, 상기 알칼리 금속염과 물의 혼합물은 약 5 내지 약 11.9 범위의 pH를 갖는, 방법.

[0045] 13. 조항 11에 있어서, 상기 알칼리 금속염과 물의 혼합물은 약 5.2 내지 약 11.6 범위의 pH를 갖는, 방법.

[0046] 14. 조항 11에 있어서, 상기 알칼리 금속염과 물의 혼합물은 약 5.3 내지 약 11.5 범위의 pH를 갖는, 방법.

[0047] 15. 조항 11에 있어서, 상기 알칼리 금속염과 물의 혼합물은 약 5.3 내지 약 8.4 범위의 pH를 갖는, 방법.

[0048] 16. 조항 1 내지 조항 15 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알칼리 금속염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.1 내지 약 0.35중량 당량의 알칼리 금속염으로 제조되거나 또는 이를 함유하는, 방법.

[0049] 17. 조항 1 내지 조항 16 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 바이카보네이트 및 카보네이트의 리튬염, 소듐염 및 포타슘염, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0050] 18. 조항 1 내지 조항 17 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

[0051] 19. 조항 1 내지 조항 18 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 소듐 바이카보네이트를 포함하는, 방법.

[0052] 20. 조항 1 내니 조항 19 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.2 내지 약 0.3중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유하는, 방법.

[0053] 21. 조항 20에 있어서, 상기 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.23 내지 약 0.28중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유하는, 방법.

[0054] 22. 조항 1 내지 조항 21 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 소듐 카보네이트를 포함하는, 방법.

[0055] 23. 조항 22에 있어서, 상기 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.05 내지 약 0.2중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유하는, 방법.

[0056] 24. 조항 22에 있어서, 상기 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.1 내지 약 0.2중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유하는, 방법.

[0057] 25. 조항 1 내지 조항 24 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 알파-케토글루타르산에 첨가되어, 선택적으로 미리 결정된 시간 후에 적어도 약 6.5의 pH를 갖는 혼합물을 형성하는, 방법.

[0058] 26. 조항 25에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 알파-케토글루타르산에 첨가되어, 선택적으로 미리 결정된 시간 후에 적어도 약 7.0의 pH를 갖는 혼합물을 형성하는, 방법.

[0059] 27. 조항 25에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 알파-케토글루타르산에 첨가되어, 선택적으로 미리 결정된 시간 후에 적어도 약 7.5의 pH를 갖는 혼합물을 형성하는, 방법.

[0060] 28. 조항 25에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 알파-케토글루타르산에 첨가되어, 선택적으로 미리 결정된 시간 후에 적어도 약 8의 pH를 갖는 혼합물을 형성하는, 방법.

[0061] 29. 조항 25에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 알파-케토글루타르산에 첨가되어, 선택적으로 미리 결정된 시간 후에 적어도 약 8.5의 pH를 갖는 혼합물을 형성하는, 방법.

[0062] 30. 조항 25에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 알파-케토글루타르산에 첨가되어, 선택적으로 미리 결정된 시간 후에 혼합물 약 6.5 내지 약 9의 pH를 갖는 혼합물을 형성하는, 방법.

[0063] 31. 조항 25에 있어서, 상기 알칼리 금속염은 알파-케토글루타르산에 첨가되어, 선택적으로 미리 결정된 시간 후에 약 6.5 내지 약 8.5의 pH를 갖는 혼합물을 형성하는, 방법.

[0064] 32. 조항 1 내지 조항 31 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 알칼리 금속염의 1중량 당량당 약 0.5 내지 약 3중량 당량인, 방법.

[0065] 33. 조항 32에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 약 0.7 내지 약 0.9중량 당량인, 방법.

[0066] 34. 조항 32에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 약 0.74 내지 약 0.88중량 당량인, 방법.

[0067] 35. 조항 1 내지 조항 34 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 약 1.0 내지 약 2.8중량 당량인, 방법.

[0068] 36. 조항 35에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 약 1.1 내지 약 2.8중량 당량인, 방법.

[0069] 37. 조항 35에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 약 1.1 내지 약 2.5중량 당량인, 방법.

[0070] 38. 조항 35에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 약 1.1 내지 약 1.2중량 당량인, 방법.

[0071] 39. 조항 1 내지 조항 38 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 50℃ 이하에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0072] 40. 조항 39에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 40℃ 이하에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0073] 41. 조항 39에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 35℃ 이하에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0074] 42. 조항 39에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 30℃ 이하에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0075] 43. 조항 39에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 25℃ 이하에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0076] 44. 조항 39에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 50℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0077] 45. 조항 39에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 40℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0078] 46. 조항 39에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 35℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0079] 47. 조항 39에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 30℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0080] 48. 조항 39에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 25℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0081] 49. 조항 1 내지 조항 48 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 적어도 약 30분 동안 교반되는, 방법.

[0082] 50. 조항 49에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 적어도 약 1시간 동안 교반되는, 방법.

[0083] 51. 조항 49에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 적어도 약 2시간 동안 교반되는, 방법.

[0084] 52. 조항 49에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 적어도 약 3시간 동안 교반되는, 방법.

[0085] 53. 조항 49에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 적어도 약 4시간 동안 교반되는, 방법.

[0086] 54. 조항 49에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 약 30분 내지 약 6시간 이하 동안 교반되는, 방법.

[0087] 55. 조항 49에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 약 1시간 내지 약 6시간 이하 동안 교반되는, 방법.

[0088] 56. 조항 49에 있어서, 상기 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 약 2시간 내지 약 6시간 이하 동안 교반되는, 방법.

[0089] 57. 조항 1 내지 조항 56 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 칼슘염은 칼슘 폼에이트, 칼슘 아세테이트 및 칼슘 클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0090] 58. 조항 57에 있어서, 상기 칼슘염은 칼슘 클로라이드인, 방법.

[0091] 59. 조항 1 내지 조항 58 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 칼슘염은 물과 혼합되는, 방법.

[0092] 60. 조항 59에 있어서, 상기 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.1 내지 약 1중량 당량의 칼슘염으로 제조되거나 또는 이를 함유하는, 방법.

[0093] 61. 조항 59에 있어서, 상기 칼슘 클로라이드 및 물 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.1 내지 약 0.6중량 당량의 칼슘 클로라이드를 함유하는, 방법.

[0094] 62. 조항 59에 있어서, 상기 칼슘 클로라이드 및 물 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.2 내지 약 0.5중량 당량의 칼슘 클로라이드를 함유하는, 방법.

[0095] 63. 조항 59에 있어서, 상기 칼슘 클로라이드 및 물 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.23 내지 약 0.4중량 당량의 칼슘 클로라이드를 함유하는, 방법.

[0096] 64. 조항 59에 있어서, 상기 칼슘 클로라이드 및 물 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.2 내지 약 0.5중량 당량의 칼슘 클로라이드를 함유하는, 방법.

[0097] 65. 조항 1 내지 조항 64 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.5 내지 2중량 당량인, 방법.

[0098] 66. 조항 64에 있어서, 상기 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.75 내지 2중량 당량인, 방법.

[0099] 67. 조항 64에 있어서, 상기 칼슘 클로라이드는 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 약 0.75 내지 약 1.35중량 당량인, 방법.

[0100] 68. 조항 64에 있어서, 상기 칼슘 클로라이드는 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 약 0.9 내지 약 1.1중량 당량인, 방법.

[0101] 69. 조항 1 내지 조항 68 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트는 약 40℃ 내지 약 90℃에서 칼슘염과 물의 혼합물과 접촉되는, 방법.

[0102] 70. 조항 69에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 약 65℃ 내지 약 75℃에서 교반되는, 방법.

[0103] 71. 조항 1 내지 조항 70 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 적어도 약 30분 동안 교반되는, 방법.

[0104] 72. 조항 71에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 적어도 약 1시간 동안 교반되는, 방법.

[0105] 73. 조항 71에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 적어도 약 2시간 동안 교반되는, 방법.

[0106] 74. 조항 71에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 적어도 약 4시간 동안 교반되는, 방법.

[0107] 75. 조항 71에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 적어도 약 5시간 동안 교반되는, 방법.

[0108] 76. 조항 71에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 약 30분 내지 약 5시간 이하 동안 교반되는, 방법.

[0109] 77. 조항 71에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 약 1시간 내지 약 5시간 이하 동안 교반되는, 방법.

[0110] 78. 조항 71에 있어서, 상기 알파-케토글루타레이트의 비스 알칼리 금속염, 예컨대 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 약 2시간 내지 약 5시간 이하 동안 교반되는, 방법.

[0111] 79. 조항 1 내지 조항 78 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 건조시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0112] 80. 조항 1 내지 조항 79 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 약 20% 내지 약 5%의 수분 함량으로 건조시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0113] 81. 조항 80에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 약 15% 내지 약 5%의 수분 함량으로 건조시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0114] 82. 조항 80에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 약 15% 내지 약 8%의 수분 함량으로 건조시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0115] 83. 조항 80에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 약 12% 내지 약 8%의 수분 함량으로 건조시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0116] 84. 조항 80에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 약 10% 내지 약 8%의 수분 함량으로 건조시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0117] 85. 조항 1 내지 조항 84 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 건조시키는 단계를 더 포함하되, 상기 건조된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 50% 미만의 칼슘 알파-케토글루타레이트 다이하이드레이트인, 방법.

[0118] 86. 조항 1 내지 조항 85 중 어느 한 조항에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트를 건조시키는 단계를 더 포함하되, 상기 건조된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 50%의 칼슘 알파-케토글루타레이트 모노하이드레이트인, 방법.

[0119] 87. 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법으로서,

[0120] a) 알파-케토글루타르산을 소듐 바이카보네이트의 용액 및 물과 접촉시켜 다이소듐 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계; 및

[0121] b) 상기 다이소듐 알파-케토글루타레이트를 칼슘 클로라이드의 용액 및 물과 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레

이트를 형성하는 단계

[0122] 를 포함하되,

[0123] 상기 소듐 바이카보네이트의 용액은 물의 1중량 당량당 약 0.27중량 당량의 소듐 바이카보네이트로 제조되고;

[0124] 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 약 0.74중량 당량이며;

[0125] 상기 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 35℃ 또는 약 10℃ 내지 약 25℃에서 소듐 바이카보네이트의 용액 및 물과 접촉되고;

[0126] 상기 알파-케토글루타르산과 소듐 바이카보네이트의 용액 및 물은 약 10℃ 내지 약 35℃ 또는 약 10℃ 내지 약 25℃에서 약 2시간 동안 교반되며;

[0127] 상기 칼슘 클로라이드의 용액은 물의 1중량 당량당 약 0.2 내지 약 0.5중량 당량의 칼슘 클로라이드로 제조되고;

[0128] 상기 칼슘 클로라이드는 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 약 0.95중량 당량이며;

[0129] 상기 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘 클로라이드의 용액은 65℃ 내지 70℃에서 약 4시간 동안 교반되는, 방법.

[0130] 88. 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법으로서,

[0131] a) 알파-케토글루타르산을 소듐 카보네이트의 용액 및 물과 접촉시켜 다이소듐 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계; 및

[0132] b) 상기 다이소듐 알파-케토글루타레이트를 칼슘 클로라이드의 용액 및 물과 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계

[0133] 를 포함하되,

[0134] 상기 소듐 카보네이트의 용액은 물의 1중량 당량당 약 0.18중량 당량의 소듐 카보네이트로부터 제조되고;

[0135] 상기 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 약 1.14중량 당량이며;

[0136] 상기 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 35℃ 또는 약 10℃ 내지 약 25℃에서 소듐 카보네이트의 용액 및 물과 접촉되고;

[0137] 상기 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트의 용액과 물은 약 10℃ 내지 약 35℃ 또는 약 10℃ 내지 약 25℃에서 2시간 동안 교반되며;

[0138] 상기 칼슘 클로라이드의 용액은 물의 1중량 당량당 약 0.2 내지 약 0.5중량 당량의 칼슘 클로라이드로부터 제조되고;

[0139] 상기 칼슘 클로라이드는 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 약 0.95중량 당량이며;

[0140] 상기 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염의 용액과 물은 65℃ 내지 70℃에서 약 4시간 동안 교반되는, 방법.

[0141] 본 명세서에 기재된 성분, 반응물, 시약, 용매 등의 모든 중량 당량은 상응하는몰 당량에 대한 설명이며, 이들 각각은 이러한 성분, 반응물, 시약, 용매 등의 분자량으로부터 얻어지는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 물에 대한 특정 알칼리 금속염의 중량 당량과 같은 소정의 중량 당량은 특정 알칼리 금속염 및 대안적인 알칼리 금속염의 상이한 분자량을 고려하여 물에 대한 대안적인 알칼리 금속염의 상응하는 중량 당량으로 변환될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 각각의 경우에 있어서 상이한 분자량을 고려하여, 각각 대안적으로 물에 대한 알파-케토글루타르산의 특정 중량 당량, 또는 알칼리 금속염에 대한 알파-케토글루타르산의 중량 당량, 또는 물에 대한 칼슘염의 중량 당량, 또는 알파-케토글루타르산에 대한 칼슘염의 중량 당량 사이의 동일한 변환이 이해되어야 한다.

[0142] 예를 들어, 본 명세서에 기재된 산의 알칼리 금속염의 모든 중량 당량은 또한 몰 당량, 예컨대 몰비 또는 몰 농도로 나타낼 수 있음이 이해되어야 한다. 예시적으로, 물 혼합물이 물의 1중량 당량당 약 0.1 내지 약 0.35중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유하는 경우, 이는 물 1㎖당 약 1.2 내지 약 4.2 ㎜ol 당량의 소듐 바이카보네이트 또는 소듐 이온 또는 약 1.2 내지 약 4.2 밀리몰랄(mmolar)의 소듐 이온 농도 범위에 해당한다. 동일한 범

위의 mmol 당량 또는 mmol 농도가 본 명세서에 기재된 리튬 바이카보네이트, 리튬 카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 포타슘 카보네이트 등과 같은 산의 다른 알칼리 금속염 또는 이들의 혼합물과 함께 사용될 수 있음이 추가로 이해되어야 한다. 본 명세서에 기재된 리튬 바이카보네이트, 리튬 카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 포타슘 카보네이트 등과 같은 산의 다른 알칼리 금속염과 함께 사용될 수 있는 동일한 범위의 mmol 당량 또는 mmol 농도는 상응하는 중량 당량으로 표현될 수 있음이 추가로 이해되어야 한다.

[0143] 예시적으로, 본 명세서에 기재된 방법은 알파-케토글루타르산을 포타슘 바이카보네이트의 물 혼합물과 접촉시키는 단계를 포함하되, 물 혼합물은 물 1㎖당 약 1.2 내지 약 4.2 mmol 당량의 포타슘 바이카보네이트 또는 포타슘 이온, 또는 약 1.2 내지 약 4.2 밀리몰랄의 포타슘 이온 농도 범위를 함유한다. 중량 당량으로 표현되는, 본 명세서에 기재된 방법은 알파-케토글루타르산을 포타슘 바이카보네이트의 물 혼합물과 접촉시키는 단계를 포함하되, 물 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.12 내지 약 0.42중량 당량의 포타슘 바이카보네이트를 함유한다.

[0144] 예시적으로, 본 명세서에 기재된 방법은 알파-케토글루타르산을 소듐 카보네이트 또는 포타슘 카보네이트의 물 혼합물과 접촉시키는 단계를 포함하되, 물 혼합물은 물 1㎖당 약 1.2 내지 약 4.2 mmol 당량의 소듐 또는 포타슘 이온, 또는 약 1.2 내지 약 4.2 밀리몰랄의 소듐 또는 포타슘 이온 농도 범위를 함유한다. 소듐 카보네이트는 2개의 소듐 이온을 포함하므로, 중량 당량으로 표현되는 본 명세서에 기재된 방법은 알파-케토글루타르산을 소듐 카보네이트의 물 혼합물과 접촉시키는 방법을 포함하되, 물 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.06 내지 약 0.22중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유함이 이해되어야 한다. 또한, 포타슘 카보네이트 2개의 포타슘 이온을 포함하므로, 중량 당량으로 표현되는 본 명세서에 기재된 방법은 알파-케토글루타르산을 포타슘 카보네이트의 물 혼합물과 접촉시키는 단계를 포함하되, 물 혼합물은 약 0.08 내지 약 0.29중량 당량의 포타슘 카보네이트를 함유함이 이해되어야 한다.

[0145] **알칼리 금속염**

[0146] 일부 실시형태에서, 알칼리 금속염은 리튬 바이카보네이트, 리튬 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 및 포타슘 카보네이트 및 이들의 조합물로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 알칼리 금속염은 소듐 바이카보네이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 알칼리 금속염은 소듐 카보네이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 알칼리 금속염은 소듐 바이카보네이트이다. 일부 실시형태에서, 알칼리 금속염은 소듐 카보네이트이다.

[0147] 알칼리 금속염 대 물의 비

[0148] 일부 실시형태에서, 알칼리 금속염 및 물은 혼합물로서 첨가된다. 일부 실시형태에서, 알칼리 금속염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.1 내지 0.35중량 당량의 알칼리 금속염을 함유한다.

[0149] 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트 및 물은 혼합물로서 첨가된다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.1 내지 0.3중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.1 내지 0.25중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.15 내지 0.3중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.15 내지 0.25중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.2 내지 0.3중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.2 내지 0.25중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.15중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.16중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.17중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.18중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.19중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.2중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.21중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.22중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.23중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.24중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.25중량 당량의 소듐 바이카보네이

트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.26중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.27중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.28중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.29중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.3중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.31중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.32중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.33중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.34중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 0.35중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유한다.

[0150] 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트 및 물은 혼합물로서 첨가된다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.05 내지 약 0.35중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 약 0.05 내지 약 0.2중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.1 내지 0.35중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.1 내지 0.3중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.1 내지 0.25중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.15 내지 0.3중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.15 내지 0.25중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.2 내지 0.3중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.2 내지 0.25중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.15중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.16중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.17중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.18중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.19중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.2중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.21중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.22중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.23중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.24중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 0.25중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유한다.

[0151] 알파-케토글루타르산 대 알칼리 금속염의 비

[0152] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 알칼리 금속염의 1중량 당량당 약 0.5 내지 약 3중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 알칼리 금속염의 1중량 당량당 0.5 내지 0.9중량 당량이다.

[0153] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.5 내지 0.9중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.6 내지 0.9중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.7 내지 0.9중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.5 내지 0.8중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.6 내지 0.8중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.7 내지 0.8중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.7중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.71중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.72중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.73중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.74중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.75중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.76중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의

1중량 당량당 0.77중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.78중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.79중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.8중량 당량이다.

[0154] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.33 내지 0.5몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.33 내지 0.45몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.35 내지 0.45몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.36 내지 0.45몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.37 내지 0.45몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.38 내지 0.45몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.39 내지 0.45몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.4 내지 0.45몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.35 내지 0.44몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.36 내지 0.44몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.37 내지 0.44몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.38 내지 0.44몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.39 내지 0.44몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.4 내지 0.44몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.35 내지 0.43몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.36 내지 0.43몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.37 내지 0.43몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.38 내지 0.43몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.39 내지 0.43몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.4 내지 0.43몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.35몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.36몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.37몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.38몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.39몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.4몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.41몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.42몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.43몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.44몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1몰 당량당 0.45몰 당량이다.

[0155] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 알칼리 금속염의 1중량 당량당 1 내지 2.8중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1 내지 2.8중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 0.9 내지 1.4중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1 내지 1.4중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.1 내지 1.4중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 0.9 내지 1.3중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1 내지 1.3중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.1 내지 1.3중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 0.9 내지 1.2중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1 내지 1.2중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.1 내지 1.2중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.05중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.06중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.07중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.08중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.09중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.1중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루

타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.11중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.12중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.13중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.14중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.15중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.16중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.17중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.18중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.19중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.20중량 당량이다.

[0156] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.5 내지 1몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.6 내지 1몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.7 내지 1몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.8 내지 1몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.5 내지 0.9몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.6 내지 0.9몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.7 내지 0.9몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.8 내지 0.9몰 당량이다.

[0157] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.75몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.76몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.77몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.78몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.79몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.8몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.81몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.82몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.83몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.84몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.85몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.86몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.87몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.88몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.89몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1몰 당량당 0.9몰 당량이다.

[0158] 알칼리 금속염 및 알파-케토글루타르산의 접촉 온도

[0159] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 약 50℃ 이하, 약 40℃ 이하, 약 35℃ 이하, 약 30℃ 이하 또는 약 25℃ 이하에서 알칼리 금속염과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 50℃, 약 10℃ 내지 약 40℃, 약 10℃ 내지 약 35℃, 약 10℃ 내지 약 30℃, 약 10℃ 내지 약 25℃의 범위에서 알칼리 금속염과 접촉된다.

[0160] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 50℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 40℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 35℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 30℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 25℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 15℃ 내지 50℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 15℃ 내지 40℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 15℃ 내지 30℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 50℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 40℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 35℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 30℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 25℃에서 소듐 바이

카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 50℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 40℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 35℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 30℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 21℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 22℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 23℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 24℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 26℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 27℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 28℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 29℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 30℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다.

[0161] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 50℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 40℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 35℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 30℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 25℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 15℃ 내지 50℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 15℃ 내지 40℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 15℃ 내지 30℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 50℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 40℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 35℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 30℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 25℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 50℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 40℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 35℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 30℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 21℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 22℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 23℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 24℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 26℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 27℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 28℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 29℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 30℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다.

[0162] 알파-케토글루타르산과 알칼리 금속염의 접촉 시간

[0163] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 알칼리 금속염과 물의 혼합물은 적어도 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간 또는 적어도 약 4시간 동안 교반된다.

[0164] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 30분 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 1시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 2시간 동안 교반된다. 일부 실시형태

에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 3시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 4시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 6시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 8시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 10시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 12시간 동안 교반된다.

[0165] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 30분 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 1시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 2시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 3시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 4시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 6시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 8시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 10시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 12시간 동안 교반된다.

[0166] 알파-케토글루타르산과 알칼리 금속염의 교반 온도

[0167] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 약 50℃ 이하, 약 40℃ 이하, 약 35℃ 이하, 약 30℃ 이하 또는 약 25℃ 이하에서 알칼리 금속염과 교반된다.

[0168] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 10℃ 내지 50℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 10℃ 내지 40℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 35℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 30℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 25℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 15℃ 내지 50℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 15℃ 내지 40℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 15℃ 내지 30℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 50℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 40℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 35℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 30℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 25℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 50℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 40℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 35℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 30℃에서 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 20℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 21℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 22℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 23℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 24℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 25℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 26℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 27℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 28℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 29℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 30℃에서 교반된다.

[0169] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 10℃ 내지 50℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 10℃ 내지 40℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 35℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일

부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 30℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 10℃ 내지 25℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 15℃ 내지 50℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 15℃ 내지 40℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 15℃ 내지 30℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 50℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 40℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 35℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 30℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 20℃ 내지 25℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 50℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 40℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 35℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 30℃에서 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 20℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 21℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 22℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 23℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 24℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 25℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 26℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 27℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 28℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 29℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 30℃에서 교반된다.

[0170] pH

[0171] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 알칼리 금속염과 물의 혼합물은 반응물의 pH가 적어도 약 6, 적어도 약 6.5, 적어도 약 7, 적어도 약 7.5, 적어도 약 8, 적어도 약 8.5, 적어도 약 9 또는 약 6.5 내지 약 9의 범위가 될 때까지 교반된다.

[0172] 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 반응물의 pH가 6 내지 10이 될 때까지 교반된다. 일부 실시형태에서, pH는 7 내지 9이다. 일부 실시형태에서, pH는 7 내지 8이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.4±0.4이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.1이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.2이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.3이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.4이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.5이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.6이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.7이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.8이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.9이다. 일부 실시형태에서, pH는 8이다.

[0173] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 반응물의 pH가 6 내지 10이 될 때까지 교반된다. 일부 실시형태에서, pH는 7 내지 9이다. 일부 실시형태에서, pH는 7 내지 8이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.4±0.4이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.1이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.2이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.3이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.4이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.5이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.6이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.7이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.8이다. 일부 실시형태에서, pH는 7.9이다. 일부 실시형태에서, pH는 8이다.

[0174] 칼슘염

[0175] 일부 실시형태에서, 칼슘염은 칼슘 폼에이트, 칼슘 아세테이트, 칼슘 클로라이드 등 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 상업적으로 이용 가능한 칼슘염으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 칼슘 아세테이트 및 칼슘 클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 칼슘 아세테이트이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 칼슘 클로라이드이다.

[0176] 칼슘염 대 물의 비

[0177] 일부 실시형태에서, 칼슘염 및 물은 혼합물로서 첨가된다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1

중량 당량당 0.1 내지 1중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.1 내지 0.8중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.1 내지 0.6중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.1 내지 0.5중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.3 내지 1중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.3 내지 0.8중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.3 내지 0.6중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.3 내지 0.5중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.3중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.32중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.34중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.36중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.38중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.4중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.42중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.44중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.46중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.48중량 당량의 칼슘염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.5중량 당량의 칼슘염을 함유한다.

[0178] 칼슘염 대 알파-케토글루타르산의 비

[0179] 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.5 내지 2중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.6 내지 1.7중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.7 내지 1.4중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.8 내지 1.2중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.9 내지 1.1중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.8중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.85중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.86중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.87중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.88중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.89중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.9중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.91중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.92중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.93중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.94중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.95중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.96중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.97중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.98중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.99중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.01중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.02중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.03중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.04중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.05중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.06중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.07중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.08중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.09중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.1중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.2중량 당량이다.

[0180] 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1 내지 3몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1 내지 2몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1 내지 1.75몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1 내지 1.5몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.1 내지 1.75몰 당량이

다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.1 내지 1.5몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.1 내지 1.3몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.2 내지 1.75몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.2 내지 1.5몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.2 내지 1.3몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.1몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.15몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.16몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.17몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.18몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.19몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.2몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.21몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.22몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.23몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.24몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.25몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.26몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.27몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.28몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.29몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.3몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.31몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.32몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.33몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.34몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.35몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.36몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.37몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.38몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.39몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.4몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.41몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.42몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.43몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.44몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.45몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.5몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.6몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.7몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.8몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 1.9몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1몰 당량당 2몰 당량이다.

[0181] AKG의 비스염과 칼슘염의 접촉 온도

[0182] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 약 40℃ 이상, 약 90℃ 이하, 또는 약 40℃ 내지 약 90℃ 또는 약 65℃ 내지 약 75℃의 범위에서 칼슘염과 접촉된다.

[0183] 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 40℃ 내지 90℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 50℃ 내지 80℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 60℃ 내지 75℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 65℃ 내지 70℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 60℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 61℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 62℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 63℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 64℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 65℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 66℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 67℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 68℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 69℃

에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 70℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 71℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 72℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 73℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 74℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 75℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 76℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 78℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 80℃에서 교반된다.

[0184] 다이소듐 AKG와 Ca염의 접촉 시간

[0185] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산의 비스 알칼리 금속염 및 칼슘염과 물의 혼합물은 적어도 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간 또는 적어도 약 4시간 동안 교반된다.

[0186] 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 30분 내지 24시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 1시간 내지 12시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 4시간 내지 9시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 5시간 내지 6시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 4시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 5시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 6시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 8시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 10시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 12시간 동안 교반된다.

[0187] 여과, 세척 및 건조의 추가적인 단계

[0188] 일부 실시형태에서, 과정은 칼슘 알파-케토글루타레이트를 분리하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 물로 세척된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 진공 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 열 공급원은 뜨거운 공기의 스팀, 오븐 또는 IR 램프를 포함한다.

[0189] 건조 온도

[0190] 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 30℃ 내지 적어도 150℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 50℃ 내지 적어도 150℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 60℃ 내지 적어도 100℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 70℃ 내지 적어도 90℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 80℃ 내지 적어도 85℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 50℃ 내지 적어도 60℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 50℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 60℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 70℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 80℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 90℃의 온도로 가열된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 적어도 100℃의 온도로 가열된다.

[0191] 건조 시간

[0192] 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 1 내지 18시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 2 내지 15시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 3 내지 15시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 4 내지 12시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 5 내지 10시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 6 내지 8시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 2시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 4시간

동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 6시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 8시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 10시간 동안 열 공급원에 노출된다. 일부 실시형태에서, 분리된 칼슘 알파-케토글루타레이트는 12시간 동안 열 공급원에 노출된다.

[0193] 다른 양태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 방법은:

[0194] a) 알파-케토글루타르산을 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물과 접촉시켜 다이소듐 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계; 및

[0195] b) 칼슘염과 물의 혼합물을 다이소듐 알파-케토글루타레이트와 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계

[0196] 를 포함하되,

[0197] 소듐 바이카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.27중량 당량의 소듐 바이카보네이트를 함유하고;

[0198] 알파-케토글루타르산은 소듐 바이카보네이트의 1중량 당량당 0.74중량 당량이며;

[0199] 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 35℃ 또는 약 10℃ 내지 약 25℃에서 소듐 바이카보네이트의 용액 및 물과 접촉되고;

[0200] 알파-케토글루타르산 및 소듐 바이카보네이트의 용액 및 물은 약 10℃ 내지 약 35℃ 또는 약 10℃ 내지 약 25℃에서 약 2시간 동안 교반되며;

[0201] 칼슘염은 칼슘 클로라이드이고;

[0202] 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.2 내지 약 0.5중량 당량의 칼슘염을 함유하며;

[0203] 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.95중량 당량이고;

[0204] 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 65℃ 내지 70℃에서 교반되며; 및

[0205] 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 4시간 동안 교반된다.

[0206] 다른 양태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 방법은:

[0207] a) 알파-케토글루타르산을 소듐 카보네이트와 물의 혼합물과 접촉시켜 다이소듐 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계; 및

[0208] b) 칼슘염과 물의 혼합물을 다이소듐 알파-케토글루타레이트와 접촉시켜 칼슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계

[0209] 를 포함하되,

[0210] 소듐 카보네이트와 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.18중량 당량의 소듐 카보네이트를 함유하고;

[0211] 알파-케토글루타르산은 소듐 카보네이트의 1중량 당량당 1.14중량 당량이며;

[0212] 알파-케토글루타르산은 약 10℃ 내지 약 35℃ 또는 약 10℃ 내지 약 25℃에서 소듐 카보네이트의 용액 및 물과 접촉되고;

[0213] 알파-케토글루타르산 및 소듐 카보네이트의 용액 및 물은 약 10℃ 내지 약 35℃ 또는 약 10℃ 내지 약 25℃에서 2시간 동안 교반되며;

[0214] 칼슘염은 칼슘 클로라이드이고;

[0215] 칼슘염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.2 내지 약 0.5중량 당량의 칼슘염을 함유하며;

[0216] 칼슘염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 0.95중량 당량이고;

[0217] 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 65℃ 내지 70℃에서 교반되며; 그리고

[0218] 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 칼슘염과 물의 혼합물은 4시간 동안 교반된다.

[0219] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 소듐 하이드록사이드를 사용하여 Ca-AKG를 제조하는 과정 동안

형성되는 불순물의 형성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 불순물은 칼슘 옥살레이트 및 칼슘 석시네이트이다. 일부 실시형태에서, 불순물은 칼슘 옥살레이트이다. 일부 실시형태에서, 불순물은 칼슘 석시네이트이다. 일부 실시형태에서, 불순물은 확인되지 않은 불순물이다. 일부 실시형태에서, 불순물은 알려지지 않은 불순물이다.

[0220] 다른 양태에서, 다이리튬 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 방법은 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물을 리튬 하이드록사이드와 접촉시켜 다이리튬 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계를 포함한다.

[0221] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물은 메탄올의 1중량 당량당 0.25 내지 0.35중량 당량의 알파-케토글루타르산을 함유한다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물은 메탄올의 1중량 당량당 0.32중량 당량의 알파-케토글루타르산을 함유한다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 리튬 하이드록사이드의 1중량 당량당 1.6 내지 1.7중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 리튬 하이드록사이드의 1중량 당량당 1.66중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물 및 리튬 하이드록사이드는 2 내지 3시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물 및 리튬 하이드록사이드는 50℃ 내지 55℃에서 교반된다.

[0222] 다른 양태에서, 다이포타슘 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 방법은 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물을 포타슘 하이드록사이드와 접촉시켜 다이포타슘 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계를 포함한다.

[0223] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물은 메탄올의 1중량 당량당 0.25 내지 0.35중량 당량의 알파-케토글루타르산을 함유한다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물은 메탄올의 1중량 당량당 0.32중량 당량의 알파-케토글루타르산을 함유한다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 포타슘 하이드록사이드의 1 중량 당량당 1.3 내지 1.4중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 포타슘 하이드록사이드의 1 중량 당량당 1.33중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물 및 포타슘 하이드록사이드는 2 내지 3시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 메탄올의 혼합물 및 포타슘 하이드록사이드는 25℃ 내지 35℃에서 교반된다.

[0224] 다른 양태에서, 아연 알파-케토글루타레이트를 제조하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 방법은:

[0225] a) 알파-케토글루타르산과 물의 혼합물을 염기와 접촉시켜 다이소듐 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계; 및

[0226] b) 다이소듐 알파-케토글루타레이트를 아연염과 물의 혼합물과 접촉시켜 아연 알파-케토글루타레이트를 형성하는 단계를 포함한다.

[0227] 일부 실시형태에서, 염기는 소듐 하이드록사이드이다. 일부 실시형태에서, 염기는 소듐 바이카보네이트이다. 일부 실시형태에서, 염기는 소듐 카보네이트이다.

[0228] 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.45 내지 0.55중량 당량의 알파-케토글루타르산을 함유한다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.5중량 당량의 알파-케토글루타르산을 함유한다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 하이드록사이드의 1중량 당량당 1.6 내지 1.7중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 소듐 하이드록사이드의 1중량 당량당 1.67중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산은 25℃ 내지 35℃에서 소듐 하이드록사이드와 접촉된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 하이드록사이드는 2 내지 3시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 알파-케토글루타르산 및 소듐 하이드록사이드는 25℃ 내지 35℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 아연염은 아연 클로라이드이다. 일부 실시형태에서, 아연염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.25 내지 0.35중량 당량의 아연염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 아연염과 물의 혼합물은 물의 1중량 당량당 0.3중량 당량의 아연염을 함유한다. 일부 실시형태에서, 아연염은 알파-케토글루타르산의 1중량 당량당 1.2중량 당량이다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 아연염과 물의 혼합물은 80℃ 내지 85℃에서 교반된다. 일부 실시형태에서, 다이소듐 알파-케토글루타레이트 및 아연염과 물의 혼합물은 4 내지 5시간 동안 교반된다.

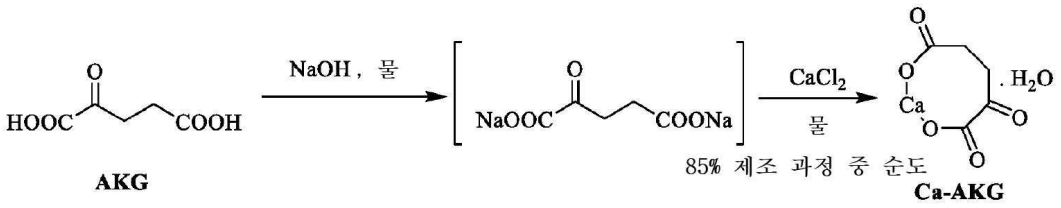
[0229] **참조에 의한 원용**

[0230] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조에 의해 원용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 원용된다.

[0231] **실시예**

[0232] 다음의 실시예는 예시 목적으로만 제공되며, 본 개시내용을 순수하게 예시하기 위한 것으로 본 명세서에 제공된 청구범위의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0233] 알파-케토글루타르산의 칼슘염으로의 전환은 이전에 보고되었다. 그러나, 그 과정에서, 알파-케토글루타르산은 먼저 반응식 1에 나타낸 바와 같이 소듐 하이드록사이드를 사용하여 알파-케토글루타레이트 다이소듐염으로 전환된다.



반응식 1

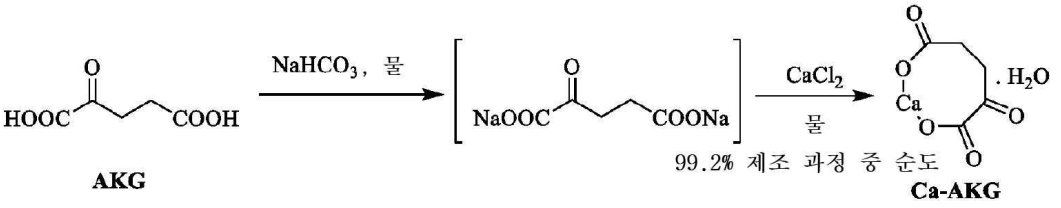
[0234]

[0235] 이러한 조건하에서 Ca-AKG를 제조하면 불순물이 형성된다는 것을 본 명세서에서 발견하였다. 제조 과정 중 물질은 정제할 수 있지만, 약 90.3% 내지 97.4%까지만 가능하다(실시예 1 내지 실시예 7 참조). 또한, 전환 수율은 55 내지 83 wt/wt% 범위에 불과하였다.

[0236] Ca-AKG 또는 이의 수화물을 2% HCl의 용액으로 처리하면 불순물을 더 감소시키고, 순도를 99.22%로 높일 수 있음을 발견하였다. 그러나, 수반되는 수율의 감소가 또한 관찰되었다.

[0237] 알파-케토글루타르산이 알파-케토글루타레이트 다이소듐염으로 전환되는 동안 불순물이 형성된다는 것을 본 명세서에서 발견하였다. 예를 들어, 실시예 7의 제조 과정 중(in-process) HPLC 샘플은 Ca-AKG가 대략 85% 순수함을 보여주었다.

[0238] 놀랍게도, 알파-케토글루타르산을 알칼리 금속염으로 처리하면 알파-케토글루타르산의 비스염이 제공될 뿐만 아니라, 더욱 중요하게는 단리된 Ca-AKG에서 발견되는 불순물의 형성이 크게 감소한다는 것을 발견하였다. 실시예 8 및 반응식 2 참조. 소듐 바이카보네이트와 같은 알칼리 금속염을 사용할 때 제조 과정 중 HPLC 샘플은 99% 초과의 순도를 나타내며, 무시해도 될 정도의 불순물 형성을 보였다. 단리 및 건조시, Ca-AKG(실시예 11)는 99.3%의 순도를 가졌으며, 단일 최대 미지의 불순물(Single Largest Unknown Impurity: SUI)은 단지 0.46%로 측정되었다.



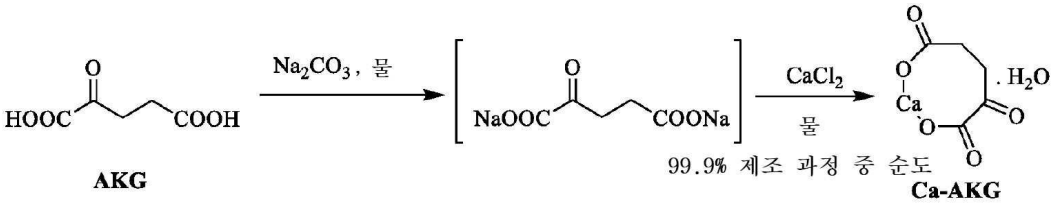
반응식 2

[0239]

[0240] 중요하게는, 과정이 완전히 확장 가능(scalable)하며, 50kg의 배취(batch)에서 예시적으로 반복되었다는 것(실시예 9)을 발견하였다. 실시예 8 및 실시예 9의 분석 결과는 유사하였으며, 이는 반응을 확장하여도 불순물이 증가하지 않는다는 것을 나타낸다.

[0241] 또한, 놀랍게도 50kg의 배취로 얻어진 수율이 500g의 배취와 비교하여 실제로 증가하였다는 것(81.2% 내지 94.2%)을 발견하였다. 본 명세서에 기재된 방법 및 과정은 추가 정제 없이 단리를 향상시키고, 그 결과 플랜트 단위 운용(plant unit operation)을 감소시켜 제품 손실(수율의 감소)및 추가 비용을 방지한다.

[0242] 소듐 카보네이트와 같은 대안적인 알칼리 금속염에 대해서도 비슷한 결과가 관찰되었다. 알파-케토글루타르산을 소듐 카보네이트로 처리하면 단리된 Ca-AKG에서 발견되는 불순물의 형성 또한 크게 감소하는 것을 발견하였다(실시예 10 참조). 반응식 3 참조.



반응식 3

[0243]

[0244] 실시예 1. NaOH를 사용한 Ca-AKG의 합성(250g 규모). 소듐 하이드록사이드(150g, 3.76㏖)를 1000㎖의 물에 용해시켰다. 알파-케토글루타르산(250.0g, 1.71㏖)을 25℃ 내지 35℃에서 첨가하였다. 용액을 25℃ 내지 35℃에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 1000㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드(569g, 5.13㏖, 3.0eq)를 25℃ 내지 35℃에서 반응물에 첨가하였다. 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 500㎖의 물로 세척하였다. 고체를 80℃ 내지 90℃에서 6시간 동안 건조시켜 265g(77% 수율)을 수득하였다.

[0245] 실시예 2. NaOH를 사용한 Ca-AKG의 합성(50g 규모). 소듐 하이드록사이드(30g, 0.75㏖, 2.2eq)를 200㎖의 물에 용해시켰다. 알파-케토글루타르산(50.0g, 0.342㏖)을 25℃ 내지 35℃에서 첨가하였다. 용액을 25℃ 내지 35℃에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 200㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드(113g, 1.026㏖, 3.0eq)를 60℃ 내지 70℃에서 반응물에 첨가하였다. 반응물을 60℃ 내지 70℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 100㎖의 물로 세척하였다. 고체 70℃ 내지 80℃에서 6 내지 8시간 동안 건조시켜 53.8g(78% 수율)을 수득하였다.

[0246] 실시예 3. $CaCl_2$(1 당량)의 역 첨가와 NaOH를 사용한 Ca-AKG의 합성(50g 규모). 소듐 하이드록사이드(30g, 0.75㏖, 2.2eq)를 200㎖의 물에 용해시켰다. 알파-케토글루타르산(50.0g, 0.342㏖)을 25℃ 내지 35℃에서 첨가하였다. 용액을 25℃ 내지 35℃에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 25℃ 내지 35℃에서 200㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드의 용액(38g, 0.342㏖, 1.0eq)에 첨가하였다. 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 100㎖의 물로 세척하였다. 고체를 70℃ 내지 80℃에서 6 내지 8시간 동안 건조시켜 37.9g(55% 수율)을 수득하였다.

[0247] 실시예 4. $CaCl_2$(2 당량)의 역 첨가와 NaOH를 사용한 Ca-AKG의 합성(50g 규모). 소듐 하이드록사이드(30g, 0.75㏖, 2.2eq)를 200㎖의 물에 용해시켰다. 알파-케토글루타르산(50.0g, 0.342㏖)을 25℃ 내지 35℃에서 첨가하였다. 용액을 25℃ 내지 35℃에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 25℃ 내지 35℃에서 200㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드의 용액(76g, 0.684 ㎜ol, 2.0eq)에 첨가하였다. 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 100㎖의 물로 세척하였다. 고체를 70℃ 내지 80℃에서 6 내지 8시간 동안 건조시켜 55.89g(81% 수율)을 수득하였다.

[0248] 실시예 5. $CaCl_2$(1.3 당량)의 역 첨가와 NaOH를 사용한 Ca-AKG의 합성(100g 규모). 소듐 하이드록사이드(60g, 1.5㏖, 2.2eq)를 200㎖의 물에 용해시켰다. 알파-케토글루타르산(100.0g, 0.684㏖)을 25℃ 내지 35℃에서 첨가하였다. 용액을 25℃ 내지 35℃에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 25℃ 내지 35℃에서 200㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드의 용액(100g, 0.903㏖, 1.32eq)에 첨가하였다. 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 100㎖의 물로 세척하였다. 고체를 70℃ 내지 80℃에서 6 내지 8시간 동안 건조시켜 103.5g(75% 수율)을 수득하였다.

[0249] 실시예 6. $CaCl_2$(1.3 당량)의 역 첨가와 NaOH를 사용한 Ca-AKG의 합성(500g 규모). 소듐 하이드록사이드(300g, 7.53㏖)를 1000㎖의 물에 용해시켰다. 알파-케토글루타르산(500.0g, 3.4 ㎜ol)을 15℃ 내지 20℃에서 첨가하였다. 용액을 15℃ 내지 20℃에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 1000㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드의 용액(500g, 4.5㏖, 1.32eq)에 첨가하였다. 반응물을 80℃ 내지 85℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 500㎖의 물로 세척하였다. 고체를 80℃ 내지 85℃에서 6 내지 8시간 동안 건조시켜 579.5g(84% 수율)을 수득하였다.

[0250] 실시예 7. HCl 세척과 NaOH를 사용한 Ca-AKG의 합성(100g 규모). 소듐 하이드록사이드(60g, 1.50㏖)를 200㎖의 물에 용해시켰다. 알파-케토글루타르산(100.0g, 0.684㏖)을 15℃ 내지 20℃에서 첨가하였다. 용액을 15℃ 내지 20℃에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 200㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드의 용액

(100g, 0.903㏖, 1.32eq)에 첨가하였다. 반응물을 80℃ 내지 85℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 100㎖의 물로 세척하였다. 습식 슬러리를 2% HCl 용액(200㎖)에 채우고, 반응물을 80℃ 내지 85℃에서 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 100㎖의 물로 세척하였다. 고체를 80℃ 내지 85℃에서 6 내지 8시간 동안 건조시켜 103.5g(75% 수율)을 수득하였다.

[0251] 실시예 8. $NaHCO_3$을 사용한 Ca-AKG의 합성(500g 규모). 소듐 바이카보네이트(690g, 8.21㏖)을 3000㎖의 물에 현탁시켰다. 알파-케토글루타르산(500.0g, 3.4㏖)을 15℃ 내지 20℃에서 첨가하였다. 용액을 15℃ 내지 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 1000㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드의 용액(500g, 4.5㏖, 1.32eq)에 첨가하였다. 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 500㎖의 물로 세척하였다. 고체를 80℃ 내지 85℃에서 6 내지 8시간 동안 건조시켜 558.9g(81% 수율)을 수득하였다.

[0252] 실시예 9. $NaHCO_3$을 사용한 Ca-AKG의 합성(50㎏ 규모). 알파-케토글루타르산(50㎏)을 25℃ 내지 35℃에서 250ℓ의 물에 채웠다. 소듐 바이카보네이트(69㎏)를 25℃ 내지 35℃에서 반응물에 천천히 첨가하였다. 반응물의 pH가 (7.4±0.4)가 될 때까지 반응물을 교반하였다. 반응물을 25℃ 내지 35℃에서 125ℓ의 물 중 칼슘 클로라이드의 용액(50㎏)에 첨가하였다. 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 4시간 동안 가열한 다음, 45℃ 내지 50℃로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 생성된 필터 케이크를 50ℓ의 물로 세척하였다. 케이크를 150ℓ의 물과 합하고, 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 1시간 동안 가열한 다음 45℃ 내지 50℃로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 여과 케이크를 50ℓ의 물로 세척하였다. 케이크를 수분 함량이 8.5% 내지 10.0%가 될 때까지 진공하에 50℃ 내지 60℃에서 건조시켜 65㎏의 칼슘 알파-케토글루타르산을 수득하였다.

[0253] 실시예 10. Na_2CO_3을 사용한 Ca-AKG의 합성(25g 규모). 소듐 카보네이트(22.0g, 0.205㏖)를 125㎖의 물에 현탁시켰다. 알파-케토글루타르산(25.0g, 0.171㏖)을 25℃ 내지 30℃에서 첨가하였다. 용액을 25℃ 내지 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 100㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드의 용액(23.7g, 0.213㏖)에 첨가하였다. 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 25㎖의 물로 세척하였다. 습식 슬러리를 100㎖ 물에 채우고, 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 25㎖의 물로 세척하였다. 습식 슬러리를 2% HCl 용액(100㎖)에 채우고, 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 25㎖의 물로 세척하였다. 고체를 100㎖ 물에 첨가하고, 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 25㎖의 물로 세척하였다. 고체를 50℃ 내지 60℃에서 5 내지 6시간 동안 건조시켜 28.0g(수율=81.1%)을 수득하였다.

[0254] 실시예 11. $NaHCO_3$을 사용한 Ca-AKG의 합성(500㎏ 규모). 알파-케토글루타르산(499.8㎏, 3421㏖)을 25℃ 내지 35℃에서 2500ℓ의 물에 용해시켰다. 소듐 바이카보네이트(675㎏, 8035㏖)를 25℃ 내지 35℃에서 2 내지 4시간에 걸쳐 반응물에 첨가하였다. 용액을 25℃ 내지 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 25℃ 내지 35℃에서 1500㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드의 용액(475㎏, 4280㏖)에 첨가하였다. 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 45℃ 내지 55℃로 냉각시킨 후, 침전물을 교반식 누체 필터 건조기(Agitated Nutsche Filter Dryer)에서 수집하였다. 침전물을 2500ℓ의 물에서 45℃ 내지 55℃에서 2시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 고체를 1000ℓ의 물로 세척하였다. 고체를 50℃ 내지 60℃에서 건조시켜 내지 651.78㎏의 칼슘 알파-케토글루타레이트 모노하이드레이트를 수득하였다.

[0255] 실시예 12. 불순물 데이터의 비교. 실시예 7, 실시예 8, 실시예 10 및 실시예 11에 대한 불순물 데이터에 대한 비교는 하기 표 1에 주어진다.

표 1

HPLCRRT	실시예 4	실시예 5	실시예 7		실시예 11
	단리 (2% HCl 세척은 사용하지 않음)	단리 (2% HCl 세척은 사용하지 않음)	2% HCl 세척 전	2% HCl 세척 후	단리 (2% HCl 세척은 사용하지 않음)
	면적%	면적%	면적%	면적%	면적%
0.55	0.08	0.11	0.20	데이터 없음	데이터 없음
0.57 (Ca 옥살레이트)	0.40	0.06	0.13	0.05	데이터 없음
1.00 (AKG)	93.87	94.83	91.05	96.22	99.30
1.37	데이터 없음	데이터 없음	데이터 없음	데이터 없음	0.08
1.41	데이터 없음	0.10	데이터 없음	데이터 없음	데이터 없음
1.49 (Ca 석시네이트)	0.27	0.22	0.67	0.08	데이터 없음
1.74	2.21	2.42	2.42	1.85	0.46
1.93	데이터 없음	데이터 없음	0.32	0.29	데이터 없음

[0256]

2.07	0.53	1.16	0.76	0.65	0.07
2.15	2.44	0.96	1.88	0.26	0.06
2.83	데이터 없음	데이터 없음	0.06	0.05	데이터 없음
3.13	데이터 없음	데이터 없음	데이터 없음	0.07	데이터 없음
3.26	데이터 없음	데이터 없음	0.07	0.05	데이터 없음
3.43	데이터 없음	데이터 없음	0.36	0.25	데이터 없음
3.47	데이터 없음	데이터 없음	데이터 없음	0.06	데이터 없음
3.55	0.07	데이터 없음	0.14	0.08	데이터 없음
3.79	데이터 없음	0.06	데이터 없음	데이터 없음	데이터 없음
4.13	0.05	데이터 없음	데이터 없음	데이터 없음	데이터 없음
4.93	데이터 없음	데이터 없음	1.83	데이터 없음	데이터 없음

a. 0.05% 이상의 불순물만 열거됨

[0257]

[0258] HPLC에 의한 관련 화합물:

[0259] 완충액의 제조: 약 2.72g의 포타슘 다이하이드로겐 포스페이트를 1000㎖의 물에 칭량하여 옮기고, 용해 및 혼합한다. 2.0㎖의 오쏘인산을 완충용액에 첨가하고 혼합한다. 0.45u 또는 더 미세한 다공성 막 필터를 통해 여과한다.

[0260] 이동상 A: 완충액 및 메탄올 사용(95:05) v/v.

[0261] 이동상 B: 완충액 및 메탄올 사용(50:50) v/v.

[0262] 묽은 염산의 제조: 약 50㎖의 냉각수가 담긴 100㎖ 정량 플라스크에 0.8㎖의 염산을 옮기고 물로 희석한 후 혼합한다.

[0263] 블랭크 용액의 제조: 5㎖의 dil을 정확하게 옮긴다. 20㎖ 정량 플라스크에 HCl을 넣고, 표준까지(up to the mark) 희석제로 보충한다.

[0264] Ca-석시네이트 스톡 용액의 제조: 25㎖ 정량 플라스크에 약 5.0mg의 Ca-석시네이트를 정확하게 칭량하여 옮기고, 10㎖의 물을 첨가하고, 초음파 처리하여 혼합하고, 5㎖의 dil을 첨가한다. 용해를 위해 HCl 및 초음파 처리한다. 표준까지 희석제로 보충하고 혼합한다.

[0265] Ca-옥살레이트 스톡 용액의 제조: 25㎖ 정량 플라스크에 약 5.0mg의 Ca-옥살레이트를 정확하게 칭량하여 옮기고, 10㎖의 물을 첨가하고, 초음파 처리하여 혼합하고, 5㎖의 dil을 첨가한다. 용해를 위해 HCl 및 초음파 처리한다. 표준까지 희석제로 보충하고 혼합한다.

[0266] COF 스톡 용액의 제조: 25㎖ 정량 플라스크에 약 5.0mg의 COF를 정확하게 칭량하여 옮기고, 10㎖의 물을 첨가하고, 초음파 처리하여 혼합하고, 5㎖의 dil을 첨가한다. 용해를 위해 HCl 및 초음파 처리한다. 표준까지 희석제로 보충하고 혼합한다.

[0267] 시스템 적합성 용액의 제조: 각각 5㎖의 Ca-석시네이트를 정확하게 옮기고, Ca-옥살레이트 및 COF 스톡 용액을 20㎖ 정량 플라스크에 넣고, 희석제로 보충하고 혼합한다.

[0268] 표준 용액의 제조: 각각 2.5㎖의 Ca-석시네이트, Ca-옥살레이트 및 COF 스톡 용액을 20㎖ 정량 플라스크에 정확하게 옮기고, 희석제로 보충하고 혼합한다.

[0269] 샘플 용액의 제조: 20㎖ 정량 플라스크에 약 100.0mg의 테스트 샘플을 정확하게 칭량하여 옮기고 10㎖의 물을 첨가하고, 초음파 처리하여 혼합하고, 5㎖의 dil을 첨가한다. 용해를 위해 HCl 및 초음파 처리한다. 표준까지 희석제로 보충하고 혼합한다.

[0270] 절차: 블랭크 용액(중복(duplicate))을 크로마토그래프에 주입하고, 크로마토그램을 기록한다. 알려진 불순물(있는 경우)로부터의 평균 블랭크 피크 면적은 무시한다.

[0271] 주입 순서는 다음과 같다:

[0272]

주입 순서	주입 횟수
블랭크	2
시스템 적합성 용액	6
표준 용액	2
샘플 용액	1
표준(브라케팅)	1

[0273] 시스템 적합성의 평가: 시스템 적합성 용액을 6회 크로마토그래프에 주입하고, 크로마토그램을 기록한다.

[0274] 표준 용액(중복), 샘플 용액을 크로마토그래프에 주입하고, 크로마토그램을 기록한다. 샘플 크로마토그램으로부터의 블랭크 피크는 무시하고, 결과를 계산한다.

[0275] 계산: 알려지지 않은 불순물 및 총 불순물 계산을 위해 COF 표준 평균 면적 및 농도 사용

[0276] $$\text{결과 (\%w/w)} = \frac{R_u}{R_s} \times \frac{C_s}{C_u} \times P$$

[0277] Ru = 샘플 용액으로부터의 각 불순물 피크(알려진/개개의 알려지지 않은/COF 피크를 제외한 총합)의 피크 응답.

[0278] Rs = 표준 용액으로부터의 해당 표준의 평균 면적 피크 응답.

[0279] Cu = 샘플 용액의 농도.

[0280] Cs = 표준 용액에서 해당 표준의 농도.

[0281] P = 해당 표준의 효능

[0282] HPLC에 의한 검정:(% w/w, 그 자체로)

[0283] 완충액 및 묽은 염산을 위와 같이 제조하였다.

[0284] 이동상: 완충액 및 메탄올의 사용(95:05) v/v.

[0285] 블랭크 용액의 제조: 1㎖의 dil을 취한다. 10㎖ 정량 플라스크에 HCl을 넣고, 표준까지 희석제로 보충하고 혼합한다.

[0286] 표준 용액의 제조: 100㎖ 정량 플라스크에 약 100.0㎎의 표준을 정확하게 칭량하여 옮기고, 30㎖의 희석제를 첨가하고, 초음파 처리하여 혼합하고, 10㎖의 dil을 첨가한다. 용해를 위해 HCl 및 초음파 처리한다. 표준까지 희석제로 보충하고 혼합한다.

[0287] 샘플 용액의 제조: 100㎖ 정량 플라스크에 약 100.0㎎의 테스트 샘플을 정확하게 칭량하여 옮기고, 30㎖의 희석제를 첨가하고, 초음파 처리하여 혼합하고, 10㎖의 dil을 첨가한다. 용해를 위해 HCl 및 초음파 처리한다. 표준까지 희석제로 보충하고 혼합한다.

[0288] 블랭크의 평가: 크로마토그래프에 블랭크 용액을 주입하고, 크로마토그램을 기록한다. 분석물의 머무름 시간에 어떠한 피크도 관찰되지 않아야 한다.

[0289] 시스템 적합성의 평가: 표준 용액을 크로마토그래프에 5회 주입하고, 크로마토그램을 기록한다.

[0290] 절차: 샘플 용액을 크로마토그래프에 중복으로 주입하고, 크로마토그램을 기록한다.

[0291] 주입 순서는 하기와 같다:

[0292]

순서	주입 횟수
블랭크	1
표준 용액	5
샘플 용액	2
표준 브라케팅	1

[0293] $$\text{검정 (\%w/w)} = \frac{AT}{AS} \times \frac{CS}{CT} \times P$$

[0294] AT = 샘플 용액에서 COF 피크의 평균 면적

[0295] AS = 표준 용액에서 COF 피크의 평균 면적

[0296] CS = 표준 용액의 농도

[0297] CT = 샘플 용액의 농도

[0298] P = COF 표준의 효능

[0299] 칼슘 알파-케토글루타레이트 모노하이드레이트 참조 표준을 실시예 12에 기재된 바와 같이 제조하였다. 분석 결과는 표 2, 표 3, 표 4 및 표 5에 나타나 있다.

[0300] 실시예 13. 칼슘 알파-케토글루타레이트 모노하이드레이트 참조 표준의 합성

[0301] 소듐 바이카보네이트(552g, 6.57㏖)를 2000㎖의 물에 용해시켰다. 알파-케토글루타르산(400g, 2.73㏖)을 15℃ 내지 20℃에서 첨가하였다. 용액을 15℃ 내지 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 800㎖의 물에 용해시킨 칼슘 클로라이드의 용액(400g, 3.61㏖)에 첨가하였다. 반응물을 65℃ 내지 70℃에서 4 내지 5시간

동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 400㎖의 물로 세척하였다. 습식 슬러리를 1200㎖의 물에 채우고, 65℃ 내지 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 40℃ 내지 45℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 400㎖의 물로 세척하였다. 고체를 50℃ 내지 60℃에서 10시간 동안 건조시켜 501g(수율: 1.25 w/w)을 수득하였다.

표 2

칼슘 알파-케토글루타레이트 모노하이드레이트 참조 표준

테스트		결과
^{1}H NMR		구조와 일치: 표 3 참조
^{13}C NMR		구조와 일치: 표 4 참조
질량 분석법		m/z_{obs} = 145.0
FT-IR		구조와 일치: 표 5 참조
HPLC에 의한 순도 (%w/w)		99.22
	칼슘 옥살레이트	0.01
	칼슘 석시네이트	검출되지 않음
	임의의 알려지지 않은 개별 불순물	0.35
	총 불순물	0.78
칼슘 함량(%)		21.3
수분 함량 (%w/w)		8.55
클로라이드 및 설페이트		< 0.2

[0302]

표 3

칼슘 알파-케토글루타레이트 모노하이드레이트 참조 표준에 대한 ^{1}H-NMR 데이터

일련 번호	화학적 이동 (ppm)	상대 적분	중복도	결합 상수	할당
1	2.515	2H	t	6.4Hz	C(7) H_2
2	3085	2H	t	6.8hz	C(6) H_2

[0303]

표 4

칼슘 알파-케토글루타레이트 모노하이드레이트 참조 표준에 대한 ^{13}C-NMR 데이터

일련 번호	화학적 이동 (ppm)	탄소의 유형	할당
1	30.73	CH_2	C(6)
2.	35.61	CH2	C(7)
3	169 .53	C=O	C(4), C(8)
4	181.73	C=O	C(5)

[0304]

표 5

칼슘 알파-케토글루타레이트 모노하이드레이트 참조 표준에 대한 FT-IR 데이터

흡광도 밴드(cm^{-1})	할당
3501.4	OH
1703.9	C=O
1651.3	C=O
1562.8	C=O

[0305]

[0306] 실시예 15. AKG의 다이리튬염(Li_2-AKG)의 합성. 알파-케토글루타르산(10.0g, 0.068㏖)을 40㎖의 메탄올에 용해시켰다. 리튬 하이드록사이드(6.0g, 0.142㏖)를 용액에 첨가하였다. 용액을 50℃ 내지 55℃에서 2.0 내지 3.0시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 단리하고, 케이크를 10㎖의 메탄올로 세척하였다. 고체를 75℃ 내지 80℃에서 5 내지 6시간 동안 건조시켜 7.56g(70% 수율)을 수득하였다.

[0307] 실시예 16. AKG의 다이포타슘염(K_2-AKG)의 합성. 알파-케토글루타르산(10.0g, 0.068㏖)을 40㎖의 메탄올에 용해시키고, 주위 온도에서 투명한 용액이 될 때까지 교반하였다. 포타슘 하이드록사이드(7.54g, 0.134㏖)를 용액에 첨가하였다. 용액을 25℃ 내지 35℃에서 2.0 내지 3.0시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 단리하고, 케이크를 10㎖의 메탄올로 세척하였다. 고체를 75℃ 내지 85℃에서 5 내지 6시간 동안 건조시켜 7.8g(52% 수율)을 수득하였다.

[0308] 실시예 17. AKG의 아연염(Zn-AKG)의 합성. 알파-케토글루타르산(10.0g, 0.068㏖)을 20㎖의 물에 용해시켰다. 소듐 하이드록사이드(6.0g, 0.149㏖)를 알파-케토글루타르산 용액에 채웠다. 용액을 25℃ 내지 35℃에서 2.5 내지 3.0시간 동안 교반하였다. 아연 클로라이드 용액(12.0g, 0.088㏖, 1.32eq, 40㎖의 물에 용해시킴)을 반응물에 채웠다. 아연 클로라이드 용액을 완전히 첨가한 후, 반응물을 80℃ 내지 85℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 10㎖의 물로 세척하였다. 고체를 80℃ 내지 85℃에서 6 내지 8시간 동안 건조시켜 10.2g(73% 수율)을 수득하였다.

[0309] 본 개시내용의 바람직한 실시형태가 본 명세서에 도시되고 설명되었지만, 당업자에게 이러한 실시형태는 단지 예로서 제공된다는 것이 명백할 것이다. 수많은 변동, 변화 및 치환이 본 발명을 벗어나지 않고 당업자에게 이제 일어날 것이다. 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시할 때 이용될 수 있음이 이해되어야 한다. 이하의 청구범위는 본 개시내용의 범위를 정의하고, 이들 청구범위의 범위 내에 있는 방법 및 구조 및 그 등가물에 의해 포함되는 것으로 의도된다.