

ESTABILIZACIÓN DE FORMULACIONES DE ÁCIDO BETA-HIDROXIISOVALÉRICO EN CÁPSULAS DE GEL SUAVE

REFERENCIA CRUZADA A APLICACIÓN(ES) RELACIONADA(S)

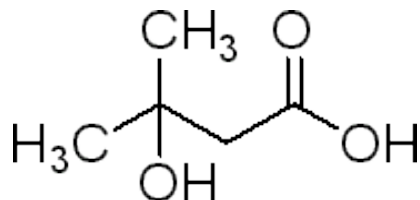
[001] Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. 62/341,464, presentada el 25 de mayo de 2016 y titulada "Estabilización de formulaciones de ácido beta-hidroxiisovalérico en cápsulas de gel blando", e incorpora la misma aquí por referencia en su totalidad.

CAMPO TECNICO

[002] La divulgación se refiere a una composición y sus métodos de producción relacionados para una cápsula de gel blando que comprende una cubierta de cápsula y una formulación líquida de HMB-FA y al menos un excipiente.

ANTECEDENTES

[003] El ácido beta-hidroxiisovalérico en su forma de ácido libre, denominado de manera intercambiable en el presente documento como "HMB-FA", también se conoce en la técnica como ácido 3-hidroxi-3-metilbutírico, ácido β -hidroxi- β -metilbutírico, 3-hidroxi-3-metilbutirato, β -hidroxi- β -metilbutirato, β -hidroxi- β -metilbutirato, ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico, y ácido β -hidroxi- β -metilbutanoico. La molécula, que se muestra a continuación, tiene una fórmula estructural de $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$:



[004] Se sabe que el HMB mejora la retención de nitrógeno y el ahorro de proteínas, mejora la masa corporal magra, mejora la función muscular y/o el rendimiento muscular, disminuye el daño muscular en el músculo sometido a estrés o daño, disminuye la respuesta inflamatoria después de que el músculo está sujeto a estrés o daño, mejora la respuesta inmunitaria del cuerpo después de estrés o daño, trata el desgaste asociado con la enfermedad (como el desgaste asociado con el cáncer, la enfermedad pulmonar crónica, la edad, la enfermedad renal crónica, la hospitalización a largo plazo o el SIDA), mejora el perfil de lípidos por ejemplo en la proporción

de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a lipoproteínas de alta densidad (HDL), y mejora el estado emocional de una persona.

[005] Actualmente, el HMB-FA se administra mediante cápsulas de gel blando, donde se incorpora a la cápsula de gel en su forma líquida pura. Sin embargo, el carácter higroscópico del HMB-FA provoca la migración de agua desde o a través de la cubierta de la cápsula durante la fabricación, el secado y el almacenamiento de las cápsulas de gel. La migración del agua da como resultado el deterioro de la cápsula de gel debido a que muchos materiales de la cubierta de la cápsula, incluyendo gelatina, carragenina, celulosa metilo-hidroxipropila, pululano o mezclas de los mismos, y plastificantes, tienen un contenido crítico de humedad en el cual la cápsula de gel blando mantiene la integridad y estabilidad. La migración del agua cambia el contenido de humedad tanto de la cubierta de la cápsula como del relleno, lo que puede provocar grietas y fallas a medida que el agua migra de la cubierta de la cápsula al relleno, o provocar reblandecimiento de la cubierta de la cápsula a medida que el agua ambiental migra a la cápsula de gel.

[006] Existe la necesidad en la técnica de una composición de relleno de cápsulas de gel que pueda superar los problemas que surgen de la alta higroscopia del HMB-FA. Se encontró sorprendente e inesperadamente que la composición descrita de relleno de cápsula de gel blando de HMB-FA y al menos un excipiente resuelve los problemas de estabilidad derivados de la alta higroscopia del HMB -FA.

BREVE RESUMEN

[007] En el presente documento se describen diversas realizaciones relacionadas con una composición y métodos de producción relacionados para una cápsula de gel blando que comprende una cubierta de cápsula y una formulación líquida del ácido beta-hidroxiisovalérico y al menos un excipiente.

[008] En ciertos aspectos, el excipiente se selecciona de sal de colina, betaína, fosfatidilcolina, alfa-glicerofosfocolina, carnitina, adenosina 5'-trifosfato, o una combinación de las mismas. En aspectos adicionales, la cubierta de la cápsula comprende al menos un material de cubierta seleccionado de carragenina, celulosa metilo-hidroxipropila, pululano, o una combinación de las mismas.

[009] En otros aspectos, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 40% en peso y aproximadamente 80% en peso de ácido beta-hidroxiisovalérico. En otros aspectos adicionales, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 60% en peso de excipiente.

[010] De acuerdo con ciertos aspectos adicionales, la formulación líquida comprende además agua. En aspectos ejemplares, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 0,1% en peso y aproximadamente 7% en peso de agua.

[011] Además, en el presente documento se describe una cápsula de gel blando que comprende una cubierta de cápsula; y una formulación líquida que comprende ácido beta-hidroxiisovalérico y betaína anhidra, en la cual la cápsula de gel blando es estable en almacenamiento. En ciertos aspectos, la cubierta de la cápsula consiste de una composición basada en plantas que se compone de al menos una de entre carragenina, celulosa metilo-hidroxipropila, pululano o una combinación de las mismas. En aspectos adicionales, la cubierta de la cápsula está sustancialmente libre de composiciones derivadas de animales. En ciertos aspectos adicionales, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 85% en peso de ácido beta-hidroxiisovalérico. En otros aspectos adicionales, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 25% en peso de betaína anhidra.

[012] Según ciertas realizaciones adicionales, el gel blando comprende además al menos un excipiente adicional seleccionado de sal de colina, fosfatidilcolina, alfa-glicerofosfocolina, carnitina, adenosina 5'-trifosfato o combinaciones de las mismas. En realizaciones ejemplares, el al menos un excipiente adicional oscila entre aproximadamente 5% en peso y aproximadamente 20% en peso.

[013] Según ciertos aspectos adicionales, la formulación líquida comprende además agua. En aspectos ejemplares, la concentración de agua está entre aproximadamente 0,1% en peso y aproximadamente 7% en peso.

[014] En el presente documento se describe adicionalmente un método para producir una cápsula de gel blando, que comprende las etapas de: proporcionar una cubierta de cápsula derivada de plantas; mezclar una formulación líquida que comprende ácido beta-hidroxiisovalérico y al menos un excipiente, en donde el ácido beta-hidroxiisovalérico y el al menos un excipiente se mezclan usando un agitador, un mezclador en línea o por mezcla de chorro; e incorporar la formulación líquida en la cubierta de la cápsula.

[015] Aunque se divulgan múltiples realizaciones, aún otras realizaciones de la divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada, que muestra y describe realizaciones ilustrativas de los aparatos, sistemas y métodos descritos. Como se comprenderá, los aparatos, sistemas y métodos descritos pueden sostener modificaciones en diversos aspectos obvios, todo ello sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción. En consecuencia, los dibujos y la descripción detallada deben considerarse como de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[016] Aunque la divulgación se ha descrito con referencia a realizaciones preferidas, los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse cambios en la forma y en los detalles sin apartarse del espíritu y alcance de la invención descrita.

[017] La terminología utilizada en la descripción de la invención en este documento tiene el propósito de describir solo realizaciones particulares y no pretende ser una limitación de la invención. Tal como se utiliza en la descripción de la invención y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" pretenden incluir las formas plurales también, a menos que el contexto claramente indique lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

[018] Los rangos se pueden expresar en este documento a partir de "aproximadamente" un valor particular, y/o de "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal rango, un aspecto adicional incluye desde un valor particular y/o al otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma un aspecto adicional. Se comprenderá además que los puntos finales de cada uno de los rangos son significativos tanto en relación con el otro punto final como independientemente del otro punto final. También se entiende que hay una serie de valores descritos aquí, y que cada valor también se describe aquí como "aproximadamente" ese valor particular además del valor en sí mismo. Por ejemplo, si se revela el valor "10", también se revela "aproximadamente 10". También se entiende que cada unidad entre dos unidades particulares también se divulga. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, también se describen 11, 12, 13 y 14.

[019] El término "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosis y por períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado.

[020] Un porcentaje en peso (% en peso) de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

[021] Como se usa en el presente documento, el término "estable al almacenamiento" significa que puede almacenarse a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C) durante largos períodos (por ejemplo, 3 meses o más) sin una degradación sustancial del HMB-FA y sin degradación sustancial de las características físicas de la cápsula.

[022] Esta divulgación se refiere a una composición y métodos de producción relacionados de una cápsula de gel blando que comprende una cubierta de cápsula y una formulación líquida de HMB-FA y al menos un excipiente, en la que la cápsula de gel blando tiene un aumento positivo en la estabilidad en almacenamiento con respecto a los productos actuales comercialmente disponibles.

[023] En ciertos aspectos, la cápsula de gel blando descrita comprende una cubierta de cápsula y una formulación líquida que comprende HMB-FA y al menos un excipiente, en la que la cápsula de gel blando es estable en almacenamiento. En ciertos aspectos, el excipiente se selecciona de entre sal de colina, betaína, fosfatidilcolina, alfa-glicerofosfocolina, carnitina, adenosina 5'-trifosfato, o una combinación de las mismas. En otros aspectos, el excipiente es la betaína. En otros aspectos, el excipiente es la L-Carnitina.

[024] Según ciertos aspectos, la cubierta de la cápsula se compone de una sustancia derivada de plantas. En realizaciones ejemplares, la sustancia derivada de plantas es un polisacárido. En aspectos adicionales, la cubierta de la cápsula es seleccionada de carragenina, celulosa metil-hidroxipropila, pululano, o una combinación de las mismas. En otros aspectos adicionales, la cubierta de la cápsula está sustancialmente libre de gelatina. En otros aspectos adicionales, la cubierta de la cápsula está sustancialmente libre de productos derivados de animales.

[025] En ciertos aspectos, la cápsula de gel blando divulgada comprende una formulación líquida que contiene entre aproximadamente 40% en peso y aproximadamente 80% en peso de HMB-FA. Bajo aún otros aspectos, el gel blando comprende entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 80% en peso de HMB-FA.

[026] En ciertas realizaciones ejemplares, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 60% en peso de excipiente. Según ciertas realizaciones alternativas, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 50% en peso de excipiente. En otras realizaciones adicionales, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 40% en peso de excipiente. En aun otras realizaciones adicionales, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 30% en peso de excipiente. En otras realizaciones adicionales, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 20% en peso de excipiente. Según ciertas realizaciones, la formulación líquida comprende aproximadamente un 18% de excipiente.

[027] Según ciertos aspectos, la formulación líquida comprende además agua. En realizaciones ejemplares, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 0,1% en peso y aproximadamente 7% en peso de agua.

[028] En ciertos aspectos, la cápsula de gel blando es estable durante al menos tres meses. En otros aspectos, la cápsula de gel blando es estable durante al menos seis meses. En otros aspectos

adicionales, la cápsula de gel blando es estable en almacenamiento durante al menos unos dos años.

[029] Además, en el presente documento se describe una cápsula de gel blando que comprende una cubierta de cápsula; y una formulación líquida que comprende ácido beta-hidroxiisovalérico y betaína anhidra, en la que la cápsula de gel blando es estable en almacenamiento. En ciertos aspectos, la cubierta de la cápsula comprende al menos una entre carragenina, celulosa metilohidroxipropila, pululano o una combinación de las mismas. En ciertos aspectos ejemplares, la cubierta de la cápsula es sustancialmente libre de composiciones derivadas de animales.

[030] De acuerdo con realizaciones ejemplares, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 85% en peso de HMB-FA y entre aproximadamente 15% en peso y aproximadamente 25% en peso de betaína anhidra. En ciertas realizaciones ejemplares, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 60% en peso de betaína anhidra. Según ciertas realizaciones alternativas, la formulación líquida comprende entre aproximadamente el 10% en peso y aproximadamente 50% en peso de betaína anhidra. En otras realizaciones adicionales, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 40% en peso de betaína anhidra. En aun otras realizaciones adicionales, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 30% en peso de betaína anhidra. En otras realizaciones adicionales, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 20% en peso de betaína anhidra. Según ciertas realizaciones, la formulación líquida comprende aproximadamente un 18% en peso de betaína anhidra.

[031] De acuerdo con realizaciones ejemplares adicionales, la cápsula comprende además al menos un excipiente adicional. En ciertos aspectos de estas realizaciones ejemplares, el al menos un excipiente adicional se selecciona de entre sal de colina, fosfatidilcolina, alfa-glicerofosfocolina, carnitina, adenosina 5'-trifosfato, o combinaciones de las mismas. En ciertos aspectos, el al menos un excipiente adicional está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5% en peso y aproximadamente el 20% en peso.

[032] De acuerdo con ciertas realizaciones adicionales, la formulación líquida contenida dentro de la cápsula de gel blando comprende además agua. En ciertos aspectos, el agua está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,1% en peso y aproximadamente 7% en peso de la formulación líquida. En ciertos aspectos, el agua es agua purificada.

[033] En realizaciones preferidas, la formulación líquida de la composición de cápsula de gel blando contiene una cantidad eficaz de HMB-FA y un excipiente para afectar positivamente la tasa de estabilidad de la vida útil y la integridad de la cubierta de la cápsula. En ciertas realizaciones, la formulación líquida comprende al menos el 40% en peso de ácido beta-hidroxiisovalérico y al menos el 20% en peso de excipiente.

[034] Según ciertas realizaciones, las cápsulas de gel blando descritas contienen una cantidad de HMB-FA eficaz para promover el crecimiento muscular cuando se administran a un sujeto. De acuerdo con realizaciones adicionales, las cápsulas de gel blando descritas contienen una cantidad de HMB-FA eficaz para aumentar la curación muscular después de sufrir daño. De acuerdo con aun otras formas de realización, las cápsulas de gel blandas descritas contienen una cantidad de HMB-FA eficaz para prevenir caquexia como la que sufren los pacientes con cáncer o VIH/SIDA. En otras realizaciones adicionales, las cápsulas de gel blando descritas contienen una cantidad de HMB-FA eficaz para prevenir la sarcopenia. De acuerdo con ciertas realizaciones, las cápsulas de gel blando descritas contienen de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg/cápsula de HMB-FA. En otras realizaciones adicionales, las cápsulas de gel blando descritas contienen aproximadamente 500 mg/cápsula de HMB-FA.

[035] En el presente documento se describe adicionalmente un método para producir una cápsula de gel blando que comprende las etapas de proporcionar una cubierta de cápsula, mezclar una formulación líquida que comprende HMB-FA y al menos un excipiente, e incorporar la formulación líquida en la cápsula.

[036] De acuerdo con ciertos aspectos, los componentes de la formulación líquida se mezclan utilizando un agitador, un mezclador en línea o mediante mezcla por chorro. En ciertos aspectos adicionales, la formulación líquida se incorpora a la cubierta de la cápsula utilizando un proceso de placa, proceso de matriz rotativa, proceso de matriz recíproca o un proceso de máquina Accogel. Según otros aspectos, la mezcla se realiza mediante un proceso por lotes. En ciertas realizaciones alternativas, la mezcla se logra por medio de un proceso continuo.

[037] En ciertas realizaciones del método descrito, la cubierta de la cápsula comprende al menos una de entre gelatina, carragenina, celulosa metilo-hidroxipropila, pululano, o una combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, la cubierta de la cápsula comprende además plastificantes, que incluyen pero no se limitan a glicerol, sorbitol, xilitol, sorbitol, o poliglicerol. Un experto en la materia apreciará que se pueden usar otros materiales en formulaciones de cubierta de cápsula.

[038] En ciertas realizaciones, el excipiente se selecciona entre sal de colina, betaína, fosfatidilcolina, alfa-glicerofosfocolina, carnitina, adenosina 5'-trifosfato, o una combinación de las mismas. En realizaciones adicionales, el al menos un excipiente es betaína anhidra. En ciertas realizaciones ejemplares, están presentes uno o más adicionales excipientes y se seleccionan de entre sal de colina, fosfatidilcolina, alfa-glicerofosfocolina, carnitina, adenosina 5'-trifosfato, o una combinación de las mismas.

[039] En varias realizaciones, la formulación líquida puede ser mezclada usando un agitador, mezcla por chorro, o mezclador en línea, incluyendo, pero no limitada a, una mezcla de cizallamiento de alta velocidad. La mezcla se puede completar en un proceso por lotes o

continuo. En realizaciones adicionales, la formulación líquida se puede incorporar en cápsulas de gelatina blanda utilizando un proceso de placa, proceso de troquel rotativo, proceso de troquel recíproco, proceso de máquina Accogel, o cualquier otro proceso similar.

[040] Las diversas realizaciones descritas anteriormente produjeron un aumento positivo inesperado y sorprendente en la estabilidad en almacenamiento de la cápsula de gel blanda. Por lo tanto, la invención descrita aborda una necesidad en la técnica de cápsulas de gel blandas estables en almacenamiento para entrega de HMB-FA.

[041] Los anteriores y otros aspectos de la presente invención se describirán ahora con más detalle con respecto a otras realizaciones descritas en este documento. Debe apreciarse que la invención puede realizarse de diferentes formas y no debe considerarse limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento. Más bien, estas realizaciones se proporcionan para que esta descripción sea exhaustiva y completa, y transmita completamente el alcance de la invención a los expertos en la técnica.

EJEMPLOS

[042] Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados en el presente documento se elaboran y evalúan, y se pretende que sean puramente ejemplares de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y seguir obteniendo un resultado similar o igual sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

[043] Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (p. ej., cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o está a temperatura ambiente, y la presión está en o cerca de la atmosférica.

EJEMPLO 1

[044] *Procedimiento de mezcla o combinación para la formulación de relleno.* Las formulaciones como se describen en la Tabla 1 se mezclaron con ácido beta-hidroxiisovalérico líquido utilizando un mezclador de alto cizallamiento. El porcentaje en peso en la Tabla 1 se refiere a la cantidad residual en ácido beta-hidroxiisovalérico líquido. Por ejemplo, cuando se usó betaína anhidra en una concentración de 20% en peso, se usó ácido beta-hidroxiisovalérico en una concentración de 80% en peso.

Tabla 1. Formulaciones ejemplares

<u>Excipiente</u>	<u>Porcentaje de peso [%]</u>
Betaína Anhidra	20
Betaína Anhidra	25
Cloruro de colina	43
L-Carnitina	47
L-Carnitina	25
alfa-glicerofosfocolina	25
alfa-glicerofosfocolina	20
alfa-glicerofosfocolina	58
Betaína Anhidra + Cloruro de Colina	10 + 10
Betaína Anhidra + L-Carnitina	10 + 10
Fosfatidilcolina	25
Adenosina 5'-trifosfato	34

[045] *Resultados:* El contenido residual de humedad del HMB-FA más las formulaciones de excipientes nunca superó el 5%.

EJEMPLO 2

[046] Los ensayos de encapsulación se realizaron utilizando cubiertas de cápsulas basadas en polisacáridos en combinación con las diferentes formulaciones de relleno del Ejemplo 1. Se utilizaron cubiertas de cápsulas libre de gelatina disponibles comercialmente. Las cápsulas de gel blando sin gelatina se produjeron utilizando un proceso de encapsulación de matriz rotativa disponible en el mercado.

EJEMPLO 3

[047] *Prueba de estabilidad de vida útil:* Después de incorporar las cápsulas de gel blando del Ejemplo 2 con las formulaciones líquidas del Ejemplo 1, se realizaron pruebas de estabilidad en almacenamiento. Las condiciones de prueba para tales pruebas de estabilidad física fueron a temperatura ambiente en un recipiente abierto. Se observaron cápsulas de gelatina blanda periódicamente para efectos tales como: suavidad, pegajosidad, hinchazón, fragilidad, rotura, y fugas. La integridad de todas las cápsulas blandas fabricadas se estudió durante 90 días. Los resultados, tomados en conjunto, mostraron que la estabilidad de la vida útil fue superior para las cápsulas de gel preparadas con cápsulas basadas en polisacáridos en comparación con las preparadas con cápsulas basadas en gelatina disponibles en el mercado.

EJEMPLO 4

Para probar la capacidad de los geles blandos de base vegetal (polisacáridos) para mantener la estabilidad en almacenamiento a largo plazo, se realizaron pruebas de estabilidad acelerada. Como se muestra en la Tabla 2 a continuación, los geles de polisacárido a base de plantas mantuvieron un alto grado de estabilidad en la prueba de estabilidad acelerada.

Tabla 2. Prueba de estabilidad acelerada

Intervalo de tiempo	Cambio de apariencia	Nivel de adherencia (entre cápsulas)	Fuga
1 mes	Ningún cambio obvio	Muy leve	Ninguna
2 meses	Ningún cambio obvio	Leve	Ninguna
3 meses	Ningún cambio obvio	Perceptible	Ninguna

EJEMPLO 5

[048] *Prueba de estabilidad acelerada:* Para evaluar cómo la calidad y la pureza de la composición divulgada en la presente variaría con el tiempo bajo la influencia de los factores ambientales de temperatura y humedad, se realizaron pruebas de estabilidad acelerada. Las pruebas se llevaron a cabo de acuerdo con las pautas proporcionadas en la publicación *Pruebas de estabilidad de nuevos medicamentos y sustancias*, emitida por ICH, y la *Guía de pruebas de estabilidad de suplementos dietéticos de NSF. Grupo de trabajo de pruebas de estabilidad de NSF, Guía de pruebas de estabilidad de suplementos dietéticos, enero de 2011*. Brevemente, las muestras se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en este documento y tenían un contenido de HMB-FA de entre aproximadamente 475-525 mg/cápsula. La composición de la cápsula de gel era HMB-FA 75% en peso; betaína anhidra 18% en peso y agua purificada 7% en peso. Las muestras fueron reenvasadas en botellas de HDPE (polietileno de alta densidad) (tamaño: 1 80ct, 300 rnl) y luego se sellaron con papel de aluminio. Las muestras se expusieron a alta temperatura y alta humedad ($40 \pm 2^\circ\text{C}$; $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$) y se evaluaron a 1, 2 y 3 meses. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Contenidos de HMB-FA después de pruebas de estabilidad acelerada

	Dosis de entrada	Intervalo de tiempo (meses)			
		0	1	2	3
HMB FA (mg/cápsula)	510	519	494.4	484.8	491.8

[049] Los resultados anteriores indican que el HMB FA es sustancialmente estable, incluso en ambientes de alto calor y alta humedad, por períodos que superan los tres meses. Como se indica en la Tabla 4, las características físicas de los geles blandos después del ensayo de estabilidad acelerada mostraron altos niveles de estabilidad después de tres meses de condiciones de alto calor y alta humedad. Extrapolando de las pruebas de estabilidad acelerada, estos resultados indican que las composiciones de gel blando de la presente divulgación son estables en almacenamiento hasta 2 años cuando se almacenan a condiciones de temperatura ambiente.

Tabla 4. Características físicas Contenido Siguiendo Accelerated EST T Estabilidad

	Prueba 1 (40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH)			Prueba 2 (37°C ± 2°C/7 5% RH ± 5% RH)		
	1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Cambio en apariencia	No	No	No	No	No	No
Nivel de adherencia	Muy leve	Muy leve	Perceptible	Muy leve	Muy leve	Leve
Fuga	No	No	No	No	No	No

[050] Las siguientes referencias, en la medida en que proporcionan ejemplos de procedimiento u otros detalles complementarios a los que se exponen en el presente documento, se incorporan específicamente en este documento como referencia. Solicitud bajo el Tratado de Cooperación de Patentes N° de serie PCT/CN2013/088762 presentada el 6 de diciembre de 2013, y Solicitud china N° CN 201310127262 presentada el 12 de abril de 2013, que se refieren a nuevos métodos para la purificación de β -hidroxil- β -metilbutirato.