

**ESTABILIDAD DE LA VITAMINA D EN b-HIDROXI- B-
METILBUTIRATO(HMB)**

Antecedentes de la invención

5

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 62/689,305 presentada el 25 de junio de 2018 y en la presente se incorpora la solicitud provisional por referencia.

10

Campo

La presente invención se refiere a una composición que comprende B-hidroxi-B-metilbutirato (HMB) y vitamina D. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que contienen HMB y vitamina D y métodos de estabilización de vitamina D cuando la vitamina D se combina con composiciones ácidas.

20

Antecedentes

La vitamina D se ha asociado clásicamente con el metabolismo del calcio y el fósforo y la fuerza ósea. Hasta hace poco, se ha definido un nivel adecuado de vitamina D utilizando el raquitismo de la enfermedad por deficiencia de vitamina D. En los últimos años se ha encontrado que la vitamina D tiene efectos más extendidos sobre el metabolismo que no sea sobre el calcio y la estructura ósea. El bajo nivel de vitamina D se ha asociado con lo siguiente: osteoporosis, caídas, diabetes tipo I, cáncer, enfermedad autoinmune, hipertensión, enfermedad periodontal, esclerosis múltiple, susceptibilidad/mala respuesta a la infección¹.

La deficiencia de vitamina D es un problema en todo el mundo, ya que la exposición al sol ha disminuido y el uso de protector solar ha aumentado, el problema solo se ha exacerbado. La dieta y la salud también pueden ser factores atenuantes en los niveles de vitamina D. Los sujetos con síndromes de malabsorción de grasa, enfermedades crónicas, con ciertos medicamentos u obesidad tienen un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D². El tono de la piel también puede tener un efecto, ya que cuanto más oscuro es el tono de la piel, más tiempo requerido para producir la misma cantidad de vitamina D. Por lo tanto, la suplementación es la mejor manera de aumentar la vitamina D y disminuir la deficiencia². El coledalciferol (vitamina D₃) puede ser sintetizado por los seres humanos a través de la irradiación de 7-deshidrocolesterol en la piel o extraído de la lanolina.

Muy pocos alimentos naturales contienen vitamina D, pero la carne de los pescados grasos y los aceites de hígado de pescado son las mejores fuentes. Pequeñas cantidades de vitamina D se encuentran en el hígado de res, los productos lácteos y cada yema. Algunos hongos proporcionan vitamina D₂, pero las cantidades son variables. Debido a que la vitamina D solo está contenida en pocos alimentos y, a menudo, en pequeñas cantidades, es necesaria la fortificación de los alimentos o la suplementación a través de suplementos dietéticos. Desde el 1930, los fabricantes de alimentos y bebidas comenzaron a fortificar alimentos como, leche, pan, perros calientes, refrescos e incluso cerveza. La vitamina D también está disponible en suplementos dietéticos.

La vitamina D₃ es una molécula de esteroide grande e

hidrofóbica con poca solubilidad en agua que se degrada fácilmente por la luz y el oxígeno. La estabilidad de la vitamina D es excelente en ausencia de agua, luz, acidez y a bajas temperaturas³. El 5,6-trans-isómero y el isotaquisterol pueden formarse cuando se exponen al ácido y a la luz⁴. La vitamina es menos susceptible a la oxidación que la vitamina A, pero la oxidación de la vitamina D puede ser la vía predominante para la descomposición en el sistema de doble enlace conjugado en la posición 5,6 y 7,8 de la estructura secosteroide³. La vitamina D es bastante estable en los procesos utilizados para la producción de leche líquida o en la producción de leche en polvo sin grasa⁴. No se observaron pérdidas significativas con vapor inyectado a 95°C⁵. Más recientemente, se ha encontrado que la vitamina D es estable en el jugo de naranja que tiene un pH de aproximadamente 4⁶. La biodisponibilidad estaba igualmente disponible que cuando se consumía en forma de cápsulas. Sin embargo, la estabilidad a largo plazo de la vitamina D3 en el pH de 4 y más bajo no se había determinado.

20

HMB

El alfa-ketoisocaproato (KIC) es el primer metabolito principal y activo de la leucina. Un producto menor del metabolismo KIC es P-hidroxi-P-metilbutirato (HMB). Se ha encontrado que HMB es útil en el contexto de una variedad de aplicaciones. Específicamente, en la patente estadounidense No. 5.360.613 (Nissen), el HMB se describe como útil para reducir los niveles sanguíneos de colesterol total y colesterol lipoproteína de baja densidad. En la Patente estadounidense N° 5,348,979 (Nissen et al.), HMB se describe como útil para promover la retención de nitrógeno en humanos.

La patente estadounidense No. 5.028.440 (Nissen) analiza la utilidad del HMB para aumentar el desarrollo de tejido magro en animales. También, en la patente estadounidense No. 4.992.470 (Nissen), HMB se describe como eficaz en aumentar la respuesta inmune de mamíferos. La patente estadounidense No. 6.031.000 (Nissen et al.) describe el uso de HMB y al menos un aminoácido para tratar el desgaste asociado a enfermedades.

El uso de HMB para suprimir la proteólisis se origina en las observaciones de que la leucina tiene características ahorradoras de proteínas. El aminoácido esencial leucina puede ser utilizado para la síntesis de proteínas o transaminado a la α -cetoácido (α -cetoisocaproato, KIC). En una vía, KIC se puede oxidar a HMB y esto representa aproximadamente el 5% de la oxidación de leucina. HMB es superior a la leucina en la mejora de la masa muscular y la fuerza. Los efectos óptimos de HMB se pueden alcanzar en 3,0 gramos por día cuando está dado como sal del calcio de HMB, o 0.038g/kg del peso corporal por día, mientras que los de la leucina requieren sobre 30,0 gramos por día.

Una vez producido o ingerido, HMB parece tener dos destinos. El primer destino es la excreción simple en la orina. Después de que se alimenta HMB, las concentraciones de orina aumentan, dando por resultado una pérdida aproximada 20-50% de HMB a la orina. Otro destino se relaciona con la activación de HMB a HMB-CoA. Una vez convertido a HMB-CoA, puede ocurrir un metabolismo adicional, ya sea deshidratación de HMB-CoA a MC-CoA, o una conversión directa de HMB-CoA a HMG-CoA, que proporciona sustratos para síntesis intracelular del colesterol. Varios estudios han demostrado que el HMB se

incorpora a la vía sintética del colesterol y podría ser una fuente de nuevas membranas celulares que se utilizan para la regeneración de las membranas celulares dañadas. Los estudios en humanos han demostrado que el daño muscular después del 5 ejercicio intenso, medido por CPK plasmático elevado (creatina fosfoquinasa), se reduce con la suplementación de HMB dentro de las primeras 48 horas. El efecto protector de HMB dura hasta tres semanas con uso diario continuo. Numerosos estudios han demostrado que una dosis efectiva de HMB es de 3.0 gramos por 10 día como CaHMB (calcio HMB) ($\sim 38 \text{ mg kg de peso corporal}^{-1} \text{ día}^{-1}$). HMB se ha probado para la seguridad, no mostrando ningún efecto secundario en adultos jóvenes o viejos sanos. HMB en combinación con L-arginina y L-glutamina también ha demostrado ser seguro cuando se suplementa a pacientes con SIDA y cáncer.

15

El ácido libre de HMB ("HMBFA"), una forma de la entrega de HMB, se ha desarrollado. Se ha demostrado que esta forma de administración se absorbe más rápido y tiene mayor aclaramiento tisular que CaHMB.

20

Esta forma de entrega se describe en la publicación de patente de EE. UU. Número de serie 20120053240, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

25 HMB ha demostrado ser eficaz para aumentar la masa muscular, aumentar la fuerza y mejorar la función muscular. Estos efectos son más significativos cuando los niveles de vitamina D en la sangre son suficientes, que se ha definido aún más para ser alrededor de al menos 25 ng / ml o superior.

30

Por lo tanto, es deseable combinar HMB con vitamina D para maximizar los efectos de HMB sobre la masa muscular, la fuerza

y la función. Sin embargo, se ha encontrado que la vitamina D y la vitamina D3 en particular no son estables cuando se combinan con composiciones ácidas, incluido el HMB en forma de ácido libre (HMBFA). Los niveles de vitamina D en las
5 composiciones comprenden únicamente HMBFA y la vitamina D se degradan significativamente con el tiempo. Como HMBFA puede ser una forma de entrega más efectiva de HMB en términos de efecto sobre el músculo, es deseable combinar HMBFA con vitamina D para maximizar la eficacia de HMB. Por lo tanto,
10 existe la necesidad de desarrollar una formulación estable que contenga HMBFA y vitamina D. Con ese fin, se ha descubierto que la vitamina D se estabiliza contra la degradación en formulaciones ácidas, incluidas las formulaciones que contienen HMB con la inclusión de al menos
15 un excipiente de estabilización.

Resumen de la Invención

Uno de los objetos de la presente invención es
20 proporcionar una composición que contenga HMBFA y vitamina D que sea estable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición que contiene HMBFA y vitamina D, en donde la
25 vitamina D no disminuye significativamente con el tiempo.

Estos y otros objetos de la presente invención se harán evidentes para los expertos en la materia en referencia a la siguiente especificación, dibujos, y reivindicaciones.

30

La presente invención pretende superar las dificultades encontradas hasta ahora. Para ello, se proporciona una

composición que comprende HMBFA y vitamina D.

Breve Descripción de los Dibujos

5 La Figura 1 muestra la estabilidad de la vitamina D en la Fórmula 7.

 La Figura 2 muestra la estabilidad de la vitamina D en la Fórmula 10.

10

 La Figura 3 muestra la estabilidad de la vitamina D en la Fórmula 11.

Descripción Detallada de la Invención

15

 En la presente memoria se divulga formulaciones para mejorar la estabilidad de la vitamina D cuando la vitamina D se combina con HMB. Se ha descubierto que la inclusión de componentes adicionales que actúan como excipiente
20 estabilizador en formulaciones de HMB y vitamina D mejora la estabilidad de la vitamina D. Ejemplos representativos de los excipientes estabilizadores incluyen pero no se limitan a EDTA, hidroxitolueno butilado (BHT), carnitina, extracto de romero, ácido carnosólico y / o ácido sórbico. La inclusión
25 de al menos uno de estos aditivos en formulaciones que contienen HMB y vitamina D da como resultado una pérdida mínima de vitamina D en la formulación a lo largo del tiempo. La adición de un aditivo a una formulación que contiene vitamina D combinada con componentes ácidos (como HMB FA),
30 estabiliza la vitamina D contra la degradación con el tiempo.

 La vitamina D está destinada a incluir vitaminas D2, D3

y D4 y análogos relacionados.

Los excipientes estabilizadores que están englobados por esta invención incluyen EDTA o antioxidantes incluyendo BHT, 5 BHA, palmitato de ascorbilo, galato de propilo, vitamina E, ácido ascórbico, cisteína, metionina, monotiogilcerol, tiosulfato de sodio, o sulfitos.

Se ha encontrado que la vitamina D se degrada 10 significativamente con el tiempo cuando la vitamina D se incluye en las formulaciones ácidas. Como es deseable combinar vitamina D con HMBFA en formulaciones ácidas de bajo pH, existe la necesidad de formulaciones estables de HMB y vitamina D. Se descubrió inesperadamente que incluyendo un 15 excipiente estabilizador, como EDTA, BHT, carnitina, extracto de romero, ácido carnosólico y / o ácido sórbico da como resultado una formulación en la que la vitamina D se estabiliza contra la degradación.

20 En la mayoría de los casos, el HMB utilizado en estudios clínicos y comercializado como una ayuda ergogénica ha sido en forma de sal de calcio. Los avances recientes han permitido que el HMB sea manufacturado en una forma ácida libre para los usos humanos y animales del uso, y preferiblemente como 25 complemento nutricional o incorporado a alimentos. Se ha desarrollado HMB en forma de ácido libre (HMBFA), que se ha demostrado que se absorbe más rápidamente que CaHMB, lo que resulta en niveles máximos de HMB séricos más rápidos y más altos y un aclaramiento sérico mejorado en los tejidos. El pH 30 de HMBFA es <3.

Por lo tanto, el ácido libre de HMB puede ser un método

más eficaz de administrar HMB que la forma de sal de calcio, particularmente cuando se administra directamente antes del ejercicio intenso. Uno de habilidad ordinaria en la técnica, sin embargo, reconocerá que esta invención actual abarca HMB
5 en cualquier forma.

HMB en cualquier forma se puede incorporar en la forma de la entrega y/o de la administración de una manera para dar lugar a una gama típica de la dosificación de cerca de 0,5
10 gramos HMB a cerca de 30 gramos HMB.

Cualquier dosis adecuada de HMB se puede utilizar en el contexto de la presente invención. Los métodos para calcular las dosis adecuadas son bien conocidos en la técnica.

15

Cuando la composición se administra por vía oral en forma comestible, la composición es preferiblemente en forma de un suplemento dietético, producto alimenticio o medio farmacéutico, más preferiblemente en forma de un suplemento
20 dietético o producto alimenticio. Cualquier suplemento dietético o producto alimenticio adecuado que comprenda la composición puede ser utilizado en el contexto de la presente invención. Uno de habilidad ordinaria en la técnica entenderá que la composición, independientemente de la forma (como un
25 suplemento dietético, producto alimenticio o un medio farmacéutico), puede incluir aminoácidos, vitaminas, proteínas, péptidos, carbohidratos, grasas, azúcares, minerales y / o oligoelementos.

30 Con el fin de preparar la composición como un suplemento dietético o alimenticio, la composición será normalmente combinados o mezclados de tal manera que la composición es

sustancialmente distribuida uniformemente en el suplemento dietético o producto alimenticio. Alternativamente, la composición se puede disolver en un líquido, como agua.

5 La composición del suplemento dietético puede ser un polvo, gel, líquido o pueden ser tabulados o encapsulado, por ejemplo, en una cápsula de formulación. Los ejemplos siguientes examinaron la estabilidad de la vitamina D cuando está combinada con HMB en una forma de entrega del softgel o
10 de la cápsula. La invención no se limita a ninguna forma de entrega en particular, y puede incluir combinaciones de HMB y Vitamina D en formulaciones líquidas, geles y productos alimenticios.

15 Aunque cualquier medio farmacéutico adecuado que comprenda la composición se puede utilizar dentro del contexto de la presente invención, preferentemente, la composición se combina con un transportador farmacéutico adecuado, tal como dextrosa o sacarosa.

20

Además, la composición del medio farmacéutico se puede administrar por vía intravenosa de cualquier manera adecuada. Para la administración a través de infusión intravenosa, la composición es preferiblemente en una forma no tóxica soluble
25 en agua. La administración intravenosa es particularmente adecuada para pacientes hospitalizados que se someten a terapia intravenosa (IV). Por ejemplo, la composición se puede disolver en una solución intravenosa (por ejemplo, una solución salina o de glucosa) que se administra al paciente. Además, la
30 composición se puede agregar a soluciones nutricionales IV, que pueden incluir aminoácidos, glucosa, péptidos, proteínas y / o lípidos. Las cantidades de la composición a administrar

por vía intravenosa pueden ser similares a los niveles utilizados en la administración oral. La perfusión intravenosa puede ser más controlada y precisa que la administración oral.

5 Los métodos de cálculo de la frecuencia por la que se administra la composición son bien conocidos en la técnica y cualquier frecuencia de administración adecuada puede utilizarse en el contexto de la presente invención (por ejemplo, una dosis de 6 g por día o dos dosis de 3 g por día)
10 y durante cualquier período de tiempo adecuado (por ejemplo, se puede administrar una sola dosis durante un período de cinco minutos o durante un período de una hora, o, alternativamente, se pueden administrar múltiples dosis durante un período de tiempo prolongado). La composición se puede administrar durante
15 un período prolongado de tiempo, como semanas, meses o años.

Cualquier dosis adecuada de HMB y vitamina D se puede utilizar en el contexto de la presente invención. Los métodos para calcular las dosis adecuadas son bien conocidos en la
20 técnica.

El término administración o administración incluye proporcionar una composición a un mamífero, consumiendo la composición y combinaciones de los mismos.

25

Ejemplo Experimental

Los siguientes ejemplos ilustrarán la invención con más detalle. Se entenderá fácilmente que la composición de la presente invención, como generalmente se describe e ilustra
30 en los ejemplos de la presente memoria, podría sintetizarse en una variedad de formulaciones y formas de dosificación.

Por lo tanto, la siguiente descripción más detallada de las realizaciones actualmente preferidas de los métodos, formulaciones y composiciones de la presente invención no pretende limitar el alcance de la invención, tal como se reivindica, sino que es meramente representativa de las realizaciones actualmente preferidas de la invención.

El objetivo del siguiente experimento fue probar la estabilidad de la vitamina D3 en HMBFA en diferentes fórmulas. Una pérdida de vitamina D3 menos del 10% se consideró aceptable **Métodos:** Se probaron once fórmulas diferentes de HMBFA / Vitamina D3. Estas fórmulas fueron probadas para la estabilidad de la vitamina D3 con el tiempo. Las fórmulas fueron las siguientes:

15

1. HMBFA + Vitamin D3 (100 HP, BASF, Dinamarca)
2. Vitamina D3 (100 HP, BASF, Dinamarca) en HMB FA más Cloruro de Colina (Acros Organics)
3. Vitamina D₃(100 HP, BASF, Dinamarca) en HMB FA más Betaína (Sigma-Aldrich)
4. HMBFA tamponado + Vitamina D₃ (100 HP, BASF, Dinamarca)
5. HMBFA tamponado + Vitamina D3 protegida BASF (100GFP/HP, BASF, Dinamarca)
6. HMBFA + NovaSol D®, Vitamina D3 protegida (AquaNova®, Alemania)
7. Ácido libre de HMB tamponado + Vitamina D3 protegida NovaSol D® (AquaNova, Alemania) estabilizada con EDTA disódico de 60 ppm (Agente quelante NA Versene™, Dow Chemical, Midland, M1),
8. HMBFA + NovaSol D ® Vitamina D3 (AquaNova, Alemania) estabilizada con EDTA disódico de 60 ppm (Versene™ NA Chelating Agent, Dow Chemical, Midland, MI)

30

9. HMBFA tamponado + Vitamina D3 (Sigma-Aldrich)
estabilizado con EDTA disódico de 60 ppm (Versene™ NA
Chelating Agent, Dow Chemical, Midland, MI)
10. **HMBFA tamponado + NovaSol D® Vitamina D3 (AquaNova,**
5 **Alemania) + L-carnitina estabilizada con BHT**
(hidroxitolueno butilado, Sigma-Aldrich)
11. HMBFA tamponado + NovaSol D ® Vitamina D3 (AquaNova,
Alemania) + L-carnitina estabilizada con NovaSol
Rosemary®, NovaSol DS/4® y BHT (hidroxitolueno butilado,
10 Sigma-Aldrich)

La vitamina D3 se midió mediante HPLC mediante ensayos
Heartland.

- 15 **Resultados:** De las 11 fórmulas probadas, la fórmula 7 que
contiene HMBFA tamponado más Vitamina D3 protegida NovaSol
D estabilizada con EDTA disódico 60 ppm (Versene™ NA), la
fórmula 10 que contiene HMBFA más Vitamina D3 protegida
NovaSol D estabilizada con BHT, y la fórmula 11.

20

HMBFA tamponado + Vitamina D3 protegida NovaSol D estabilizada
con NovaSol Rosmary, NovaSol DS/4, y BHT fueron estables. El
porcentaje de probabilidad de vitamina D3 se presenta en la
siguiente tabla:

25

Tabla 1

Fórmula No.		días	Vit. D3, % de cambio
1	HMBFA + vitamina D3	28	-57%
2	Vitamina D3 en HMBFA más Cloruro de Colina	14	-28%
3	Vitamina D3 en HMBFA más Betaína	14	-28%
4	Ácido tamponado de HMBFA + Vitamina D3	28	-61%
5	HMBFA tamponado + Vitamina D3 protegida BASF	35	-35%
6	HMB FA + Vitamina D3 protegida NovaSol D	35	-32%
7	Ácido libre tamponado de HMB + vitamina D3 protegida de NovaSol D estabilizada con EDTA disódico 60 PPM	56	2%
8	HMBFA + Vitamina D3 protegida NovaSol D estabilizada con EDTA disódico 60 ppm	14	-32%
9	HMBFA tamponado + Vitamina D3 Sigma estabilizada con EDTA disódico 60 ppm	28	-11%
10	HMBFA tamponado + NovaSol D vitamina D3 protegida + L-carnitina estabilizada con BHT	56	14,9
11	HMBFA tamponado + NovaSol D D3 + L- carnitina estabilizada con NovaSol Rosmary, NovaSol DS/4, y BHT	56	-7,9

Las figuras 1, 2 y 3 ilustran la estabilidad de la vitamina D3 en la fórmula 7, 10 y 11, respectivamente. En conclusión, estos 5 estudios demuestran que la vitamina D3 es estable cuando está formulada con HMBFA tamponado y EDTA disódico o cuando BHT se substituye por EDTA disódico. Una vitamina D3 protegida como NovaSol D también es necesaria.

Preparación de HMB tamponado en forma de ácido libre (HMBFA)

En resumen, se pesaron 400 g de HMBFA (TSI lot 12111036) en un vaso de precipitados de un litro y luego se añadieron 37,8 g de carbonato de potasio (K_2CO_3) al HMBFA. Se añadió una barra 5 de agitación y la mezcla se agitó durante 60 h. El pH resultante fue de aproximadamente 4.5. Alternativamente, la reacción puede acelerarse mezclando agua (35 g) con carbonato de potasio (37) g y luego agregando HMBFA (400 g).

10 La vitamina D3 en la fórmula 7 era de AquaNova y se describe como NovaSOL D. Este producto de vitamina D3 está protegido con polisorbato 80. El producto es soluble en agua y aceite, lo que resulta en una solución clara. Para calcular la cantidad del componente necesario, se utilizó lo siguiente:
15 para usar por cápsula 250 UI Vitamina D3 (Cálculo $1 \text{ pg} = 40 \text{ UI}$), lo que significa 6.25 pg basado en este producto NovaSOL D al 0.25% requiere 2.5mg por cápsula de NovaSOL D.

El EDTA utilizado en la fórmula 7 y la fórmula 8 fue el
20 EDTA disódico de Dow (Agente quelante NA Versene™, Dow Chemical, Midland, MI. En fórmula, el EDTA disódico 10 y 11 fue reemplazado por el conservante BHT. Además, la fórmula 11 también contenía el antioxidante NovaSol extracto de romero que es alto en ácido carnosólico y el conservante NovaSol DS/4
25 (ácido sórbico).

La descripción y los dibujos anteriores comprenden realizaciones ilustrativas de las presentes invenciones. Las realizaciones anteriores y los métodos descritos en la presente
30 memoria pueden variar en función de la capacidad, experiencia, y preferencia de los expertos en la materia. Simplemente enumerar los pasos del método en un orden determinado no

constituye ninguna limitación en el orden de los pasos del método. La descripción y los dibujos anteriores simplemente explican e ilustran la invención, y la invención no se limita a ella, excepto en la medida en que las reivindicaciones sean tan limitadas. Los expertos en la técnica que tengan la divulgación ante ellos podrán realizar modificaciones y variaciones en la misma sin apartarse del alcance de la invención.

10 Referencia

- 1 Heaney, R.P. Vitamin D in Health and Disease.. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* **3**, 1535-1541 (2008).
- 2 Holick, M. F. *et al.* Evaluation, treatment, and
15 prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **96**,1911-1930, doi:10.1210/jc.2011- 0385 (2011).
- 3 Eitenmiller, R. R. L. J., W.O.;. in *Vitamin Analysis for the Health of Food Sciences* 77-107 (CRC Press, 1998).
- 20 4 Renken, S. A. W., J.J. Vitamin stability in milk. *Food Sci* **58**, 552-556 (1993).
- 5 Indyk, H. E. L, V.; Woollard, d.C. Solubility of vitamin D3 during spray-dying of milk. *Food Chem* **57**, 283-286 (1996).
- 25 6 Biancuzzo, R. M. *et al.* Fortification of orange juice with vitamin D(2) or vitamin D(3) is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *Am J Clin Nutr* **91**, 1621-1626, doi:10.3945/ajcn.2009.27972 (2010).

Reivindicación:

1. Una formulación estable que comprende B-hidroxi-B-metilbutirato (HMB) en forma de ácido libre, vitamina D y al menos un excipiente estabilizador.
5
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el excipiente estabilizador se selecciona de la lista que consiste en EDTA, hidroxitolueno butilado (BHT),
10 carnitina, extracto de romero, ácido carnosólico, y ácido sórbico.
3. La formulación de la reivindicación 1, donde el excipiente estabilizador se selecciona de la lista que
15 consiste en EDTA e hidroxitolueno butilado (BHT).
4. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la formulación está contenida dentro de un formulario de entrega seleccionado de la lista que
20 consiste en una cápsula, una cápsula blanda, un líquido, y un producto alimenticio.
5. Un método de estabilización de la vitamina D en una formulación ácida, que comprende la etapa de incluir
25 al menos un excipiente de estabilización en una formulación que contiene vitamina D y B-hidroxi-b-metilbutirato (HMB).
6. El método de la reivindicación 5, en el que el HMB es la
30 forma ácida libre.
7. El método de la reivindicación 5, en el que el excipiente de estabilización se selecciona de la lista que consiste en EDTA, hidroxitolueno butilado (BHT),

carnitina, extracto de romero, ácido camosólico, y ácido sórbico.

- 5 8. Un método para minimizar la degradación de la vitamina D en una formulación ácida que contiene B-hidroxi-B-metilbutirato (HMB) y vitamina D que comprende la etapa de incluir al menos un excipiente de estabilización en dicha formulación.
- 10 9. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que el HMB es la forma ácida libre.
- 15 10. El método de la reivindicación 8, en el que el excipiente de estabilización se selecciona de la lista que consiste en EDTA, hidroxitolueno butilado (BHT), carnitina, extracto de romero, ácido camosólico, y ácido sórbico.

Resumen

La presente invención proporciona una composición que comprende una formulación ácida que contiene P-hidroxipentimetilbutirato (HMB), preferiblemente en la forma ácida libre, Vitamina D y un excipiente estabilizador, en donde la vitamina D se estabiliza contra la degradación.

10

15

20

25

30

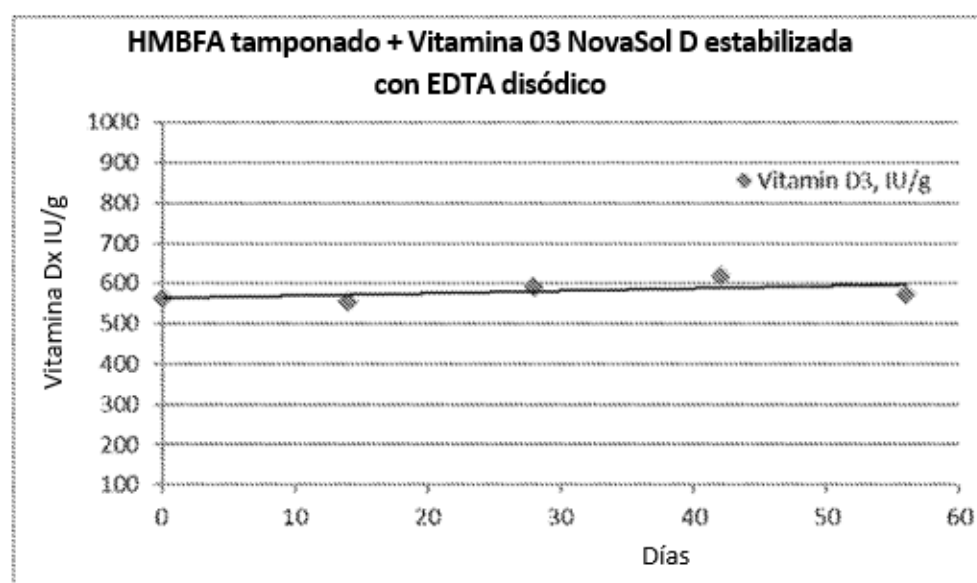


Figura 1. Estabilidad de la vitamina D₃ en la fórmula 7 que contiene ácido tamponado libre de HMB + Vitamina D₃ protegida NovaSol D® (AquaNova, Alemania) estabilizada con EDTA disódico 60 ppm (Versene™ NA Chelating Agent, Dow Chemical, Midland, MI

FIG 1

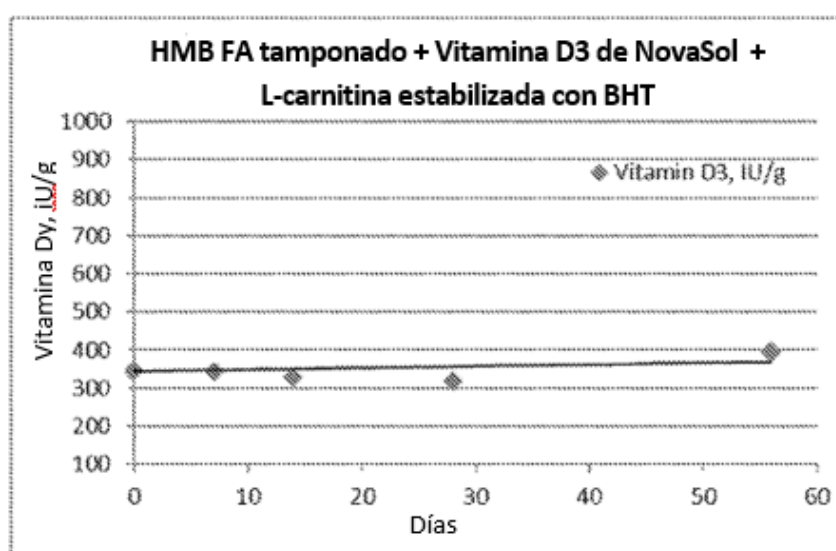


Figura 2. Estabilidad de la vitamina D₃ en la Fórmula 10 que contiene HMBFA tamponado + Vitamina D₃ NovaSol D® (AquaNova, Alemania) + L-carnitina estabilizada con BHT (hidroxitolueno butilado, Sigma-Aldrich).

FIG 2

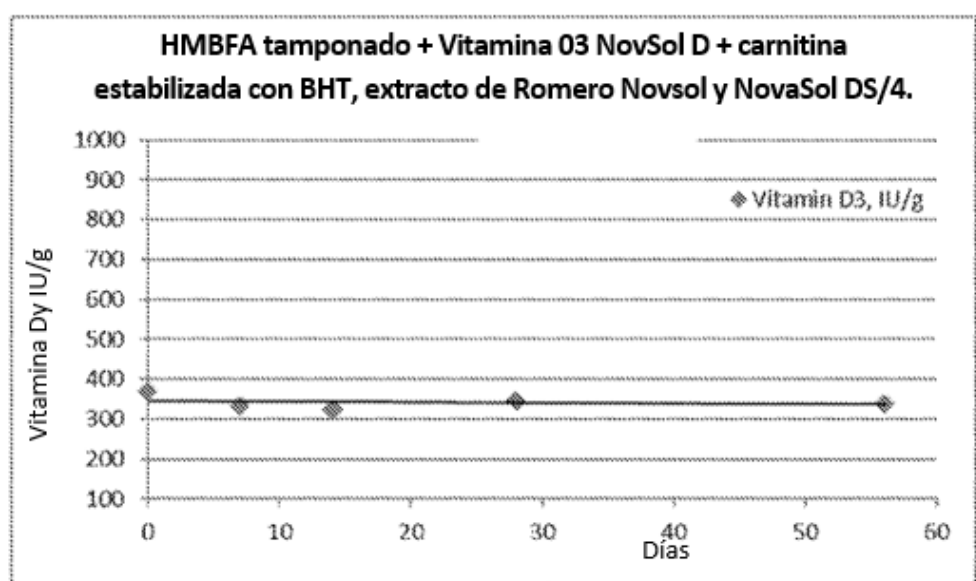


Figura 3. La estabilidad de la vitamina D₃ en la fórmula 11 que contiene HMBFA tamponado + Vitamina D₃ NovaSol D protegida + L carnitina estabilizada con NovaSol Rosmary, NovaSol DS/4, y BHT

FIG 3