

PROCESO DE ELABORACIÓN DE ALFA-CETOGLUTARATO DE CALCIO REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio conforme a 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud provisional número de serie 62/736,320 de los Estados Unidos, presentada el 25 de septiembre de 2018, cuya descripción se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

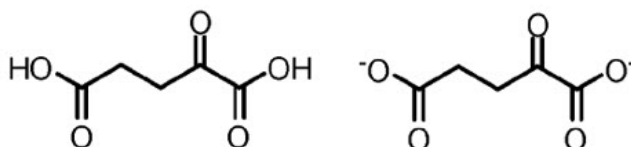
CAMPO TÉCNICO

La invención descrita en la presente se refiere a métodos y procesos para preparar sales de calcio de alfa-cetoglutarato.

ANTECEDENTES

El ácido alfa-cetoglutarico es una molécula biológica importante, que es un intermedio clave en el ciclo de Krebs, un transportador de nitrógeno y una cosustancia en la oxidación molecular. El anión del ácido alfa-cetoglutarico juega un papel clave en el metabolismo, principalmente en los organismos aeróbicos. Una sal de calcio de alfa-cetoglutarato (Ca-AKG) es una fuente importante de anión de ácido alfa-cetoglutarico.

El anión alfa-cetoglutarato (Fórmula 2, también conocido por el nombre de su ácido 2-oxopentanedioico ácido, ácido 2-cetoglutarico, ácido 2-oxoglutarico o ácido oxoglutarico representado como Fórmula 1) es un intermedio en el ciclo de Krebs de organismos eucariotas y se biosintetiza a partir de isocitrato (en el proceso del ciclo de Krebs) o Lglutamato (a través de alanina transaminasa) en dichos organismos. Tanto el alfa-cetoglutarato como su ácido correspondiente están disponibles comercialmente, ya sea mediante preparación a partir de cultivos de fermentación (por ejemplo, véase el documento US 2,776,926) o síntesis química de compuestos estrechamente relacionados.



Fórmula 1

Fórmula 2

De acuerdo con su papel en la generación de energía a través del ciclo de Krebs, el alfa-cetoglutarato es un importante regulador de la bioenergética en las células y está implicado como inhibidor de la subunidad β de la ATP sintasa y como inhibidor indirecto de la quinasa mTOR, una consecuencia de la inhibición parcial de la cadena de transporte de electrones mitocondrial.

Los métodos conocidos para la síntesis de Ca-AKG a partir de ácido alfa-cetoglutarico requieren una purificación sustancial del producto final que conduce a un mayor tiempo y costo

del proceso global. Por consiguiente, existe la necesidad de descubrir nuevos métodos para la síntesis de Ca-AMG a partir de ácido alfa-cetoglutarico con formación reducida de impurezas.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En la presente, en determinadas modalidades, se describen métodos para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde los métodos comprenden a) poner en contacto ácido alfa-cetoglutarico con una sal de metal alcalino y agua, formando así la correspondiente sal bis de alfa-cetoglutarato; y b) poner en contacto la sal bis de alfa-cetoglutarato con una sal de calcio, formando así alfa-cetoglutarato de calcio. De manera ilustrativa, la sal de metal alcalino es una sal de metal alcalino de un ácido, donde el ácido conjugado de la sal de metal alcalino tiene al menos un pKa de aproximadamente 4 a aproximadamente 12. De manera ilustrativa, la mezcla de agua y sal de metal alcalino tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 11,9.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. Si bien se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente para llevar a la práctica o analizar la invención descrita en la presente, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, prevalecerá la memoria descriptiva de la patente, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" en la presente hace referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad inaceptable, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

Como se usa en la presente, "alfa-cetoglutarato" o "AMG" comprende derivados del ácido alfa-cetoglutarico (por ejemplo, los derivados establecidos en MacKenzie, et al. (2007) Mol Cell Biol 27(9): 3282-3289)), análogos de alfa-cetoglutarato (por ejemplo, análogos de fosfonato (por ejemplo, los citados en Bunik, et al. (2005) Biochemistry 44 (31):10552-61), ésteres de alfa-cetoglutarato (por ejemplo, dimetil alfa-cetoglutarato y octil alfa-cetoglutarato), y varios análogos específicos de especies, por ejemplo, alfa-cetoglutarato humano, alfa-cetoglutarato porcino, alfa-cetoglutarato murino, alfa-cetoglutarato bovino y similares.

Alfa-cetoglutarato (AMG)

En la presente se describen los procesos para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio.

En determinados aspectos, la descripción proporciona composiciones que comprenden compuestos (por ejemplo, sales de alfa-cetoglutarato) que están disponibles para el consumo humano sin la aprobación de la FDA o generalmente reconocidos como seguros (GRAS). Dichos compuestos pueden clasificarse de esta manera porque están: a) presentes en la base de datos SCOGS de la FDA y generalmente reconocidos como seguros por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos; o b) derivan de plantas (por ejemplo, frutas, verduras, hierbas) presentes en las dietas tradicionales y, por lo tanto, son reconocidas por la comunidad científica como seguras para el consumo. En algunas modalidades, los compuestos GRAS son aquellos compuestos que están disponibles para consumo humano sin la aprobación de la FDA.

En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato se proporciona como una sal de monolitio, una sal de dilitio, una sal de monosodio, una sal de disodio, una sal de monopotasio, una sal de dipotasio o una sal mixta de litio, sodio o potasio, una sal de calcio, o una sal de zinc. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato se proporciona como una sal de calcio. En modalidades adicionales, la sal de calcio de alfa-cetoglutarato se proporciona como sal anhidra, monohidrato o dihidrato. En incluso otras modalidades, el alfa-cetoglutarato se proporciona como una sal monovalente o divalente con otros cationes descritos en el *Libro Naranja* de la FDA de EE. UU. Dichos cationes incluyen calcio, diolamina, litio, lisina, magnesio, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Procesos para preparar alfa-cetoglutarato de calcio (Ca-AMG)

En una modalidad ilustrativa de la invención, en la presente se describe un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:

- a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una sal de metal alcalino de un ácido y agua, formando así una sal bis de alfa-cetoglutarato; y
- b) poner en contacto la sal bis de alfa-cetoglutarato con una sal de calcio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de calcio;

en donde el ácido conjugado de la sal de metal alcalino tiene un pKa de aproximadamente 4 a aproximadamente 12.

En otra modalidad, en la presente se describe un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:

- a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una sal de metal alcalino de un ácido y agua para formar una solución que tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 11,9, formando así una sal bis de alfa-cetoglutarato; y

b) poner en contacto la sal bis de alfa-cetoglutarato con una sal de calcio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de calcio.

Varias modalidades ilustrativas de la invención se describen en las siguientes cláusulas enumeradas:

- 5 1. Un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:
- a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una sal de metal alcalino de un ácido, donde el ácido conjugado de la sal de metal alcalino tiene al menos un pKa de aproximadamente 4 a aproximadamente 12, formando así una sal bis de alfa-cetoglutarato; y
- 10 b) poner en contacto la sal bis de alfa-cetoglutarato con una sal de calcio, formando así alfa-cetoglutarato de calcio.
- 2 El método de la cláusula 1 en donde el conjugado del ácido tiene al menos un pKa de aproximadamente 5 a aproximadamente 12.
3. El método de la cláusula 1 en donde el conjugado del ácido tiene al menos un pKa
- 15 de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 12.
4. El método de la cláusula 1 en donde el conjugado del ácido tiene al menos un pKa de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 11,5.
5. El método de la cláusula 1 en donde el conjugado del ácido tiene al menos un pKa de aproximadamente 6 a aproximadamente 11,5.
- 20 6. El método de la cláusula 1 en donde el conjugado del ácido tiene al menos un pKa de aproximadamente 6 a aproximadamente 11.
7. Un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:
- a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una sal de metal alcalino de un
- 25 ácido y agua para formar una solución que tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 11,9, formando así una sal bis de alfa-cetoglutarato; y
- b) poner en contacto la sal bis de alfa-cetoglutarato con una sal de calcio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de calcio.
8. El método de la cláusula 7 en donde el pH está en el intervalo de aproximadamente
- 30 5,3 a aproximadamente 11,6.
9. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde el ácido alfa-cetoglutarico se mezcla con agua.
10. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la mezcla de agua y ácido alfa-cetoglutarico se prepara a partir de, o contiene de, aproximadamente 0,05 a

aproximadamente 0,5 equivalentes en peso de ácido alfa-cetoglutarico por un equivalente en peso de agua.

11. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal de metal alcalino se mezcla con agua.

5 12. El método de la cláusula 11 en donde la mezcla de agua y sal de metal alcalino tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 11,9.

13. El método de la cláusula 11 en donde la mezcla de agua y sal de metal alcalino tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,2 a aproximadamente 11,6.

10 14. El método de la cláusula 11 en donde la mezcla de agua y sal de metal alcalino tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,3 a aproximadamente 11,5.

15 15. El método de la cláusula 11 en donde la mezcla de agua y sal de metal alcalino tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,3 a aproximadamente 8,4.

16. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la mezcla de agua y sal de metal alcalino se prepara a partir de, o contiene, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,35 equivalentes en peso de sal de metal alcalino por un equivalente en peso de agua.

17. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde la sal de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en sales de litio, sodio y potasio de bicarbonato y carbonato, y combinaciones de las mismas.

20 18. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal de metal alcalino incluye bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o una mezcla de los mismos.

19. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal de metal alcalino incluye bicarbonato de sodio.

25 20. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua.

21. El método de la cláusula 20 en donde la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene de aproximadamente 0,23 a aproximadamente 0,28 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua.

30 22. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal de metal alcalino incluye carbonato de sodio.

23. El método de la cláusula 22 en donde la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua.

24. El método de la cláusula 22 en donde la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua.

5 25. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal de metal alcalino se añade al ácido alfa-cetoglutarico para formar una mezcla que tiene un pH de al menos aproximadamente 6,5, opcionalmente después de un período de tiempo predeterminado.

26. El método de la cláusula 25 en donde la sal de metal alcalino se añade al ácido alfa-cetoglutarico para formar una mezcla que tiene un pH de al menos aproximadamente 7,0, opcionalmente después de un período de tiempo predeterminado.

10 27. El método de la cláusula 25 en donde la sal de metal alcalino se añade al ácido alfa-cetoglutarico para formar una mezcla que tiene un pH de al menos aproximadamente 7,5, opcionalmente después de un período de tiempo predeterminado.

15 28. El método de la cláusula 25 en donde la sal de metal alcalino se añade al ácido alfa-cetoglutarico para formar una mezcla que tiene un pH de al menos aproximadamente 8, opcionalmente después de un período de tiempo predeterminado.

29. El método de la cláusula 25 en donde la sal de metal alcalino se añade al ácido alfa-cetoglutarico para formar una mezcla que tiene un pH de al menos aproximadamente 8,5, opcionalmente después de un período de tiempo predeterminado.

20 30. El método de la cláusula 25 en donde la sal de metal alcalino se añade al ácido alfa-cetoglutarico para formar una mezcla que tiene un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 9, opcionalmente después de un período de tiempo predeterminado.

31. El método de la cláusula 25 en donde la sal de metal alcalino se añade al ácido alfa-cetoglutarico para formar una mezcla que tiene un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,5, opcionalmente después de un período de tiempo predeterminado.

25 32. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde el ácido alfa-cetoglutarico es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 equivalentes en peso por un equivalente en peso de sal de metal alcalino.

30 33. El método de la cláusula 32 en donde el ácido alfa-cetoglutarico es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,9 equivalentes en peso por un equivalente en peso de bicarbonato de sodio.

34. El método de la cláusula 32 en donde el ácido alfa-cetoglutarico es de aproximadamente 0,74 a aproximadamente 0,88 equivalentes en peso por un equivalente en peso de bicarbonato de sodio.

35. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde el ácido alfa-

cetoglutámico es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,8 equivalentes en peso por un equivalente en peso de carbonato de sodio.

36. El método de la cláusula 35 en donde el ácido alfa-cetoglutámico es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,8 equivalentes en peso por un equivalente en peso
5 de carbonato de sodio.

37. El método de la cláusula 35 en donde el ácido alfa-cetoglutámico es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,5 equivalentes en peso por un equivalente en peso de carbonato de sodio.

38. El método de la cláusula 35 en donde el ácido alfa-cetoglutámico es de
10 aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,2 equivalentes en peso por un equivalente en peso de carbonato de sodio.

39. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde el ácido alfa-cetoglutámico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a aproximadamente 50 °C o menos.

15 40. El método de la cláusula 39 en donde el ácido alfa-cetoglutámico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a aproximadamente 40 °C o menos.

41. El método de la cláusula 39 en donde el ácido alfa-cetoglutámico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a aproximadamente 35 °C o menos.

20 42. El método de la cláusula 39 en donde el ácido alfa-cetoglutámico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a aproximadamente 30 °C o menos.

43. El método de la cláusula 39 en donde el ácido alfa-cetoglutámico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a aproximadamente 25 °C o menos.

25 44. El método de la cláusula 39 en donde el ácido alfa-cetoglutámico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C.

45. El método de la cláusula 39 en donde el ácido alfa-cetoglutámico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C.

30 46. El método de la cláusula 39 en donde el ácido alfa-cetoglutámico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C.

47. El método de la cláusula 39 en donde el ácido alfa-cetoglutámico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.

48. El método de la cláusula 39 en donde el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C.

49. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante al menos aproximadamente 30 minutos.

50. El método de la cláusula 49 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante al menos aproximadamente 1 hora.

51. El método de la cláusula 49 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante al menos aproximadamente 2 horas.

52. El método de la cláusula 49 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante al menos aproximadamente 3 horas.

53. El método de la cláusula 49 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante al menos aproximadamente 4 horas.

54. El método de la cláusula 49 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas o menos.

55. El método de la cláusula 49 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas o menos.

56. El método de la cláusula 49 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas o menos.

57. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal de calcio se selecciona del grupo que consiste en formiato de calcio, acetato de calcio y cloruro de calcio.

58. El método de la cláusula 57 en donde la sal de calcio es cloruro de calcio.

59. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal de calcio se mezcla con agua.

60. El método de la cláusula 59 en donde la mezcla de agua y sal de calcio se prepara a partir de, o contiene de, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 equivalente en peso de la sal de calcio por un equivalente en peso de agua.

61. El método de la cláusula 59 en donde la mezcla de agua y cloruro de calcio contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,6 equivalentes en peso del cloruro de calcio por un equivalente en peso de agua.

62. El método de la cláusula 59 en donde la mezcla de agua y cloruro de calcio contiene de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 equivalentes en peso del cloruro de calcio por un equivalente en peso de agua.

5 63. El método de la cláusula 59 en donde la mezcla de agua y cloruro de calcio contiene de aproximadamente 0,23 a aproximadamente 0,4 equivalentes en peso del cloruro de calcio por un equivalente en peso de agua.

64. El método de la cláusula 59 en donde la mezcla de agua y cloruro de calcio contiene de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 equivalentes en peso del cloruro de calcio por un equivalente en peso de agua.

10 65. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal de calcio es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 equivalentes en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico.

15 66. El método de la cláusula 64 en donde la sal de calcio es de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 2 equivalentes en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico.

67. El método de la cláusula 64 en donde el cloruro de calcio es de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,35 equivalentes en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico.

20 68. El método de la cláusula 64 en donde el cloruro de calcio es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico.

69. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal bis de alfa-cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio, se pone en contacto con la mezcla de agua y sal de calcio a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C.

25 70. El método de la cláusula 69 en donde la sal bis de metal alcalino de alfa-cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agita a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C.

71. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la sal bis de metal alcalino de alfa-cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agita durante al menos aproximadamente 30 min.

72. El método de la cláusula 71 en donde la sal bis de metal alcalino de alfa-cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante al menos aproximadamente 1 hora.

73. El método de la cláusula 71 en donde la sal bis de metal alcalino de alfa-

cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante al menos aproximadamente 2 horas.

74. El método de la cláusula 71 en donde la sal bis de metal alcalino de alfa-cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante al menos aproximadamente 4 horas.

75. El método de la cláusula 71 en donde la sal bis de metal alcalino de alfa-cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante al menos aproximadamente 5 horas.

76. El método de la cláusula 71 en donde la sal bis de metal alcalino de alfa-cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas.

77. El método de la cláusula 71 en donde la sal bis de metal alcalino de alfa-cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas o menos.

78. El método de la cláusula 71 en donde la sal bis de metal alcalino de alfa-cetoglutarato, tal como el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas o menos.

79. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende además secar el alfa-cetoglutarato de calcio.

80. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende además secar el alfa-cetoglutarato de calcio hasta obtener un contenido de humedad de aproximadamente 20 % a aproximadamente 5 %.

81. El método de la cláusula 80 que comprende secar el alfa-cetoglutarato de calcio hasta obtener un contenido de humedad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 5 %.

82. El método de la cláusula 80 que comprende secar el alfa-cetoglutarato de calcio hasta obtener un contenido de humedad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 8 %.

83. El método de la cláusula 80 que comprende secar el alfa-cetoglutarato de calcio hasta obtener un contenido de humedad de aproximadamente 12 % a aproximadamente 8 %.

84. El método de la cláusula 80 que comprende secar el alfa-cetoglutarato de calcio hasta obtener un contenido de humedad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 8 %.

85. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende además secar el alfa-cetoglutarato de calcio, donde el alfa-cetoglutarato de calcio seco es menos de 50 % de alfa-cetoglutarato de calcio dihidrato.

86. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende además secar

el alfa-cetoglutarato de calcio, donde el alfa-cetoglutarato de calcio seco es al menos 50 % de alfa-cetoglutarato de calcio dihidrato.

87. Un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:

5 a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutárico con una solución de bicarbonato de sodio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de disodio; y

b) poner en contacto el alfa-cetoglutarato de disodio con una solución de cloruro de calcio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de calcio;

10 en donde la solución de bicarbonato de sodio se prepara a partir de aproximadamente 0,27 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua;

en donde el ácido alfa-cetoglutárico es aproximadamente 0,74 equivalentes en peso por un equivalente en peso de bicarbonato de sodio;

15 en donde el ácido alfa-cetoglutárico se pone en contacto con la solución de bicarbonato de sodio y agua a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

en donde el ácido alfa-cetoglutárico y la solución de bicarbonato de sodio y agua se agitan durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

20 en donde la solución de cloruro de calcio se prepara a partir de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 equivalentes en peso de cloruro de calcio por un equivalente en peso de agua;

en donde el cloruro de calcio es aproximadamente 0,95 equivalentes en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutárico;

25 en donde el alfa-cetoglutarato de disodio y la solución de cloruro de calcio se agitan durante aproximadamente 4 horas entre 65 °C y 70 °C.

88. Un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:

a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutárico con una solución de carbonato de sodio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de disodio; y

30 b) poner en contacto el alfa-cetoglutarato de disodio con una solución de cloruro de calcio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de calcio;

en donde la solución de carbonato de sodio se prepara a partir de aproximadamente 0,18 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua;

en donde el ácido alfa-cetoglutárico es aproximadamente 1,14 equivalentes en peso por

un equivalente en peso de carbonato de sodio;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la solución de carbonato de sodio y agua a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

5 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la solución de carbonato de sodio y agua se agitan durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

en donde la solución de cloruro de calcio se prepara a partir de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 equivalentes en peso de cloruro de calcio por un equivalente en peso de agua;

10 en donde el cloruro de calcio es aproximadamente 0,95 equivalente en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico;

en donde el alfa-cetoglutarato de disodio y la solución de sal de calcio y agua se agitan durante aproximadamente 4 horas entre 65 °C y 70 °C.

15

Debe entenderse que todos los equivalentes en peso de componentes, reactivos disolventes y similares, descritos en la presente, son una descripción de los equivalentes molares correspondientes, cada uno de los cuales se obtiene a partir del peso molecular de dichos componentes, reactivos, disolventes y similares. Además, debe entenderse que ciertos equivalentes en peso, tales como equivalentes en peso de sales de metales alcalinos específicos en agua, pueden convertirse en los equivalentes en peso correspondientes de sales de metales alcalinos alternativos en agua teniendo en cuenta los diferentes pesos moleculares de las sales de metales alcalinos específicos y las alternativas de sales de metales alcalinos. También debe entenderse que la misma conversión entre equivalentes en peso específicos de ácido alfa-cetoglutarico a agua, o equivalentes en peso de ácido alfa-cetoglutarico a sales de metales alcalinos, o equivalentes en peso de sales de calcio a agua, o equivalentes en peso de sales de calcio a ácido alfa-cetoglutarico a alternativas, respectivamente, teniendo en cuenta los diferentes pesos moleculares en cada caso.

25

Por ejemplo, debe entenderse que todos los equivalentes en peso de las sales de metales alcalinos de los ácidos descritos en la presente también pueden representarse como equivalentes molares, tal como en una relación molar o una concentración molar. De manera ilustrativa, cuando la mezcla de agua contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,35 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua corresponde a aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,2 mmoles equivalentes de bicarbonato de sodio, o

30

ión de sodio, por ml de agua o una concentración de ión de sodio en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,2 mmolar. Debe entenderse además que se puede usar el mismo intervalo de equivalentes mmoles, o concentraciones mmolares con otras sales de metales alcalinos de ácidos o mezclas de los mismos, tales como bicarbonato de litio, carbonato de litio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio y similares descritas en la presente. Debe entenderse además que se puede usar el mismo intervalo de equivalentes mmoles, o concentración mmolar con otras sales de metales alcalinos de ácidos, tales como bicarbonato de litio, carbonato de litio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio y similares como se describen en la presente, pueden expresarse como los equivalentes en peso correspondientes.

De manera ilustrativa, los métodos descritos en la presente incluyen poner en contacto ácido alfa-cetoglutarico con una mezcla de agua de bicarbonato de potasio, donde la mezcla de agua contiene de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,2 mmoles equivalentes de bicarbonato de potasio, o ión potasio, por mL de agua o un intervalo de concentración de ión de potasio de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,2 mmolar. Expresados en equivalentes en peso, los métodos descritos en la presente incluyen poner en contacto ácido alfa-cetoglutarico con una mezcla de agua de bicarbonato de potasio, donde la mezcla de agua contiene de aproximadamente 0,12 a aproximadamente 0,42 equivalentes en peso de bicarbonato de potasio por un equivalente en peso de agua.

De manera ilustrativa, los métodos descritos en la presente incluyen poner en contacto ácido alfa-cetoglutarico con una mezcla de agua de carbonato de potasio o carbonato de sodio, donde la mezcla de agua contiene de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,2 mmoles equivalentes de iones de sodio o de potasio por mL de agua o un intervalo de concentración de ión de potasio o sodio de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,2 mmolar. Debe entenderse que el carbonato de sodio incluye dos iones de sodio y, por lo tanto, expresado en equivalentes en peso, los métodos descritos en la presente incluyen poner en contacto ácido alfa-cetoglutarico con una mezcla de agua de carbonato de sodio, donde la mezcla de agua contiene de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,22 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. También debe entenderse que el carbonato de potasio incluye dos iones de potasio y, por lo tanto, expresado en equivalentes en peso, los métodos descritos en la presente incluyen poner en contacto ácido alfa-cetoglutarico con una mezcla de agua de carbonato de potasio, donde la mezcla de agua contiene de aproximadamente 0,08 a aproximadamente 0,29 equivalentes en peso de carbonato de potasio por un equivalente en peso de agua.

Sales de metales alcalinos

En algunas modalidades, la sal de metal alcalino se selecciona de bicarbonato de litio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, la sal de metal alcalino comprende bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, la sal de metal alcalino comprende carbonato de sodio. En algunas modalidades, la sal de metal alcalino es bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, la sal de metal alcalino es carbonato de sodio.

Proporción de sales de metales alcalinos a agua

En algunas modalidades, la sal de metal alcalino y el agua se añaden como una mezcla. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de metal alcalino contiene de 0,1 a 0,35 equivalentes en peso de sal de metal alcalino por un equivalente en peso de agua.

En algunas modalidades, el bicarbonato de sodio y el agua se agregan como una mezcla. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene de 0,1 a 0,3 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene de 0,1 a 0,25 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene de 0,15 a 0,3 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene de 0,15 a 0,25 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene de 0,2 a 0,3 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene de 0,2 a 0,25 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene 0,15 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene 0,16 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene 0,17 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene 0,18 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene 0,19 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene 0,2 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y

a 0,3 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene de 0,1 a 0,25 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene de 0,15 a 0,3 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene de 0,15 a 0,25 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene de 0,2 a 0,3 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene de 0,2 a 0,25 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,15 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,16 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,17 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,18 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,19 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,2 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,21 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,22 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,23 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,24 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,25 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua.

Relación de ácido alfa-cetoglutarico a sales de metales alcalinos

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 equivalentes en peso por un equivalente en peso de sal de metal alcalino. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 0,5 a 0,9 equivalentes en peso por un equivalente en peso de sal de metal alcalino.

[illegible]

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 0,33 a 0,5 equivalentes molares por un equivalente molar de bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 0,33 a 0,45 equivalentes molares por un equivalente molar de bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 0,35 a 0,45 equivalentes molares por un equivalente molar de bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 0,36 a 0,45 equivalentes molares por un equivalente molar de bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 0,37 a 0,45 equivalentes molares por un equivalente molar de bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 0,38 a 0,45 equivalentes molares por un equivalente molar de bicarbonato de

[illegible]

modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es 0,85 equivalentes molares por un equivalente molar de carbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es 0,86 equivalentes molares por un equivalente molar de carbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es 0,87 equivalentes molares por un equivalente molar de carbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es 0,88 equivalentes molares por un equivalente molar de carbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es 0,89 equivalentes molares por un equivalente molar de carbonato de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es 0,9 equivalentes molares por un equivalente molar de carbonato de sodio.

10 Temperatura de contacto de sales de metales alcalinos y ácido alfa-cetoglutarico

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la sal de metal alcalino a una temperatura de aproximadamente 50 °C o menos, aproximadamente 40 °C o menos, aproximadamente 35 °C o menos, aproximadamente 30 °C o menos, o aproximadamente 25 °C o menos. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la sal de metal alcalino en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C.

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 10 °C a 50 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 10 °C a 40 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 10 °C a 35 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 10 °C a 30 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 10 °C a 25 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 15 °C a 50 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 15 °C a 40 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 15 °C a 30 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 20 °C a 50 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y

de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 26 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 27 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 28 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 29 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 30 °C.

Tiempo de contacto del ácido alfa-cetoglutarico con sales de metales alcalinos

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y sal de metal alcalino se agitan durante al menos 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas o al menos aproximadamente 4 horas.

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante 30 min. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante 1 hora. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante 2 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante 3 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante 4 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante 6 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante 8 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante 10 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante 12 horas.

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan durante 30 min. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan durante 1 hora. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan durante 2 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan durante 3 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan durante 4 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan durante 6 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan durante 8 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se

agitan durante 10 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan durante 12 horas.

Temperatura de agitación del ácido alfa-cetoglutarico con sales de metales alcalinos

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se agita con la sal de metal alcalino a aproximadamente 50 °C o menos, aproximadamente 40 °C o menos, aproximadamente 35 °C o menos, aproximadamente 30 °C o menos, o aproximadamente 25 °C o menos.

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan a una temperatura de 10 °C a 50 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan a una temperatura de 10 °C a 40 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 10 °C a 35 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 10 °C a 30 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 10 °C a 25 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan a una temperatura de 15 °C a 50 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan a una temperatura de 15 °C a 40 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan a una temperatura de 15 °C a 30 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 20 °C a 50 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 20 °C a 40 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 20 °C a 35 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 20 °C a 30 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 20 °C a 25 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 25 °C a 50 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 25 °C a 40 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 25 °C a 35 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de 25 °C a 30 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla

algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 20 °C a 25 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 25 °C a 50 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 25 °C a 40 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 25 °C a 35 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y carbonato de sodio a una temperatura de 25 °C a 30 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 20 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 21 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 22 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 23 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 24 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 25 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 26 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 27 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 28 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 29 °C. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan a una temperatura de 30 °C.

pH

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y sal de metal alcalino se agitan hasta que el pH de la reacción es al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 6,5, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 7,5, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 8,5, al menos aproximadamente 9, o en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 9.

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan hasta que el pH de la reacción es de 6 a 10. En algunas modalidades, un pH es de 7 a 9. En algunas modalidades, un pH es de 7 a 8. En algunas modalidades, un pH es de 7,4 ± 0,4. En algunas modalidades, el pH es 7,1. En algunas modalidades, el pH es 7,2. En algunas

modalidades, el pH es 7,3. En algunas modalidades, el pH es 7,4. En algunas modalidades, el pH es 7,5. En algunas modalidades, el pH es 7,6. En algunas modalidades, el pH es 7,7. En algunas modalidades, el pH es 7,8. En algunas modalidades, el pH es 7,9. En algunas modalidades, el pH es 8.

- 5 En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y carbonato de sodio se agitan hasta que el pH de la reacción es de 6 a 10. En algunas modalidades, un pH es de 7 a 9. En algunas modalidades, un pH es de 7 a 8. En algunas modalidades, un pH es de 7,4 $\pm$ 0,4. En algunas modalidades, el pH es 7,1. En algunas modalidades, el pH es 7,2. En algunas modalidades, el pH es 7,3. En algunas modalidades, el pH es 7,4. En algunas modalidades, el pH es 7,5. En algunas modalidades, el pH es 7,6. En algunas modalidades, el pH es 7,7. En algunas modalidades, el pH es 7,8. En algunas modalidades, el pH es 7,9. En algunas modalidades, el pH es 8.

Sales de calcio

- 15 En algunas modalidades, la sal de calcio se selecciona de sales de calcio disponibles comercialmente, que incluyen pero no se limitan al formiato de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio y similares, y mezclas de las mismas. En algunas modalidades, la sal de calcio se selecciona del grupo que consiste en acetato de calcio y cloruro de calcio. En algunas modalidades, la sal de calcio es acetato de calcio. En algunas modalidades, la sal de calcio es cloruro de calcio.

Proporción de sales de calcio a agua

- 20 En alguna modalidad, la sal de calcio y el agua se agregan como una mezcla. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,1 a 1 equivalentes en peso de la sal de calcio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,1 a 0,8 equivalentes en peso de la sal de calcio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,1 a 0,6 equivalentes en peso de la sal de calcio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,1 a 0,5 equivalentes en peso de la sal de calcio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,3 a 1 equivalentes en peso de la sal de calcio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,3 a 0,8 equivalentes en peso de la sal de calcio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,3 a 0,6 equivalentes en peso de la sal de calcio por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,3 a 0,5 equivalentes en peso de la sal de calcio por un equivalente en

[illegible]

En algunas modalidades, la sal de calcio es de 1 a 3 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es de 1 a 2 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es de 1 a 1,75 equivalentes molares por un equivalente molar de

[illegible]

modalidades, la sal de calcio es 1,31 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,32 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,33 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,34 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,35 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,36 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,37 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,38 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,39 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,4 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,41 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,42 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,43 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,44 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,45 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,5 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,6 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,7 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,8 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 1,9 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, la sal de calcio es 2 equivalentes molares por un equivalente molar de ácido alfa-cetoglutarico.

Temperatura de contacto de la sal bis de AKG con las sales de calcio

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la sal de calcio a una temperatura de aproximadamente 40 °C o más, aproximadamente 90 °C o menos, o en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C, o aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C.

En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de

calcio se agitan a una temperatura de 40 °C a 90 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 50 °C a 80 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 60 °C a 75 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 65 °C a 70 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 60 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 61 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 62 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 63 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 64 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 65 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 66 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 67 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 68 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 69 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 70 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 71 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 72 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 73 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 74 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 75 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 76 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 78 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 80 °C.

Tiempo de contacto de AKG de disodio con sal de Ca

En algunas modalidades, la sal bis de metal alcalino de ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla

de agua y sal de calcio se agitan durante al menos 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas o al menos aproximadamente 4 horas.

En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 30 min a 24 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 1 hora a 12 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 4 horas a 9 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 5 horas a 6 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 4 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 5 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 6 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 8 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 10 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 12 horas.

Etapas adicionales de filtrado, lavado y secado

En algunas modalidades, el proceso comprende además separar el alfa-cetoglutarato de calcio. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se lava con agua. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de vacío. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor. En algunas modalidades, la fuente de calor comprende una corriente de aire caliente, un horno o una lámpara IR.

Temperatura de secado

En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 30 °C a al menos 150 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 50 °C a al menos 150 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 60 °C a al menos 100 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 70 °C a al menos 90 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 80 °C a al menos 85 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 50 °C a al menos 60 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 50 °C. En algunas

modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 60 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 70 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 80 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 90 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se calienta a una temperatura de al menos 100 °C.

Tiempo de secado

En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 1 a 18 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 2 a 15 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 3 a 15 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 4 a 12 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 5 a 10 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 6 a 8 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 2 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 4 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 6 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 8 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 10 horas. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de calcio separado se expone a una fuente de calor durante 12 horas.

En otro aspecto, se describe en la presente un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende las etapas de:

a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una mezcla de agua y bicarbonato de sodio, formando así alfa-cetoglutarato de disodio; y

b) poner en contacto una mezcla de agua y sal de calcio con el alfa-cetoglutarato de disodio, formando así alfa-cetoglutarato de calcio;

en donde la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene 0,27 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico es 0,74 equivalentes en peso por un equivalente en peso de bicarbonato de sodio;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la solución de bicarbonato

de sodio y agua a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la solución de bicarbonato de sodio y agua se agitan durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

en donde la sal de calcio es cloruro de calcio;

en donde la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,2 a aproximadamente 0,5 equivalentes en peso de la sal de calcio por equivalente en peso de agua;

en donde la sal de calcio es 0,95 equivalente en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico;

en donde el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 65 °C a 70 °C; y

en donde el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 4 horas.

En otro aspecto, se describe en la presente un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende las etapas de:

a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una mezcla de agua y carbonato de sodio, formando así alfa-cetoglutarato de disodio; y

b) poner en contacto una mezcla de agua y sal de calcio con el alfa-cetoglutarato de disodio, formando así alfa-cetoglutarato de calcio;

en donde la mezcla de agua y carbonato de sodio contiene 0,18 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico es 1,14 equivalentes en peso por un equivalente en peso de carbonato de sodio;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la solución de carbonato de sodio y agua a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la solución de carbonato de sodio y agua se agitan durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

en donde la sal de calcio es cloruro de calcio;

en donde la mezcla de agua y sal de calcio contiene de 0,2 a aproximadamente 0,5 equivalentes en peso de la sal de calcio por equivalente en peso de agua;

en donde la sal de calcio es 0,95 equivalente en peso por un equivalente en peso de ácido

alfa-cetoglutarico;

en donde el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan a una temperatura de 65 °C a 70 °C; y

5 en donde el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante 4 horas.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente reducen la formación de impurezas formadas durante el proceso de elaboración de Ca-AKG usando hidróxido de sodio. En algunas modalidades, la impureza es oxalato de calcio y succinato de calcio. En algunas modalidades, la impureza es oxalato de calcio. En algunas modalidades, la impureza es succinato
10 de calcio. En algunas modalidades, la impureza es una impureza no identificada. En algunas modalidades, la impureza es una impureza desconocida.

En otro aspecto, se describe en la presente un método para preparar alfa-cetoglutarato de dilitio, donde el método comprende: poner en contacto ácido alfa-cetoglutarico y una mezcla de metanol con hidróxido de litio, formando así el alfa-cetoglutarato de dilitio.

15 En algunas modalidades, la mezcla de metanol y ácido alfa-cetoglutarico contiene de 0,25 a 0,35 equivalentes en peso del ácido alfa-cetoglutarico por un equivalente en peso de metanol. En algunas modalidades, la mezcla de metanol y ácido alfa-cetoglutarico contiene 0,32 equivalentes en peso del ácido alfa-cetoglutarico por un equivalente en peso de metanol. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 1,6 a 1,7 equivalentes en peso por un
20 equivalente en peso de hidróxido de litio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es 1,66 equivalentes en peso por un equivalente en peso de hidróxido de litio. En algunas modalidades, la mezcla de metanol y ácido alfa-cetoglutarico y el hidróxido de litio se agitan durante 2 a 3 horas. En algunas modalidades, la mezcla de metanol y ácido alfa-cetoglutarico y el hidróxido de litio se agitan a una temperatura de 50 °C a 55 °C.

25 En otro aspecto, se describe en la presente un método para preparar alfa-cetoglutarato de dipotasio, donde el método comprende: poner en contacto una mezcla de metanol y ácido alfa-cetoglutarico con hidróxido de potasio, formando así el alfa-cetoglutarato de dipotasio.

En algunas modalidades, la mezcla de metanol y ácido alfa-cetoglutarico contiene de 0,25 a 0,35 equivalentes en peso del ácido alfa-cetoglutarico por un equivalente en peso de metanol.
30 En algunas modalidades, la mezcla de metanol y ácido alfa-cetoglutarico contiene 0,32 equivalentes en peso del ácido alfa-cetoglutarico por un equivalente en peso de metanol. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 1,3 a 1,4 equivalentes en peso por un equivalente en peso de hidróxido de potasio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es 1,33 equivalentes en peso por un equivalente en peso de hidróxido de potasio. En algunas

modalidades, la mezcla de metanol y ácido alfa-cetoglutarico y el hidróxido de potasio se agitan durante 2 a 3 horas. En algunas modalidades, la mezcla de metanol y ácido alfa-cetoglutarico y el hidróxido de potasio se agitan a una temperatura de 25 °C a 35 °C.

En otro aspecto, se describe en la presente un método para elaborar alfa-cetoglutarato de zinc, donde el método comprende las etapas de:

a) poner en contacto una mezcla de agua y ácido alfa-cetoglutarico con una base, formando así alfa-cetoglutarato de disodio; y

b) poner en contacto el alfa-cetoglutarato de disodio con una mezcla de agua y sal de zinc, formando así alfa-cetoglutarato de zinc.

En algunas modalidades, la base es hidróxido de sodio. En algunas modalidades, la base es bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, la base es carbonato de sodio.

En algunas modalidades, la mezcla de agua y ácido alfa-cetoglutarico contiene de 0,45 a 0,55 equivalentes en peso del ácido alfa-cetoglutarico por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y ácido alfa-cetoglutarico contiene 0,5 equivalentes en peso del ácido alfa-cetoglutarico por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es de 1,6 a 1,7 equivalentes en peso por un equivalente en peso de hidróxido de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico es 1,67 equivalentes en peso por un equivalente en peso de hidróxido de sodio. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con el hidróxido de sodio a una temperatura de 25 °C a 35 °C.

En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y el hidróxido de sodio se agitan durante 2 a 3 horas. En algunas modalidades, el ácido alfa-cetoglutarico y el hidróxido de sodio se agitan a una temperatura de 25 °C a 35 °C. En algunas modalidades, la sal de zinc es cloruro de zinc. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de zinc contiene de 0,25 a 0,35 equivalentes en peso de la sal de zinc por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la mezcla de agua y sal de zinc contiene 0,3 equivalentes en peso de la sal de zinc por un equivalente en peso de agua. En algunas modalidades, la sal de zinc es 1,2 equivalente en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de zinc se agitan a una temperatura de 80 °C a 85 °C. En algunas modalidades, el alfa-cetoglutarato de disodio y la mezcla de agua y sal de zinc se agitan durante 4 a 5 horas.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

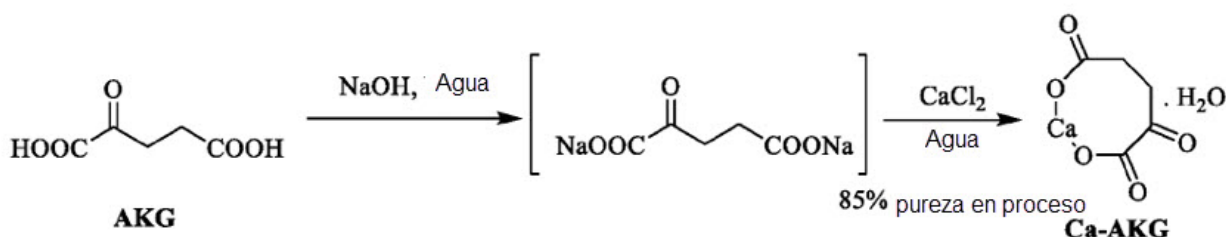
Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en la presente mediante referencia en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara de forma individual y

específica como incorporada mediante referencia.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y están destinados a ser puramente ejemplares de la descripción y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en la presente.

La conversión del ácido alfa-cetoglutarico en la sal de calcio se ha informado previamente. Sin embargo, en ese proceso, el ácido alfa-cetoglutarico se convierte primero en sal disódica de alfa-cetoglutarato utilizando hidróxido de sodio, como se muestra en el Esquema 1.



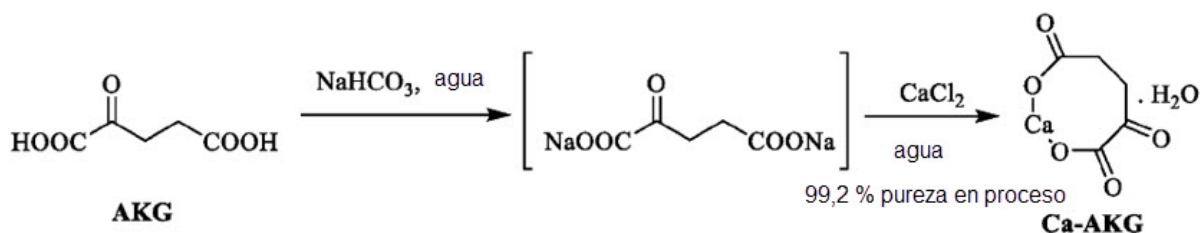
Esquema 1

Se ha descubierto en la presente que la preparación de Ca-AKG en esas condiciones conduce a la formación de impurezas. El material en proceso se puede purificar, pero solo hasta aproximadamente el 90,3-97,4 % (véanse los Ejemplos 1-7). Además, el rendimiento de conversión solo osciló entre el 55-83 % p/p.

Se ha descubierto que el tratamiento del Ca-AKG o sus hidratos con una solución de HCl al 2 % puede reducir aún más las impurezas y elevar la pureza al 99,22 %. Sin embargo, también se observa una disminución concomitante en el rendimiento.

Se ha descubierto en la presente que las impurezas se formaron durante la conversión de ácido alfa-cetoglutarico en sal disódica de alfa-cetoglutarato. Por ejemplo, la muestra de HPLC en proceso del Ejemplo 7 mostró que el Ca-AKG era aproximadamente 85 % puro.

Sorprendentemente, se encontró en la presente que el tratamiento del ácido alfa-cetoglutarico con una sal de metal alcalino no solo proporcionó la sal bis del ácido alfa-cetoglutarico, sino que, lo que es más importante, redujo en gran medida la formación de impurezas encontradas en el Ca-AKG aislado. Véase el Ejemplo 8 y el Esquema 2. La muestra de HPLC en proceso, cuando se usó una sal de metal alcalino, tal como bicarbonato de sodio, tenía una pureza de más de 99 %, lo que indicaba y mostraba una formación de impurezas insignificante. Tras el aislamiento y el secado, el Ca-AKG (Ejemplo 11) tenía una pureza de 99,3 % y la impureza desconocida más grande (SUI, por sus siglas en inglés) se midió en solo el 0,46 %.

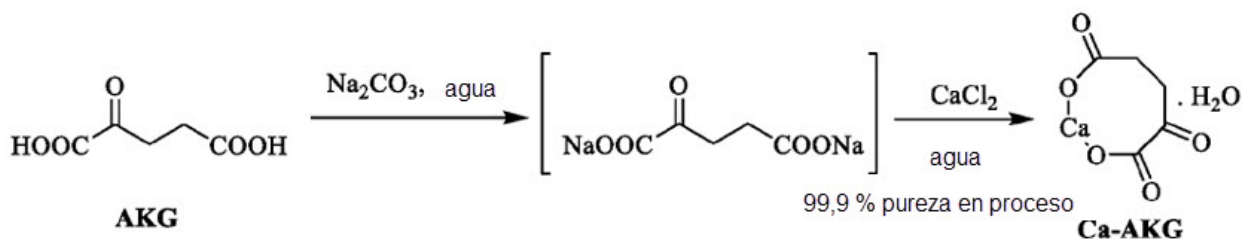


Esquema 2

Es importante destacar que se descubrió que el proceso era completamente escalable y se repitió ilustrativamente en un lote de 50 kg (Ejemplo 9). Los resultados analíticos del Ejemplo 8 y del Ejemplo 9 son similares, lo que indica que escalar la reacción no conduce a un aumento de impurezas.

Además, se encontró sorprendentemente que el rendimiento obtenido con el lote de 50 kg en realidad aumentó en comparación con el lote de 500 g (de 81,2 a 94,2 %). Los métodos y procesos descritos en la presente conducen a un aislamiento mejorado sin purificación adicional, lo que da como resultado una disminución en las operaciones de la unidad en planta, evitando así la pérdida de producto (una disminución en el rendimiento) y el costo adicional.

Se observan resultados comparables para las sales alternativas de metales alcalinos, como el carbonato de sodio. Se encontró que el tratamiento del ácido alfa-cetoglutarico con carbonato de sodio también redujo en gran medida la formación de impurezas (véase el Ejemplo 10) encontradas en el Ca-AKG aislado. Véase el Esquema 3.



Esquema 3

Ejemplo 1. Síntesis de Ca-AKG usando NaOH (escala de 250 g). Se disolvió hidróxido de sodio (150 g, 3,76 mol) en 1000 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (250,0 g, 1,71 mol) a 25-35 °C. La solución se agitó durante 2-3 horas a 25-35 °C. Se añadió cloruro de calcio (569 g, 5,13 mol, 3,0 eq) disuelto en 1000 mL de agua a la masa de reacción a 25-35 °C. La masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 500 mL de agua. El sólido se secó a 80-90 °C durante 6 horas para obtener 265 g (77 % de rendimiento).

Ejemplo 2. Síntesis de Ca-AKG usando NaOH (escala de 50 g). Se disolvió hidróxido de

sodio (30 g, 0,75 mol, 2,2 eq) en 200 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (50,0 g, 0,342 mol) a 25-35 °C. La solución se agitó durante 2-3 horas a 25-35 °C. Se añadió cloruro de calcio (113 g, 1,026 mol, 3,0 eq) disuelto en 200 mL de agua a la masa de reacción a 60-70 °C. La masa de reacción se agitó a 60-70 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 100 mL de agua. El sólido se secó a 70-80 °C durante 6-8 horas para obtener 53,8 g (78 % de rendimiento).

Ejemplo 3. Síntesis de Ca-AKG usando NaOH (escala 50 g) con adición inversa de CaCl_2 (1 equiv). Se disolvió hidróxido de sodio (30 g, 0,75 mol, 2,2 eq) en 200 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (50,0 g, 0,342 mol) a 25-35 °C. La solución se agitó durante 2-3 horas a 25-35 °C. La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (38 g, 0,342 mol, 1,0 eq) disuelta en 200 mL de agua a 25-35 °C. La masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 100 mL de agua. El sólido se secó a 70-80 °C durante 6-8 horas para obtener 37,9 g (55 % de rendimiento).

Ejemplo 4. Síntesis de Ca-AKG usando NaOH (escala 50 g) con adición inversa de CaCl_2 (2 equiv). Se disolvió hidróxido de sodio (30 g, 0,75 mol, 2,2 eq) en 200 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (50,0 g, 0,342 mol) a 25-35 °C. La solución se agitó durante 2-3 horas a 25-35 °C. La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (76 g, 0,684 mol, 2,0 eq) disuelta en 200 mL de agua a 25-35 °C. La masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 100 mL de agua. El sólido se secó a 70-80 °C durante 6-8 horas para obtener 55,89 g (81 % de rendimiento).

Ejemplo 5. Síntesis de Ca-AKG usando NaOH (escala 100 g) con adición inversa de CaCl_2 (1,3 equiv). Se disolvió hidróxido de sodio (60 g, 1,5 mol, 2,2 eq) en 200 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (100,0 g, 0,684 mol) a 25-35 °C. La solución se agitó durante 2-3 horas a 25-35 °C. La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (100 g, 0,903 mol, 1,32 eq) disuelta en 200 mL de agua a 25-35 °C. La masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 100 mL de agua. El sólido se secó a 70-80 °C durante 6-8 horas para obtener 103,5 g (75 % de rendimiento).

Ejemplo 6. Síntesis de Ca-AKG usando NaOH (escala 500 g) con adición inversa de CaCl_2 (1,3 equiv). Se disolvió hidróxido de sodio (300 g, 7,53 mol) en 1000 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (500,0 g, 3,4 mmol) a 15-20 °C. La solución se agitó durante 2-3 horas a 15-20 °C. La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (500 g, 4,5 mol, 1,32 eq) disuelta en 1000 mL de agua a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a 80-85 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 500 mL de agua. El sólido se secó a 80-85 °C durante 6-8 horas para obtener 579,5 g (84 % de rendimiento).

Ejemplo 7. Síntesis de Ca-AKG usando NaOH (escala de 100 g) con lavado con HCl. Se disolvió hidróxido de sodio (60 g, 1,50 mol) en 200 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (100,0 g, 0,684 mol) a 15-20 °C. La solución se agitó durante 2-3 horas a 15-20 °C. La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (100 g, 0,903 mol, 1,32 eq) disuelta en 200 mL de agua a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a 80-85 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 100 mL de agua. Se cargó la suspensión húmeda en una solución de HCl al 2 % (200 mL), se agitó la masa de reacción a 80-85 °C durante 1-2 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 100 mL de agua. El sólido se secó a 80-85 °C durante 6-8 horas para obtener 103,5 g (75 % de rendimiento).

Ejemplo 8. Síntesis de Ca-AKG usando NaHCO₃ (escala de 500 g). Se suspendió bicarbonato de sodio (690 g, 8,21 mol) en 3000 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (500,0 g, 3,4 mol) a 15-20 °C. La solución se agitó durante 2 horas a 15-20 °C. La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (500 g, 4,5 mol, 1,32 eq) disuelta en 1000 mL de agua a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 500 mL de agua. El sólido se secó a 80-85 °C durante 6-8 horas para obtener 558,9 g (81 % de rendimiento).

Ejemplo 9. Síntesis de Ca-AKG usando NaHCO₃ (escala de 50 kg). Se cargó ácido alfa-cetoglutarico (50 kg) en 250 L de agua a 25-35 °C. Se añadió lentamente bicarbonato de sodio (69 kg) a la masa de reacción a 25-35 °C. La masa de reacción se agitó hasta que el pH de la reacción fue (7,4 ± 0,4). La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (50 kg) en 125 L de agua a 25-35 °C. La masa de reacción se calentó a 65-70 °C durante 4 horas y luego se enfrió a 45-50 °C. El precipitado se recogió por filtración y la torta de filtración resultante se lavó con 50 L de agua. La torta se combinó con 150 L de agua y la masa de reacción se calentó a 65-70 °C durante 1 hora y luego se enfrió a 45-50 °C. El sólido se recogió por filtración y la torta de filtración se lavó con 50 L de agua. La torta se secó a 50-60 °C al vacío hasta que el contenido de humedad fue de 8,5-10,0 % para proporcionar 65 kg de ácido alfa cetoglutarico cálcico.

Ejemplo 10. Síntesis de Ca-AKG utilizando Na₂CO₃ (escala de 25 g). Se suspendió carbonato de sodio (22,0 g, 0,205 mol) en 125 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (25,0 g, 0,171 mol) a 25-30 °C. La solución se agitó durante 2 horas a 25-35 °C. La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (23,7 g, 0,213 mol) disuelta en 100 mL de agua a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 25 mL de agua. La suspensión húmeda se cargó en 100 mL de agua, la masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 1-2 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 25 mL de agua. La suspensión húmeda se cargó en una

solución de HCl al 2 % (100 mL) y la masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 1-2 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 25 mL de agua. El sólido se añadió a 100 mL de agua y la masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 1-2 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 25 mL de agua. El sólido se secó a 50-60 °C durante 5-6 horas para obtener 28,0 g (Rendimiento = 81,1 %).

Ejemplo 11. Síntesis de Ca-AKG utilizando NaHCO₃ (escala de 500 kg). Se disolvió ácido alfa-cetoglutarico (499,8 kg, 3421 mol) en 2500 L de agua a 25-35 °C. Se añadió bicarbonato de sodio (675 kg, 8035 mol) a la masa de reacción durante 2-4 horas a 25-35 °C. La solución se agitó durante 2 horas a 25-35 °C. La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (475 kg, 4280 mol) disuelto en 1500 mL de agua a 25-35 °C. La masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 4 horas. La masa de reacción se enfrió a 45-55 °C y luego se recogió el precipitado en un secador de filtro Nutsche agitado. El precipitado se agitó en 2500 L de agua durante 2 horas a 45-55 °C y luego se filtró. El sólido se lavó con 1000 L de agua. El sólido se secó a 50-60 °C para proporcionar 651,78 kg de alfa-cetoglutarato de calcio monohidrato.

Ejemplo 12. Comparación de datos de impurezas. La comparación de los datos de impurezas para los Ejemplos 7, 8, 10 y 11 se da en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1.

HPLCRRT	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 7		Ejemplo 11
	Aislado (HCl al 2 % no se utiliza lavado)	Aislado (HCl al 2 % no se utiliza lavado)	Pre lavado con HCl al 2 %	Post lavado con HCl al 2 %	Aislado (HCl al 2 % no se utiliza lavado)
	Área %	Área %	Área %	Área %	Área %
0,55	0,08	0,11	0,20	ND	ND
0,57 (oxalato de Ca)	0,40	0,06	0,13	0,05	ND
1,00 (AKG)	93,87	94,83	91,05	96,22	99,30
1,37	ND	ND	ND	ND	0,08
1,41	ND	0,10	ND	ND	ND
1,49 (succinato de Ca)	0,27	0,22	0,67	0,08	ND
1,74	2,21	2,42	2,42	1,85	0,46
1,93	ND	ND	0,32	0,29	ND
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	ND	ND	0,06	0,05	ND
3,13	ND	ND	ND	0,07	ND
3,26	ND	ND	0,07	0,05	ND
3,43	ND	ND	0,36	0,25	ND
3,47	ND	ND	ND	0,06	ND
3,55	0,07	ND	0,14	0,08	ND
3,79	ND	0,06	ND	ND	ND
4,13	0,05	ND	ND	ND	ND
4,93	ND	ND	1,83	ND	ND

- a. Solo se enumeran las impurezas superiores a $\geq 0,05$ %

Compuestos relacionados por HPLC:

- 5 Preparación del tampón: pesar y transferir aproximadamente 2,72 g de dihidrogenofosfato de potasio en 1000 mL de agua y disolver y mezclar. Agregar 2,0 mL de ácido ortofosfórico a la solución tampón y mezclar. Filtrar a través de un filtro de membrana de porosidad de 0,45 u o más fina.
- Fase móvil A: usar tampón y metanol (95:05) v/v.
- 10 Fase móvil B: usar tampón y metanol (50:50) v/v.
- Preparación de ácido clorhídrico diluido: Transferir 0,8 mL de ácido clorhídrico a un matraz aforado de 100 mL que contenga aproximadamente 50 mL de agua fría, diluir a volumen con agua y mezclar.
- Preparación de la solución en blanco: Transferir con precisión 5 mL de dil. HCl en matraz aforado de 20 mL y completar con diluyente hasta la marca.
- 15 Preparación de solución madre de succinato de Ca: Pesar con precisión y transferir aproximadamente 5,0 mg de succinato de Ca en un matraz aforado de 25 mL, agregar 10 mL de agua y sonicar y mezclar, agregar 5 mL de dil. HCl y sonicar para disolver. Completar el volumen con diluyente hasta la marca y mezclar.
- 20 Preparación de solución madre de oxalato de Ca: Pesar con precisión y transferir aproximadamente 5,0 mg de oxalato de Ca en un matraz aforado de 25 mL, agregar 10 mL de agua y sonicar y mezclar, agregar 5 mL de dil. HCl y sonicar para disolver. Completar el volumen con diluyente hasta la marca y mezclar.

Preparación de solución madre de COF: Pesar con precisión y transferir aproximadamente 5,0 mg de COF en un matraz aforado de 25 mL, agregar 10 mL de agua y sonicar y mezclar, agregar 5 mL de dil. HCl y sonicar para disolver. Completar el volumen con diluyente hasta la marca y mezclar.

- 5 Preparación de solución de idoneidad del sistema: Transferir con precisión a cada una 5 mL de soluciones madre de succinato de Ca, Oxalato de Ca y COF a un matraz aforado de 20 mL, completar con diluyente y mezclar.

- 10 Preparación de solución estándar: Transferir con precisión a cada una 2,5 mL de soluciones madre de succinato de Ca, Oxalato de Ca y COF a un matraz aforado de 20 mL, completar con diluyente y mezclar.

Preparación de solución de muestra: Pesar con precisión y transferir aproximadamente 100,0 mg de la muestra de prueba en un matraz aforado de 20 mL, agregar 10 mL de agua y sonicar y mezclar, agregar 5 mL de dil. HCl y sonicar para disolver. Completar el volumen con diluyente hasta la marca y mezclar.

- 15 Procedimiento: Inyectar la solución en blanco (duplicado) en el cromatógrafo y registrar el cromatograma. Ignorar el área de pico en blanco promedio de las impurezas conocidas (si las hubiera).

El orden de las inyecciones es el siguiente:

Secuencia de inyección	N.º de inyección
Blanco	2
Solución de idoneidad del sistema	6
Solución estándar	2
Solución de muestra	1
Estándar (horquillado)	1

- 20 Evaluación de la idoneidad del sistema: Inyectar la solución de idoneidad del sistema seis veces en el cromatógrafo y registrar el cromatograma.

Inyectar la solución estándar (duplicado), la solución de muestra en el cromatógrafo y registrar el cromatograma. Ignorar los picos en blanco del cromatograma de muestra y calcular los resultados.

- 25 Cálculo: utilizar la concentración y el área promedio estándar de COF para el cálculo de impurezas totales y desconocidas

$$\text{Resultado (\%W/W)} = \frac{R_u}{R_s} \times \frac{C_s}{C_u} \times P$$

R_u = Respuesta máxima de cada pico de impureza (conocido/desconocido individual/suma del total excepto el pico COF) de la solución de muestra.

5 R_s = Respuesta de pico de área promedio de los estándares correspondientes de la solución estándar.

C_u = Concentración de la solución de muestra.

C_s = Concentración de los estándares correspondientes en la solución estándar.

P = Estándares correspondientes de potencia

10 Ensayo por HPLC: (% p/p, como tal)

Se prepararon tampón y ácido clorhídrico diluido como se indica anteriormente.

Fase móvil: usar tampón y metanol (95:05) v/v.

Preparación de solución en blanco: tomar 1 mL de dil. HCl en matraz aforado de 10 mL y completar con diluyente hasta la marca y mezclar.

15 Preparación de solución estándar: Pesar y transferir con precisión aproximadamente 100,0 mg de estándar en un matraz aforado de 100 mL, agregar 30 mL de diluyente y sonicar y mezclar, agregar 10 mL de diluyente HCl y sonicar para disolver. Completar el volumen con diluyente hasta la marca y mezclar.

20 Preparación de solución de muestra: Pesar con precisión y transferir aproximadamente 100,0 mg de la muestra de prueba en un matraz aforado de 100 mL, agregar 30 mL de diluyente y sonicar y mezclar, agregar 10 mL de dil. HCl y sonicar para disolver. Completar el volumen con diluyente hasta la marca y mezclar.

Evaluación del blanco: Inyectar la solución en blanco en el cromatógrafo y registrar el cromatograma. No se debe observar ningún pico en el tiempo de retención del analito.

25 Evaluación de la idoneidad del sistema: Inyectar la solución estándar cinco veces en el cromatógrafo y registrar el cromatograma.

Procedimiento: Inyectar el duplicado de la solución de muestra en el cromatógrafo y registrar el cromatograma.

El orden de las inyecciones es el siguiente:

Orden	N.º de inyección
Blanco	1

Solucion estándar	5
Solución de muestra	2
Estándar horquillado	1

$$\text{Ensayo (\% p/p)} = \frac{AT}{AS} \times \frac{CS}{CT} \times P$$

AT = Área promedio de picos de COF en solución de muestra

AS = Área promedio de picos de COF en solución estándar

5 CS = Concentración de solución estándar

CT = Concentración de solución de muestra

P = Potencia del estándar COF

10 El estándar de referencia de monohidrato de alfa-cetoglutarato de calcio se preparó como se describe en el Ejemplo 12. Los resultados analíticos se presentan en la Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4 y Tabla 5.

Ejemplo 13. Síntesis del estándar de referencia de monohidrato de alfa-cetoglutarato de calcio

15 Se disolvió bicarbonato de sodio (552 g, 6,57 mol) en 2000 mL de agua. Se añadió ácido alfa-cetoglutarico (400 g, 2,73 mol) a 15-20 °C. La solución se agitó durante 2 horas a 15-20 °C. La masa de reacción se añadió a una solución de cloruro de calcio (400 g, 3,61 mol) disuelta en 800 mL de agua a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a 65-70 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 400 mL de agua. La suspensión húmeda
20 se cargó en 1200 mL de agua y se calentó a 65-70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 40-45 °C. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 400 mL de agua. El sólido se secó a 50-60 °C durante 10 horas para obtener 501 g (rendimiento: 1,25 p/p).

Tabla 2. Estándar de referencia de monohidrato de alfa-cetoglutarato de calcio

Prueba	Resultados
¹ H RMN	Consistente con la estructura: Ver Tabla 3
¹³ C NMR	Consistente con la estructura: Ver Tabla 4

Espectrometría de masas		m/z _{obs} = 145,0
FT-IR		Consistente con la estructura: Ver Tabla 5
Pureza por HPLC (% p/p)		99,22
	Oxalato de calcio	0,01
	Succinato de calcio	No detectado
	Cualquier impureza individual desconocida	0,35
	Impurezas totales	0,78
Contenido de calcio (%)		21,3
Contenido de humedad (% p/p)		8,55
Cloruros y sulfatos		< 0,2

Tabla 3. Datos ¹H-NMR para el estándar de referencia de monohidrato de alfa-cetoglutarato de calcio

Sr. N.º	Desplazamiento químico (ppm)	Relativo integral	Multiplicidad	Constante de acoplamiento	Asignación
1	2,515	2H	t	6,4Hz	C(7) H ₂
2	3085	2H	t	6,8hz	C(6) H ₂

5 Tabla 4. Datos ¹³C-NMR para el estándar de referencia de monohidrato de alfa-cetoglutarato de calcio

Sr. N.º	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de Carbono	Asignación
1	30,73	CH ₂	C(6)
2	35,61	CH ₂	C(7)
3	169 ,53	C=O	C(4), C(8)
4	181,73	C=O	C(5)

Tabla 5. Datos FT-IR para el estándar de referencia de monohidrato de alfa-cetoglutarato de calcio

Banda de absorbancia (cm ⁻¹)	Asignación
3501,4	OH
1703,9	C=O
1651,3	C=O
1562,8	C=O

5 Ejemplo 15. Síntesis de sal de dilutro de AKG (Li₂-AKG). Se disolvió ácido alfa-cetoglutarico (10,0 g, 0,068 mol) en 40 mL de metanol. Se añadió hidróxido de litio (6,0 g, 0,142 mol) a la solución. La solución se agitó durante 2,0-3,0 horas a 50-55 °C. El precipitado resultante se aisló y la torta se lavó con 10 mL de metanol. El sólido se secó a 75-80 °C durante 5-6 horas para obtener 7,56 g (70 % de rendimiento).

10 Ejemplo 16. Síntesis de sal dipotásica de AKG (K₂-AKG). Se disolvió ácido alfa-cetoglutarico (10,0 g, 0,068 mol) en 40 mL de metanol y se agitó a temperatura ambiente hasta obtener una solución transparente. Se añadió hidróxido de potasio (7,54 g, 0,134 mol) a la solución. La solución se agitó durante 2,0-3,0 horas a 25-35 °C. El precipitado resultante se aisló y la torta se lavó con 10 mL de metanol. El sólido se secó a 75-85 °C durante 5-6 horas para
15 obtener 7,8 g (52 % de rendimiento).

Ejemplo 17. Síntesis de sal de zinc de AKG (Zn-AKG). Se disolvió ácido alfa-cetoglutarico (10,0 g, 0,068 mol) en 20 mL de agua. Se cargó hidróxido de sodio (6,0 g, 0,149 mol) en una solución de ácido alfa-cetoglutarico. La solución se agitó durante 2,5-3,0 horas a 25- 35°C. Se cargó solución de cloruro de zinc (12,0 g, 0,088 mol, 1,32 eq., se disolvió en 40 ml de agua) en
20 masa de reacción. Después de la adición completa de la solución de cloruro de zinc, la masa de reacción se agitó a 80-85 °C durante 4-5 horas. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 10 mL de agua. El sólido se secó a 80-85 °C durante 6-8 horas para obtener 10,2 g (73 % de rendimiento).

Si bien se han mostrado y descrito en la presente modalidades preferidas de la presente
25 descripción, será obvio para los expertos en la técnica que tales modalidades se proporcionan a modo de ejemplo únicamente. Resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varias variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Se entenderá que, en la práctica de la descripción, se pueden emplear varias alternativas a las modalidades de la descripción que se describieron en la presente. Se pretende que las reivindicaciones siguientes

definan el alcance de la descripción y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes sean abarcados por estas.

SE REIVINDICA:

1. Un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:

a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una sal de metal alcalino de un ácido, donde el ácido conjugado de la sal de metal alcalino tiene al menos un pKa de aproximadamente 4 a aproximadamente 12, formando así una sal bis de alfa-cetoglutarato; y

b) poner en contacto la sal bis de alfa-cetoglutarato con una sal de calcio, formando así alfa-cetoglutarato de calcio.

2. Un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:

a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una sal de metal alcalino de un ácido y agua para formar una solución que tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 11,9, formando así una sal bis de alfa-cetoglutarato; y

b) poner en contacto la sal bis de alfa-cetoglutarato con una sal de calcio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de calcio.

3. El método de la reivindicación 1 en donde el ácido alfa-cetoglutarico se mezcla con agua.

4. El método de la reivindicación 3 en donde la mezcla de agua y ácido alfa-cetoglutarico se prepara a partir de, o contiene, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 equivalentes en peso de ácido alfa-cetoglutarico por un equivalente en peso de agua.

5. El método de la reivindicación 1 en donde la sal de metal alcalino se mezcla con agua.

6. El método de la reivindicación 5 en donde la mezcla de agua y sal de metal alcalino se prepara a partir de, o contiene, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,35 equivalentes en peso de sal de metal alcalino por un equivalente en peso de agua.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la sal de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en sales de litio, sodio y potasio de bicarbonato y carbonato, y combinaciones de las mismas.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal de metal alcalino es bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o una mezcla de los mismos.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal de metal alcalino es bicarbonato de sodio.

10. El método de la reivindicación 9 en donde la mezcla de agua y bicarbonato de sodio contiene de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 equivalentes en peso de

bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal de metal alcalino es carbonato de sodio.

12. El método de la reivindicación 11 en donde la mezcla de agua y carbonato de sodio
5 contiene de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal de metal alcalino se añade al ácido alfa-cetoglutarico para formar una mezcla que tiene un pH de al menos aproximadamente 6,5, opcionalmente después de un período de tiempo predeterminado.

10 14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal de metal alcalino se añade al ácido alfa-cetoglutarico para formar una mezcla que tiene un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 9, opcionalmente después de un período de tiempo predeterminado.

15 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido alfa-cetoglutarico es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 equivalentes en peso por un equivalente en peso de sal de metal alcalino.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido alfa-cetoglutarico es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,9 equivalentes en peso por un equivalente en peso de bicarbonato de sodio.

20 17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido alfa-cetoglutarico es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,8 equivalentes en peso por un equivalente en peso de carbonato de sodio.

25 18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de aproximadamente 50 °C o menos.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C.

30 20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la mezcla de agua y bicarbonato de sodio a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante al menos aproximadamente 30 minutos.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante al menos aproximadamente 1 hora.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la mezcla de agua y bicarbonato de sodio se agitan durante al menos aproximadamente 2 horas.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal de calcio se selecciona del grupo que consiste en formiato de calcio, acetato de calcio y cloruro de calcio.

25. El método de la reivindicación 24 en donde la sal de calcio es cloruro de calcio.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal de calcio se mezcla con agua.

27. El método de la reivindicación 26 en donde la mezcla de agua y sal de calcio se prepara a partir de, o contiene, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 equivalentes en peso de la sal de calcio por un equivalente en peso de agua.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal de calcio es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 equivalentes en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal bis de metal alcalino del alfa-cetoglutarato se pone en contacto con la mezcla de agua y sal de calcio a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C.

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la sal bis de metal alcalino del alfa-cetoglutarato y la mezcla de agua y sal de calcio se agitan durante al menos aproximadamente 30 min.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende además secar el alfa-cetoglutarato de calcio.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende además secar el alfa-cetoglutarato de calcio hasta obtener un contenido de humedad de aproximadamente 20 % a aproximadamente 5 %.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende además secar el alfa-cetoglutarato de calcio, donde el alfa-cetoglutarato de calcio seco es menos de 50 % de alfa-cetoglutarato de calcio dihidrato.

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende además secar el alfa-cetoglutarato de calcio, donde el alfa-cetoglutarato de calcio seco es al menos 50 % de alfa-cetoglutarato de calcio monohidrato.

35. Un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:

a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una solución de bicarbonato de sodio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de disodio; y

b) poner en contacto el alfa-cetoglutarato de disodio con una solución de cloruro de calcio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de calcio;

en donde la solución de bicarbonato de sodio se prepara a partir de aproximadamente 0,27 equivalentes en peso de bicarbonato de sodio por un equivalente en peso de agua;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico es aproximadamente 0,74 equivalentes en peso por un equivalente en peso de bicarbonato de sodio;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la solución de bicarbonato de sodio y agua a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la solución de bicarbonato de sodio y agua se agitan durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

en donde la solución de cloruro de calcio se prepara a partir de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 equivalentes en peso de cloruro de calcio por un equivalente en peso de agua;

en donde el cloruro de calcio es aproximadamente 0,95 equivalentes en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico;

en donde el alfa-cetoglutarato de disodio y la solución de cloruro de calcio se agitan durante aproximadamente 4 horas entre 65 °C y 70 °C.

36. Un método para elaborar alfa-cetoglutarato de calcio, donde el método comprende:

a) poner en contacto el ácido alfa-cetoglutarico con una solución de carbonato de sodio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de disodio; y

b) poner en contacto el alfa-cetoglutarato de disodio con una solución de cloruro de calcio y agua, formando así alfa-cetoglutarato de calcio;

en donde la solución de carbonato de sodio se prepara a partir de aproximadamente 0,18 equivalentes en peso de carbonato de sodio por un equivalente en peso de agua;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico es aproximadamente 1,14 equivalentes en peso por un equivalente en peso de carbonato de sodio;

en donde el ácido alfa-cetoglutarico se pone en contacto con la solución de carbonato de

sodio y agua a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

5 en donde el ácido alfa-cetoglutarico y la solución de carbonato de sodio y agua se agitan durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C;

en donde la solución de cloruro de calcio se prepara a partir de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 equivalentes en peso de cloruro de calcio por un equivalente en peso de agua;

10 en donde el cloruro de calcio es aproximadamente 0,95 equivalente en peso por un equivalente en peso de ácido alfa-cetoglutarico;

en donde el alfa-cetoglutarato de disodio y la solución de sal de calcio y agua se agitan durante aproximadamente 4 horas entre 65 °C y 70 °C.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

En la presente se describen métodos y procesos para preparar sales de calcio de alfa-cetoglutarato.