



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109562087 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201780031975.2

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(22)申请日 2017.05.25

代理人 张晓威

(30)优先权数据

62/341,464 2016.05.25 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/19(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/48(2006.01)

2018.11.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/034551 2017.05.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/205673 EN 2017.11.30

(71)申请人 TSI集团有限公司

地址 美国蒙大拿

(72)发明人 M·普尔普拉 R·耶格 J·顾

X·郑 Y·张 L·戴

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

软凝胶胶囊剂中 β -羟基异戊酸制剂的稳定
化

(57)摘要

所公开的是贮存稳定的含有 β -羟基异戊酸的软凝胶组合物和制备这样的组合物的方法。在某些方面,公开的组合物包含基于植物的胶囊壳以及包含 β -羟基异戊酸和至少一种赋形剂的液体制剂,其中所述软凝胶胶囊剂是贮存稳定的。在某些方面,所述赋形剂选自胆碱盐、甜菜碱、磷脂酰胆碱、 α -甘油磷酸胆碱、肉碱、腺苷5'-三磷酸或其组合。

1. 软凝胶胶囊剂,其包含:
 - a. 胶囊壳;和
 - b. 液体制剂,其包含 β -羟基异戊酸和至少一种赋形剂,其中所述软凝胶胶囊剂是贮存稳定的。
2. 权利要求1所述的软凝胶胶囊剂,其中所述赋形剂选自胆碱盐、甜菜碱、磷脂酰胆碱、 α -甘油磷酸胆碱、肉碱、腺苷5'-三磷酸或其组合。
3. 权利要求1所述的软凝胶胶囊剂,其中所述胶囊壳包含至少一种选自卡拉胶、羟丙基甲基纤维素、短梗霉聚糖或其组合的壳材料。
4. 权利要求1所述的软凝胶胶囊剂,其中所述胶囊壳是不含明胶的。
5. 权利要求1所述的软凝胶胶囊剂,其中所述液体制剂包含约40wt%至约80wt%的 β -羟基异戊酸。
6. 权利要求1所述的软凝胶胶囊剂,其中所述液体制剂包含约10wt%至约60wt%的赋形剂。
7. 权利要求1所述的软凝胶胶囊剂,其中所述液体制剂还包含水。
8. 权利要求7所述的软凝胶胶囊剂,其中所述液体制剂包含约0.1wt%至约5wt%的水。
9. 权利要求1所述的软凝胶胶囊剂,其中所述软凝胶胶囊剂是至少6个月贮存稳定的。
10. 软凝胶胶囊剂,其包含:
 - a. 胶囊壳;和
 - b. 液体制剂,其包含至少 β -羟基异戊酸和无水甜菜碱,其中所述软凝胶胶囊剂是贮存稳定的。
11. 权利要求10所述的软凝胶胶囊剂,其中所述胶囊壳包含卡拉胶、羟丙基甲基纤维素、短梗霉聚糖或其组合中的至少一种。
12. 权利要求11所述的软凝胶胶囊剂,其中所述胶囊壳基本上不含动物源的组合物。
13. 权利要求10所述的软凝胶胶囊剂,其中所述液体制剂包含约50wt%至约85wt%的 β -羟基异戊酸。
14. 权利要求10所述的软凝胶胶囊剂,其中所述液体制剂包含约10wt%至约25wt%的无水甜菜碱。
15. 权利要求14所述的软凝胶胶囊剂,其还包含至少一种选自胆碱盐、磷脂酰胆碱、 α -甘油磷酸胆碱、肉碱、腺苷5'-三磷酸或其组合的赋形剂。
16. 权利要求15所述的软凝胶胶囊剂,其中所述至少一种赋形剂的浓度为约5wt%至约20wt%。
17. 权利要求10所述的软凝胶胶囊剂,其中所述液体制剂还包含水。
18. 权利要求17所述的软凝胶胶囊剂,其中所述水的浓度为约0.1wt%至约7wt%。
19. 权利要求10所述的软凝胶胶囊剂,其中所述软凝胶胶囊剂是多达至少6个月贮存稳定的。
20. 制备软凝胶胶囊剂的方法,其包括以下步骤:
 - a. 提供植物源的胶囊壳;
 - b. 混合包含 β -羟基异戊酸和至少一种赋形剂的液体制剂,其中使用搅拌器、管道混合器或通过喷射混合将所述 β -羟基异戊酸和所述至少一种赋形剂混合;和

c. 将所述液体制剂加入所述胶囊壳中。

软凝胶胶囊剂中β-羟基异戊酸制剂的稳定化

[0001] 相关申请的交叉引用

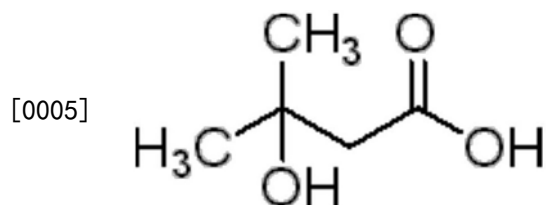
[0002] 本申请要求于2016年5月25日提交的美国临时申请号62/341,464的优先权,其名称为“软凝胶胶囊剂中β-羟基异戊酸制剂的稳定化”,并且其全部内容援引加入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于软凝胶胶囊剂的组合物和相关的制备方法,软凝胶胶囊剂包含胶囊壳以及HMB-FA和至少一种赋形剂的液体制剂。

背景技术

[0004] β-羟基异戊酸,其游离酸形式,在本文可互换地称为“HMB-FA”,在本领域也称为3-羟基-3-甲基丁酸(3-Hydroxy-3-Methylbutyric acid)、β-羟基-β-甲基丁酸(β-Hydroxy-β-Methylbutyric acid)、3-羟基-3-甲基丁酸盐、β-羟基-β-甲基丁酸盐、β-羟基-β-甲基丁酸盐、3-羟基-3-甲基丁酸(3-Hydroxy-3-Methylbutanoic acid)和β-羟基-β-甲基丁酸(β-Hydroxy-β-Methylbutanoic acid)。如下所示,所述分子具有结构式(CH₃)₂C(OH)CH₂COOH:



[0006] 已知HMB改善氮保持(nitrogen retention)和蛋白质保留(protein sparing),改善瘦体重,改善肌肉功能和/或肌肉性能,减少经受压力或损伤的肌肉中的肌肉损伤,减少肌肉经受压力或损伤后的炎症反应,改善身体在压力或损伤后的免疫反应,治疗与消瘦有关的疾病(诸如与癌症、慢性肺病、衰老、慢性肾病、长期住院或AIDS有关的消瘦),改善脂质谱如低密度脂蛋白(LDL)至高密度脂蛋白(HDL),以及改善人的情绪状态。

[0007] 目前,HMB-FA通过软凝胶胶囊剂给药,其中HMB-FA以其纯液体形式加入凝胶胶囊剂中。然而,HMB-FA的吸湿特性导致在凝胶胶囊剂的制造、干燥和储存期间水从胶囊壳或通过胶囊壳迁移。水迁移导致凝胶胶囊剂的劣化,因为许多胶囊壳材料,包括明胶、卡拉胶、羟丙基甲基纤维素、短梗霉聚糖或其混合物以及增塑剂,具有临界含湿量,软凝胶胶囊剂在该临界含湿量下维持完整性和稳定性。水迁移改变了胶囊壳和填充物两者的含湿量,其或者导致当水从胶囊壳迁移至填充物时的破裂和失效,或者导致当环境水迁移至凝胶胶囊剂中的胶囊壳的软化。

[0008] 本领域需要可以克服由HMB-FA的高吸湿性引起的问题的凝胶胶囊剂填充组合物。令人惊讶且出乎意料地发现所公开的HMB-FA和至少一种赋形剂的软凝胶胶囊剂填充组合物解决了由HMB-FA的高吸湿性引起的稳定性问题。

[0009] 发明概述

[0010] 本文描述了涉及用于软凝胶胶囊剂的组合物和相关的制备方法的各种实施方案,软凝胶胶囊剂包含胶囊壳以及β-羟基异戊酸和至少一种赋形剂的液体制剂。

[0011] 在某些方面,所述赋形剂选自胆碱盐、甜菜碱、磷脂酰胆碱、 α -甘油磷酸胆碱、肉碱、腺苷5'-三磷酸或其组合。在进一步的方面,所述胶囊壳包含至少一种壳材料,壳材料选自卡拉胶、羟丙基甲基纤维素、短梗霉聚糖或其组合。

[0012] 在进一步的方面,所述液体制剂包含约40wt%至约80wt%的 β -羟基异戊酸。在再进一步的方面,所述液体制剂包含约10wt%至约60wt%的赋形剂。

[0013] 根据某些进一步的方面,所述液体制剂还包含水。在示例性方面,所述液体制剂包含约0.1wt%至约7wt%的水。

[0014] 本文还公开了软凝胶胶囊剂,其包含胶囊壳;以及包含 β -羟基异戊酸和无水甜菜碱的液体制剂,其中所述软凝胶胶囊剂是贮存稳定的。在某些方面,所述胶囊壳由基于植物的组合物组成,基于植物的组合物由卡拉胶、羟丙基甲基纤维素、短梗霉聚糖或其组合中的至少一种组成。在进一步的方面,所述胶囊壳基本上不含动物源的组合物。在某些进一步的方面,所述液体制剂包含约50wt%至约85wt%的 β -羟基异戊酸。在再进一步的方面,所述液体制剂包含约10wt%至约25wt%的无水甜菜碱。

[0015] 根据某些进一步的实施方案,所述软凝胶还包含至少一种另外的赋形剂,另外的赋形剂选自胆碱盐、磷脂酰胆碱、 α -甘油磷酸胆碱、肉碱、腺苷5'-三磷酸或其组合。在示例性实施方案中,所述至少一种另外的赋形剂为约5wt%至约20wt%。

[0016] 根据某些进一步的方面,所述液体制剂还包含水。在示例性方面,水的浓度为约0.1wt%至约7wt%。

[0017] 本文还公开了用于制备软凝胶胶囊剂的方法,其包括以下步骤:提供植物源的胶囊壳;混合包含 β -羟基异戊酸和至少一种赋形剂的液体制剂,其中使用搅拌器、管道混合器(in-inline mixer)或通过喷射混合将 β -羟基异戊酸和至少一种赋形剂混合;和将液体制剂加入胶囊壳中。

[0018] 虽然公开了多个实施方案,但本公开的其他实施方案对于本领域技术人员来说会从以下详细描述中变得显而易见,其显示并描述了所公开的装置、系统和方法的说明性实施方案。如会认识到的,所公开的装置、系统和方法可在各种明显的方面进行修改,都不脱离本公开的精神和范围。因此,附图和详细描述本质上被认为是说明性的而非限制性的。

[0019] 发明详述

[0020] 尽管已参考优选实施方案描述了本公开,但是本领域技术人员会认识到可以在形式和细节上进行改变而不脱离本公开发明的精神和范围。

[0021] 本发明说明书中使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并不旨在限制本发明。如本发明的说明书和所附权利要求中所使用的,单数形式的“一个(a、an和the)”旨在也包括复数形式,除非上下文另有明确说明。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0022] 本文范围可表示为从“约”一个特定值,和/或至“约”另一个特定值。当表达这样的范围时,进一步的方面包括从一个特定值和/或至另一个特定值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,会理解为该特定值形成进一步的方面。会进一步理解,每个范围的端点都是重要的,既与另一个端点有关,又独立于另一个端点。还应理解,本文公开了许多值,并且除了值本身外,每个值在本文中也公开为“约”该特定值。例如,如果公开了值“10”,则也公开了“约10”。还应理解,两个特定单元之间的每个单元也被公开。例如,如果

公开了10和15,则11、12、13和14也被公开。

[0023] 术语“有效剂量”或“有效量”指按剂量和用于必要时间段有效实现期望结果的量。

[0024] 除非明确相反说明,否则组分的重量百分比(wt.%)是基于其中包括该组分的制剂或组合物的总重量。

[0025] 如本文所使用的,术语“贮存稳定的”指能够在室温(例如,约20℃至约25℃)下长期(例如,3个月或更长)储存而无HMB-FA的实质降解且无胶囊剂物理特性的实质降低。

[0026] 本公开涉及用于软凝胶胶囊剂的组合物和相关的制备方法,软凝胶胶囊剂包含胶囊壳以及HMB-FA和至少一种赋形剂的液体制剂,其中所述软凝胶胶囊剂具有比目前市售产品正向增加的贮存稳定性。

[0027] 在某些方面,所公开的软凝胶胶囊剂包含胶囊壳以及包含HMB-FA和至少一种赋形剂的液体制剂,其中所述软凝胶胶囊剂是贮存稳定的。在某些方面,所述赋形剂选自胆碱盐、甜菜碱、磷脂酰胆碱、 α -甘油磷酸胆碱、肉碱、腺苷5'-三磷酸或其组合。在进一步的方面,所述赋形剂是甜菜碱。在进一步的方面,所述赋形剂是L-肉碱。

[0028] 根据某些方面,所述胶囊壳由植物源的物质组成。在示例性实施方案中,所述植物源的物质是多糖。在进一步的方面,所述胶囊壳选自卡拉胶、羟丙基甲基纤维素、短梗霉聚糖或其组合。在再进一步的方面,所述胶囊壳基本上不含明胶。在又进一步的方面,所述胶囊壳基本上不含动物源的产品。

[0029] 在某些方面,所公开的软凝胶胶囊剂包含液体制剂,液体制剂包含约40wt%至约80wt%的HMB-FA。根据再进一步的方面,所述软凝胶包含约50wt%至约80wt%的HMB-FA。

[0030] 在某些示例性实施方案中,所述液体制剂包含约10wt%至约60wt%的赋形剂。根据某些可选的实施方案,所述液体制剂包含约10wt%至约50wt%的赋形剂。在又进一步的实施方案中,所述液体制剂包含约10wt%至约40wt%的赋形剂。在更进一步的实施方案中,所述液体制剂包含约10wt%至约30wt%的赋形剂。在又进一步的实施方案中,所述液体制剂包含约10wt%至约20wt%的赋形剂。根据某些实施方案,所述液体制剂包含约18%的赋形剂。

[0031] 根据某些方面,所述液体制剂还包含水。在示例性实施方案中,所述液体制剂包含约0.1wt%至约7wt%的水。

[0032] 在某些方面,所述软凝胶胶囊剂是至少3个月贮存稳定的。在进一步的方面,所述软凝胶胶囊剂是至少6个月贮存稳定的。在再进一步的方面,所述软凝胶胶囊剂是至少约两年贮存稳定的。

[0033] 本文还公开了软凝胶胶囊剂,其包含胶囊壳;和液体制剂,液体制剂包含 β -羟基异戊酸和无水甜菜碱,其中所述软凝胶胶囊剂是贮存稳定的。在某些方面,胶囊壳包含卡拉胶、羟丙基甲基纤维素、短梗霉聚糖或其组合中的至少一种。在某些示例性方面,所述胶囊壳基本上不含动物源的组合物。

[0034] 根据示例性实施方案,所述液体制剂由约50wt%至约85wt%的HMB-FA和约15wt%至约25wt%的无水甜菜碱组成。在某些示例性实施方案中,所述液体制剂包含约10wt%至约60wt%的无水甜菜碱。根据某些可选的实施方案,所述液体制剂包含约10wt%至约50wt%的无水甜菜碱。在又进一步的实施方案中,所述液体制剂包含约10wt%至约40wt%的无水甜菜碱。在更进一步的实施方案中,所述液体制剂包含约10wt%至约30wt%的无水

甜菜碱。在又进一步的实施方案中,所述液体制剂包含约10wt%至约20wt%的无水甜菜碱。根据某些实施方案,所述液体制剂包含约18wt%的无水甜菜碱。

[0035] 根据进一步的示例性实施方案,所述胶囊剂还包含至少一种另外的赋形剂。在这些示例性实施方案的某些方面,所述至少一种另外的赋形剂选自胆碱盐、磷脂酰胆碱、 α -甘油磷酸胆碱、肉碱、腺苷5'-三磷酸或其组合。在某些方面,所述至少一种另外的赋形剂以约5wt%至约20wt%的量存在。

[0036] 根据某些进一步的实施方案,软凝胶胶囊剂中含有的液体制剂还包含水。在某些方面,水以液体制剂的约0.1wt%至约7wt%的量存在。在某些方面,水是纯化水。

[0037] 在优选的实施方案中,软凝胶胶囊剂组合物的液体制剂含有有效量的HMB-FA和赋形剂,以正向影响胶囊壳的贮存期稳定率和完整性。在某些实施方案中,所述液体制剂包含至少40wt%的 β -羟基异戊酸和至少20wt%的赋形剂。

[0038] 根据某些实施方案,所公开的软凝胶胶囊剂含有当向个体给药时有效促进肌肉生长的量的HMB-FA。根据进一步的实施方案,所公开的软凝胶胶囊剂含有有效增加损伤后的肌肉愈合的量的HMB-FA。根据再进一步的实施方案,所公开的软凝胶胶囊剂含有有效预防恶病质(诸如患有癌症或HIV/AIDS的患者经受的)的量的HMB-FA。在再进一步的实施方案中,所公开的软凝胶胶囊剂含有有效预防肌少症的量的HMB-FA。根据某些实施方案,所公开的软凝胶胶囊剂含有约200mg至约1000mg/胶囊的HMB-FA。在再进一步的实施方案中,所公开的软凝胶胶囊剂含有约500mg/胶囊的HBM-FA。

[0039] 本文还公开了用于制备软凝胶胶囊剂的方法,其包括以下步骤:提供胶囊壳,混合包含HMB-FA和至少一种赋形剂的液体制剂,并将液体制剂加入胶囊壳中。

[0040] 根据某些方面,使用搅拌器、管道混合器或通过喷射混合将液体制剂的组分混合。在某些进一步的方面,使用板法(plate process)、旋转模方法、往复模方法或凝胶机方法(accogel machine process)将液体制剂加入胶囊壳中。根据进一步的方面,通过分批过程进行混合。在某些可选的实施方案中,通过连续过程实现混合。

[0041] 在所公开方法的某些实施方案中,所述胶囊壳包含明胶、卡拉胶、羟丙基甲基纤维素、短梗霉聚糖或其组合中的至少一种。在进一步的实施方案中,所述胶囊壳还包含增塑剂,增塑剂包括但不限于甘油、山梨糖醇、木糖醇、山梨糖醇、聚甘油。本领域技术人员会理解,其它材料可用于胶囊壳制剂中。

[0042] 在某些实施方案中,所述赋形剂选自胆碱盐、甜菜碱、磷脂酰胆碱、 α -甘油磷酸胆碱、肉碱、腺苷5'-三磷酸或其组合。在进一步的实施方案中,所述至少一种赋形剂是无水甜菜碱。在某些示例性实施方案中,存在一种或多种另外的赋形剂,其选自胆碱盐、磷脂酰胆碱、 α -甘油磷酸胆碱、肉碱、腺苷5'-三磷酸或其组合。

[0043] 在各种实施方案中,所述液体制剂可使用搅拌器、喷射混合或管道混合器(包括但不限于,高速剪切混合器)混合。混合可以在分批或连续过程中完成。在进一步的实施方案中,可通过使用板法、旋转模方法、往复模方法或凝胶机方法或任何其他类似的方法将所述液体制剂加入软凝胶胶囊剂中。

[0044] 上述公开的各种实施方案对软凝胶胶囊剂的贮存期稳定性提供了意料不到和令人惊讶的正向增加。因此,所公开的发明解决了本领域对用于HMB-FA递送的贮存稳定的软凝胶胶囊剂的需求。

[0045] 本发明的上述和其他方面现在会被本文描述的其他实施方案更详细地描述。应当理解,本发明可以以不同形式体现,并且不应该被解释为限于本文阐述的实施方案。而是提供这些实施方案,使得本公开彻底和完整,并且会将本发明的范围完全传达给本领域技术人员。

实施例

[0046] 提供以下实施例以向本领域普通技术人员提供如何制备和评价本文要求保护的化合物、组合物、物品、装置和/或方法的完整公开和描述,并旨在纯粹是本发明的示例性的,且不在限制发明人认为是其发明的范围。然而,根据本公开,本领域技术人员应当理解,可以对所公开的具体实施方案进行许多改变并仍然获得相似或类似的结果而不脱离本发明的精神和范围。

[0047] 已努力确保有关数字(例如,量、温度等)的准确性,但应当考虑一些误差和偏差。除非另有说明,否则份数是重量份,温度是以℃或在环境温度下,压力是大气压或接近大气压。

[0048] 实施例1

[0049] 填充物制剂的混配(blending)或混合操作。通过使用高剪切混合器将表1中概述的制剂与液体β-羟基异戊酸混合。表1中的重量百分比指液体β-羟基异戊酸的剩余量,例如,当无水甜菜碱以20wt%的浓度使用时,β-羟基异戊酸以80wt%的浓度使用。

[0050] 表1. 示例性制剂

[0051]

赋形剂	重量百分比[%]
无水甜菜碱	20
无水甜菜碱	25
氯化胆碱	43
L-肉碱	47
L-肉碱	25
α-甘油磷酸胆碱	25
α-甘油磷酸胆碱	20
α-甘油磷酸胆碱	58
无水甜菜碱+氯化胆碱	10+10
无水甜菜碱+L-肉碱	10+10
磷脂酰胆碱	25
腺苷5'-三磷酸	34

[0052] 结果:HMB-FA加赋形剂制剂的剩余含湿量从未超过5%。

[0053] 实施例2

[0054] 使用基于多糖的胶囊壳与实施例1的不同填充制剂组合进行封装试验。使用市售的不含明胶的胶囊壳。使用市售的旋转模封装方法制备不含明胶的软凝胶胶囊剂。

[0055] 实施例3

[0056] 贮存期稳定性测试:将实施例1的液体制剂加入实施例2的软凝胶胶囊剂中后,进

行贮存期稳定性测试。这样的物理稳定性测试的测试条件是于室温下在开口容器中。定期观察软凝胶胶囊剂的效果,诸如:柔软性、粘性、膨胀性、脆性、破损和渗漏。对所有制造的软胶囊的完整性研究90天。结果总体上显示,与市售的基于明胶的胶囊制备的相比,用基于多糖的胶囊制备的凝胶胶囊剂的贮存期稳定性更好。

[0057] 实施例4

[0058] 为了测试基于植物(多糖)的软凝胶维持长期贮存稳定性的能力,进行了加速稳定性测试。如下表2中所示,基于植物的多糖的软凝胶在加速稳定性测试中维持了高度稳定性。

[0059] 表2. 加速稳定性测试

[0060]

时间间隔	外观改变	粘性水平(胶囊剂之间)	渗漏
1个月	无明显变化	非常轻微的	无
2个月	无明显变化	轻微的	无
3个月	无明显变化	明显的	无

[0061] 实施例5

[0062] 加速稳定性测试:为了评估本公开的组合物的质量和纯度如何在温度和湿度的环境因素影响下随时间变化,进行了加速稳定性测试。根据ICH发布的新原料药和制剂的稳定性测试和NSF的膳食补充剂的稳定性测试指南(NSF Stability Testing Working Group, Stability testing guideline of dietary supplements, January 2011.)中提供的指南进行测试。简言之,根据本文公开的方法制备的样品具有约475-525mg/胶囊剂的HMB-FA含量。凝胶胶囊剂组成为:HMB-FA 75wt%;无水甜菜碱18wt%以及纯化水7wt%。将样品重新包装在HDPE瓶中(大小:180ct, 300ml),然后用铝箔密封。将样品暴露于高温和高湿度(40±2℃;75%RH±5%RH)下,并在1、2和3个月评估。结果呈现在表3中。

[0063] 表3. 加速稳定性测试后HMB-FA的含量

[0064]

	输入剂量	时间间隔 (月)			
		0	1	2	3
HMB FA (mg/ 胶囊剂)	510	519	494.4	484.8	491.8

[0065] 上述结果表明HMB FA在甚至高热高湿度环境下超过三个月的时间段基本上是稳定的。如表4中所述,加速稳定性测试后软凝胶的物理特性在高温高湿度条件下三个月后显示出高水平的稳定性。从加速稳定性测试中推断,这些结果表明本公开的软凝胶组合物在室温条件下储存时至2年是贮存稳定的。

[0066] 表4. 加速稳定性测试后物理特性内容

[0067]

	试验 1 (40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH)			试验 2 (37°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH)		
	1 个月	2 个月	3 个月	1 个月	2 个月	3 个月
外观改变	无	无	无	无	无	无
粘性水平	非常轻微的	非常轻微的	明显的	非常轻微的	非常轻微的	轻微的
渗漏	无	无	无	无	无	无

[0068] 以下参考文献,某种程度上它们提供了补充本文阐述的那些的示例性操作或其他细节,特别援引加入本文。于2013年12月6日提交的专利合作条约申请序列号PCT/CN2013/088762,和于2013年4月12日提交的中国申请号CN 201310127262,其涉及用于纯化β-羟基-β-甲基丁酸盐的新方法。