

Identificação

Grau: Farmacêutico () Alimentício (x) Cosmético () Reagente P.A. ()

Uso: Interno (x) Externo ()

Especificação Técnica / Denominação Botânica: L- β -AminoisobutyricAcid.

Equivalência: Não aplicável.

Correção:

Teor:Não aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Não aplicável.

Avaliar o fator correspondente ao teor e/ou umidade de acordo com lote adquirido verificando no certificado de análise e também sob avaliação farmacêutica da especificação e da prescrição.

Fórmula Molecular: C4H9NO2

Peso Molecular: Não aplicável

DCB: Não aplicável.

CAS: 4249-19-8

Sinonímia: L-3-Aminoisobutyric Acid/ Ácido aminoisobutírico/ BAIBA

Aparência Física: Póbrancocristalino com odor característico.

Composição: L- β -Aminoisobutyric Acid

Características Especiais

Produto vegano;

Certificação Kosher;

GMO free;

Gluten free;

Certificação ISO.

Aplicações

Propriedades

- Diminui a gordura corporal e melhora a composição corporal;
- Melhorar a tolerância aos carboidratos e a sensibilidade à insulina;
- “Exercise pill” - Aumenta os resultados do exercício e da saúde;
- Promove benefícios anti-envelhecimento, função mitocondrial e energia celular;
- Aumenta a produção de corpos cetônicos, melhorando a cognição, redução do apetite e proteção muscular;

Indicações:

- Formulações de pré-treino;
 - Potencializa os efeitos dos treinos;
 - Perda de peso e queima de gordura corporal;
 - Recuperação pós-treino;
 - Antienvelhecimento e saúde mitocondrial.
-
- **Vias de Administração:** Administração Oral.
 - **Posologia ou Concentração:** 250 a 750mg/ dia.

Farmacologia

Mecanismo de Ação:

Há cada vez mais evidências de que um estilo de vida ativo beneficia tanto o corpo como o cérebro. No entanto, nem todas as pessoas conseguem praticar exercício devido a doenças, lesões ou fragilidade relacionada com o envelhecimento. A identificação de alvos celulares ativados pela atividade física pode levar ao desenvolvimento de novos compostos que possam, até certo ponto, imitar os efeitos sistêmicos e centrais do exercício. Os complexos mecanismos moleculares subjacentes e modos de ação proporcionam múltiplas oportunidades para estratégias farmacológicas para as diversas doenças. Para compreender melhor os mecanismos moleculares, estudos concentram-se nas redes metabólicas sistêmicas de ativadores transcricionais e enzimas interconectadas envolvendo AMPK, SIRT1 e PGC-1 α .

O músculo esquelético compreende cerca de 55% da massa corporal e desempenha um papel fundamental no metabolismo energético de todo o corpo e na renovação de substratos. Em indivíduos saudáveis, o músculo esquelético é responsável por aproximadamente 80% da captação de glicose estimulada pela insulina em todo o corpo, mas em indivíduos com peso normal e resistência à insulina, a captação é reduzida em aproximadamente 40%.

Avanços recentes na biologia molecular e na compreensão dos mecanismos que regulam a biogênese mitocondrial tornaram possível elucidar como o exercício estimula a biogênese mitocondrial. O avanço inicial na elucidação de como a biogênese mitocondrial é regulada foi a descoberta dos fatores de transcrição que regulam a expressão dos genes nucleares que codificam as proteínas mitocondriais. Estes incluem fator nuclear-respiratório 1 (NRF-1) e fator nuclear-respiratório 2 (NRF-2), que se ligam aos promotores e ativam a transcrição dos genes que codificam as proteínas da cadeia respiratória mitocondrial.

Estratégias de reorganizar a impressão genética predefinida de músculo, assim como outros tecidos, com medicamentos que mimetizam o exercício tem potencial terapêutico no tratamento de certas doenças musculares, como perda de peso e fragilidade, bem como obesidade, onde o exercício é conhecido por ser benéfico. Esses compostos com ações que mimetizam o exercício tem sido denominados como fatores de exercício, pílulas de exercício, ou nomenclatura em inglês como "*Exercise Pills*".

Ativação da proteína quinase

O grande avanço foi a descoberta de um coativador induzível, o coativador gama-receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α), que se liga e ativa esses fatores de transcrição e, assim, ativa e regula a expressão coordenada de proteínas mitocondriais codificadas nos genomas nuclear e mitocondrial.

A super expressão de PGC-1 α no músculo resulta em um grande aumento nas mitocôndrias funcionais, onde uma única sessão de exercício induz um rápido aumento de PGC-1 α no esqueleto músculo. A fase inicial do aumento da biogênese mitocondrial induzida pelo exercício parece ser mediada pela ativação da PGC-1 α , enquanto a segunda fase é mediada pelo aumento da proteína PGC-1 α .

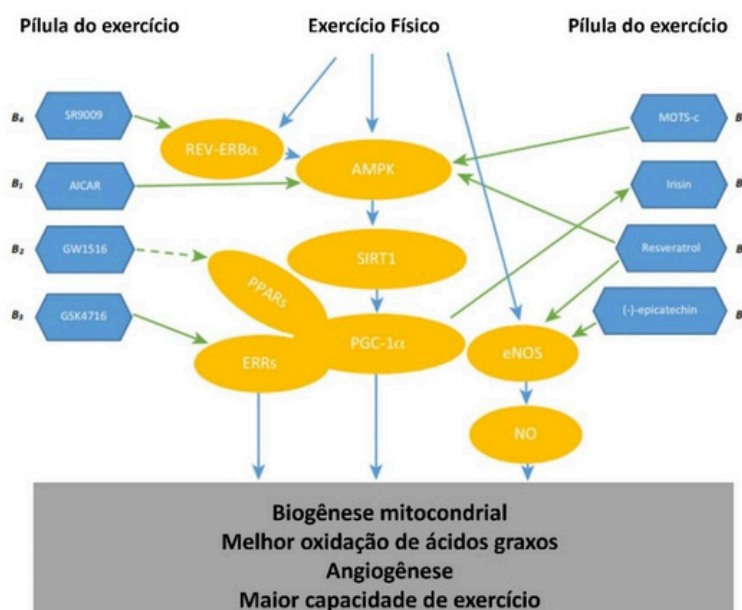


Figura 1. Mecanismos moleculares e efeitos benéficos do exercício físico e das pílulas para voluntários.

BAIBA

O ácido β -aminoisobutírico (BAIBA) pertence aos β -aminoácidos naturais em sistemas biológicos. Dois enantiômeros BAIBA, L-BAIBA e D-BAIBA, são expressos em humanos, cada um com processos metabólicos e modos de ação únicos.

L-BAIBA é um produto catabólico do α -aminoácido ramificado L-valina. É gerado em uma reação bidirecional pela enzima mitocondrial 4-aminobutirato aminotransaminase a partir do semialdeído L-metilmalonato, um produto do processamento enzimático da L-valina. O BAIBA é produzido e secretado principalmente pelos miócitos esqueléticos em resposta ao exercício, o que aumenta os níveis plasmáticos de D-BAIBA e L-BAIBA em 13% e 20%, respectivamente.

Muitos estudos demonstraram um impacto positivo da suplementação de BAIBA no metabolismo de carboidratos e lipídios. O BAIBA exerceu efeitos benéficos na composição corporal (ou seja, mais massa magra e melhor proporção de tecido adiposo subcutâneo/visceral) e na pressão arterial sistólica.

ActiOne™ é considerado um metabólito do aminoácido L-valina, desencadeado pela proteína PGC-1 α a partir da prática de atividade física. Considerado uma miocina, também conhecida como “fator de exercício”, onde os níveis aumentados de L-BAIBA estão associados aos benefícios da prática de exercícios. Com isso, o L-BAIBA ajuda a regular o metabolismo, aumentar o gasto energético, potencializar o efeito dos treinos e muito mais.

Foi demonstrado que, o BAIBA inicia o escurecimento do tecido adiposo branco, aumentando o tecido adiposo marrom e gasto energético, melhorando com isso, a sensibilidade à insulina ajudando a regular o controle de peso.

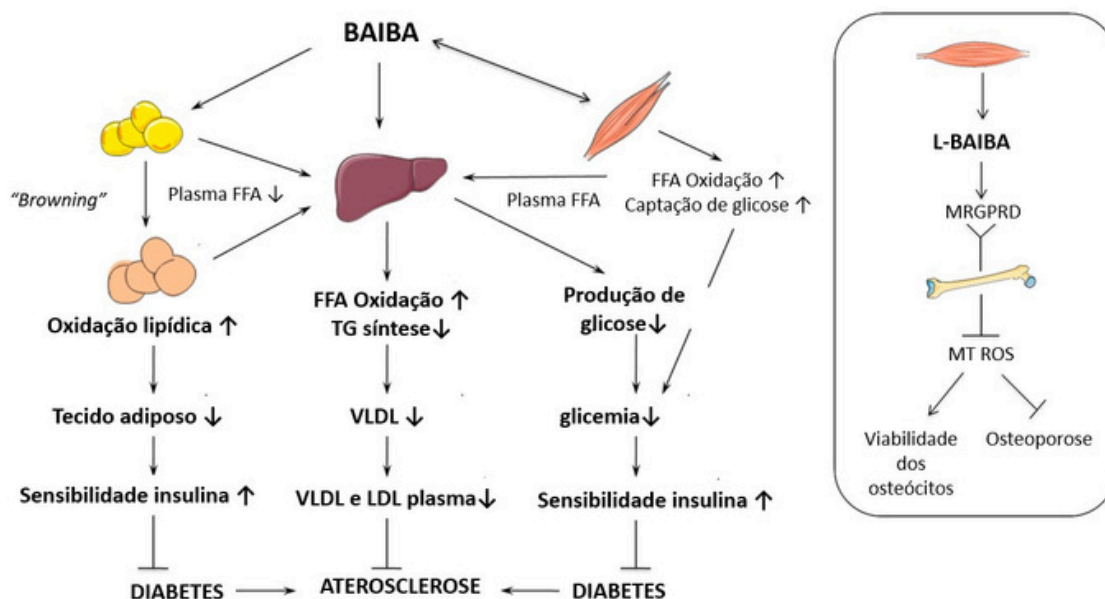


Figura 2. Mecanismos moleculares e efeitos do BAIBA.

Produzido por miócitos esqueléticos e provavelmente por outros tipos de células, o BAIBA regula o metabolismo de lipídios e carboidratos no tecido adiposo, fígado e músculos esqueléticos. BAIBA induz a transformação dos pré-adipócitos do tecido adiposo branco para marrom, o que leva a um aumento na oxidação de ácidos graxos; estimula a síntese e/ou atividade de enzimas de oxidação de ácidos graxos livres (AGL) em miócitos e hepatócitos também. Juntos, esses processos levam a uma redução do nível plasmático de AGL com subsequente declínio na síntese de triglicerídeos (TG) e na montagem hepática de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), os precursores das lipoproteínas aterogênicas de baixa densidade (LDL) no plasma.

A diminuição da massa gorda corporal induzida pelo “escurecimento” do tecido adiposo, juntamente com a estimulação da captação de glicose pelos músculos esqueléticos e a regulação negativa da produção hepática de glicose, aumentam a sensibilidade à insulina e reduzem o risco de diabetes e aterosclerose.

L-BAIBA, mas não sua isoforma D, liga-se ao receptor tipo D acoplado à proteína G relacionado ao Mas (MRGPRD) nos osteócitos. O L-BAIBA diminui a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) nas mitocôndrias e protege os osteócitos da apoptose, o que resulta na prevenção da perda óssea.

ActiOne™ L-BAIBA é ótimo para atletas que tentam tirar o máximo proveito de seu treinamento, indivíduos casualmente ativos que buscam apoiar seu estilo de vida ativo e saudável, bem como aqueles que procuram maneiras saudáveis de apoiar seus esforços para perder peso e ficar em forma.

Efeitos Adversos: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Contraindicações / Precauções: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Referências Científicas.

In vivo e In vitro – O ácido β -aminoisobutírico induz escurecimento da gordura branca Neste estudo, foi avaliado através de uma abordagem de perfil metabólico os metabólitos secretados por miócitos com expressão forçada de PGC-1 α , e identificou-se que, o ácido β - aminoisobutírico (BAIBA) como uma nova miocina.

Com isso, percebeu-se que, o BAIBA consegue aumentar a expressão de genes específicos de adipócitos marrons no tecido adiposo branco e a β -oxidação de ácidos graxos em hepatócitos, tanto *in vitro* quanto *in vivo* através de um mecanismo mediado por PPAR α , induzindo um fenótipo semelhante ao tecido adiposo marrom em células-tronco pluripotentes humanas e melhora a homeostase da glicose em camundongos. Em humanos, as concentrações plasmáticas de BAIBA aumentam com o exercício e inversamente associadas a fatores de risco metabólicos. O BAIBA pode, assim, contribuir para a proteção induzida pelo exercício contra doenças metabólicas.

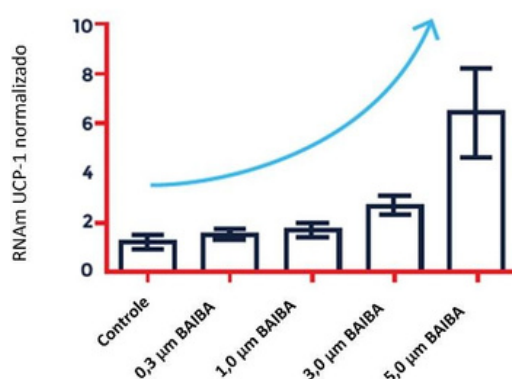


Figura 3. Metabólitos se acumulam na mídia dos miócitos como resultado da expressão forçada de PGC-1 α e estimulam a expressão de genes específicos de adipócitos marrons.

In vivo – Efeitos da zidovudina, estavudina e ácido β -aminoisobutírico na homeostase lipídica em camundongos: possível papel na perda de gordura humana

Neste estudo, camundongos magros ou obesos foram tratados por 6 semanas com ESTAVUDINA (d4T), ZIDOVUDINA (AZT) ou BAIBA, e camundongos magros com ZALCITABINA (ddC) ou DIDANOSINA (ddI). A massa gorda corporal foi avaliada por absorciometria de raios X de dupla energia e o mtDNA por hibridização Slot blot na gordura epididimal. Os ratos foram privados de comida durante as últimas 48 horas do tratamento, exceto para a investigação DEXA, que foi realizada em ratos alimentados durante todo o experimento.

Como resultado, enquanto ddC ou ddI não alteraram o β -hidroxibutirato plasmático e a massa de gordura corporal, d4T, AZT e BAIBA aumentaram o β -hidroxibutirato plasmático em camundongos magros, sugerindo aumento da oxidação de ácidos graxos hepáticos e cetogênese. Apesar do consumo alimentar inalterado, a dose suprafarmacológica de d4T tendeu a diminuir, enquanto o AZT e o BAIBA diminuíram a massa gorda corporal. Pode-se concluir que o BAIBA consegue reproduzir os mesmos efeitos que o d4T e o AZT no estímulo a oxidação lipídica e perda de gordura.

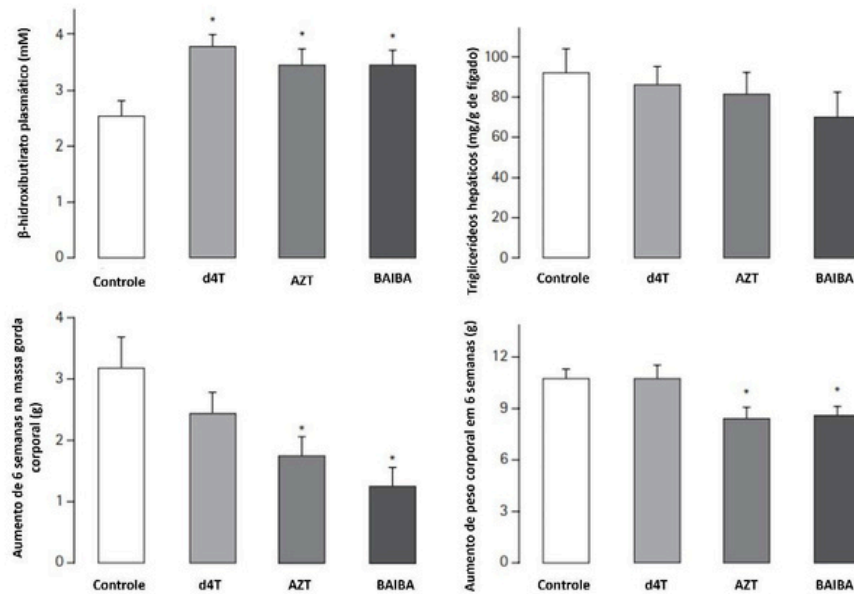


Figura 4. Os ratos foram tratados com d4T, AZT e BAIBA durante 6 semanas.

In vivo – Efeitos do BAIBA em camundongos para medição do acetoacetato plasmático e do β -hidroxibutirato plasmático.

Neste estudo, os ratos foram tratados durante 2 semanas com BAIBA (10 ou 100 mg/kg/dia) na água potável e foram privados de comida durante as últimas 48 horas de tratamento antes da medição do acetoacetato plasmático e do β -hidroxibutirato plasmático.

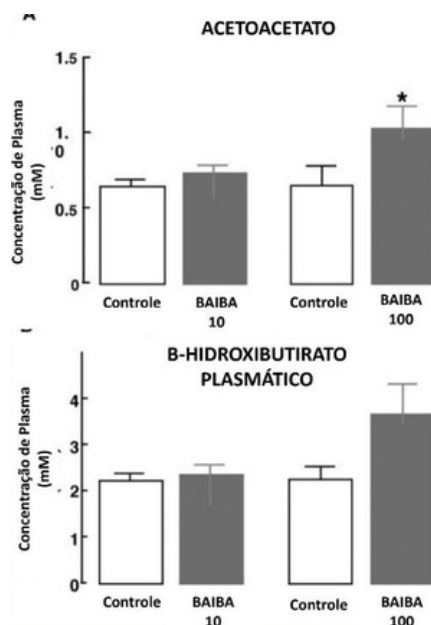


Figura 5. Efeito do BAIBA em animais sobre as concentrações de corpos cetônicos plasmáticos.

Os resultados (em concentrações milimolares) são médias para 11 a 14 animais (para BAIBA na dose de 10 mg/kg/dia e os controles correspondentes) ou 5 a 6 animais (para a dose de 100 mg/kg e o correspondente controles).

Os corpos cetônicos plasmáticos foram assim avaliados em camundongos tratados com BAIBA (10 ou 100 mg/kg/dia) por 2 semanas e em jejum durante as últimas 48 horas de tratamento, onde como resultado, teve um aumento de 64% no β -hidroxibutirato. Assim, estes resultados sugerem que o BAIBA pode mediar, pelo menos em parte, os efeitos cetogênicos do d4T e do AZT.

In vivo – Efeitos do β -aminoisobutírico (L-BAIBA) como regulador da biogênese mitocondrial e da função respiratória em podócitos humanos.

Os podócitos constituem uma camada externa da barreira de filtração glomerular, cuja lesão é uma marca registrada da doença renal. A disfunção mitocondrial frequentemente acompanha o dano podocitário e está associada a um aumento no estresse oxidativo e na apoptose. O ácido β -aminoisobutírico (BAIBA) pertence aos β -aminoácidos naturais e é conhecido por exercer efeitos antiinflamatórios e antioxidantes.

Neste estudo, podócitos humanos imortalizados foram fornecidos pela Universidade de Bristol para realização do estudo. Células indiferenciadas foram cultivadas a 33°C em meio ao RPMI-1640, que foi suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de solução de penicilina-estreptomicina. Para induzir a diferenciação, as células foram colocadas a 37 °C e os experimentos foram conduzidos em podócitos 10 a 16 dias depois. L-BAIBA foi adicionado nos últimos 5 dias, 2 dias ou 24 horas antes dos experimentos.

Como resultado, o tratamento de podócitos com L-BAIBA aumentou significativamente seus parâmetros respiratórios, como respiração basal e máxima, produção de trifosfato de adenosina (ATP) e capacidade respiratória reserva. Foi concluído também que o L-BAIBA alterou a quantidade, tamanho e forma mitocondrial, promovendo o alongamento e ramificação das organelas.

L-BAIBA regulou positivamente o receptor γ coativador-1 α ativado pelo proliferador de peroxissoma (PGC-1 α) e o fator de transcrição A mitocondrial (TFAM), indicando um aumento na biogênese mitocondrial.

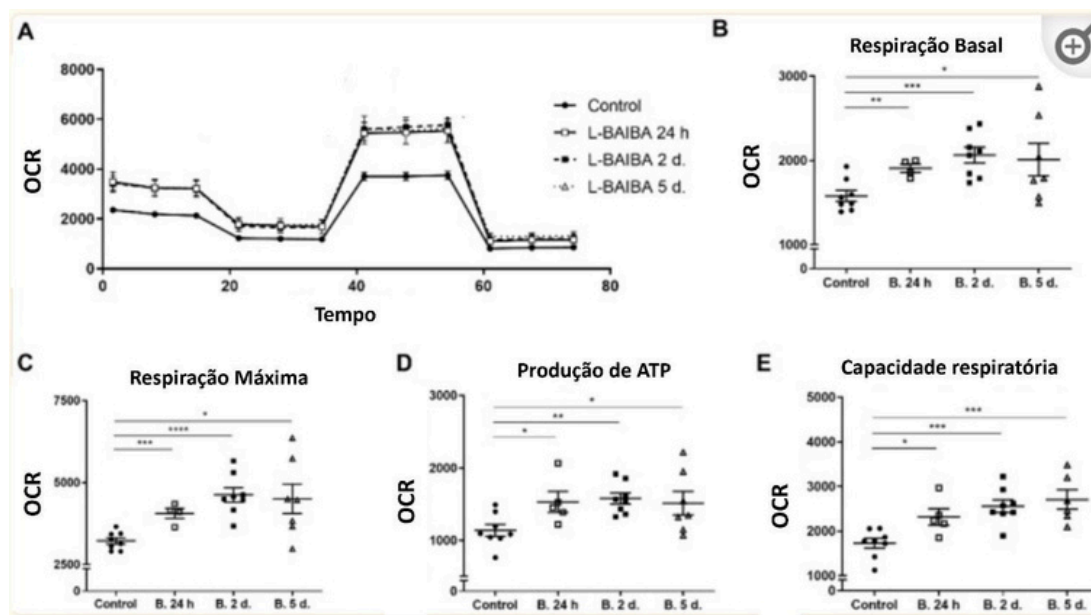


Figura 6. Efeitos do β -aminoisobutírico (L-BAIBA) como regulador da biogênese mitocondrial.

In vivo – Efeitos do β -aminoisobutírico (L-BAIBA) para analisar a função física em voluntários.

O estudo transversal utilizou amostras de soro e dados recuperados de 120 indivíduos que visitaram o Núcleo de Função Musculoesquelética, Imagem e Recursos de Tecidos (FIT Core) do Centro de Pesquisa Clínica do Indiana Center for Musculoskeletal Health (Indianapolis, Indiana) entre 3/ 2018 e 4/2019. O FIT Core serve para fornecer: (1) desempenho padronizado de testes de função física e resultados relatados pelo paciente relacionados à função física, (2) resultados de imagem para composição corporal e saúde óssea, e (3) a coleta e armazenamento de amostras biológicas dentro do Biobanco de Indiana.

Os indivíduos de ambos sexos foram randomizados em quatro grupos de idade (20-34, 35-49, 50-64 e 65+ anos) e classificados por seu desempenho no teste de força de preensão manual do FIT Core. Neste estudo, os níveis séricos de L- e D-BAIBA foram quantificados em 120 indivíduos com idades entre 20 e 85 anos, 60 mulheres e 60 homens classificados como com desempenho “baixo”, “médio” ou “alto”, (n = 20) de acordo com testes de desempenho físico de melhor força de preensão e no teste do número de apoios de cadeira concluídos.

Esses testes foram selecionados porque avaliam a função dos membros superiores e inferiores, sendo testes de força muscular esquelética recomendados para identificar a sarcopenia. Os 5 indivíduos dentro de cada sexo e faixa etária com classificação composta mais baixa, média e mais alta foram selecionados e agrupados como desempenho baixo (LP), médio (AP) e alto (HP), respectivamente e a análise de associação foi realizada utilizando Spearman (S) e Pearson (P).

Quando todas as 120 amostras (60 mulheres e 60 homens, com idades entre 20 e 85 anos) foram examinadas, o L-BAIBA teve uma associação positiva de Spearman com o IMC (0,23, $p < 0,05$) e com a massa gorda total (0,19, $p < 0,05$). O D-BAIBA apresentou correlação positiva de Pearson (P) com a idade (0,20, $p < 0,05$) e associação positiva de Spearman (S) com a velocidade habitual da marcha (0,20, $p < 0,05$).

Quando os 120 participantes foram divididos entre mulheres e homens, nos 60 participantes do sexo feminino, o L-BAIBA teve uma associação positiva de Spearman com IMC (0,26, $p < 0,05$), peso (0,27, $p < 0,05$) e DMO subtotal (0,28, $p < 0,05$). O L-BAIBA nos 60 homens foi positivamente relacionado com a massa gorda total (0,26, $p < 0,05$). O D-BAIBA correlacionou-se positivamente com o TC6 (0,27, $p < 0,05$) nos 60 homens.

Ácido Aminobutírico	HP	AP	LP	Geral
Tamanho da amostra	40	40	40	120
L-BAIBA (μ M)	0.034 $\pm$ 0.030	0.054 $\pm$ 0.096	0.040 $\pm$ 0.030	0.043 $\pm$ 0.060
D-BAIBA (μ M)	1.65 $\pm$ 0.94	1.46 $\pm$ 0.61	1.49 $\pm$ 0.72	1.53 $\pm$ 0.77

Figura 7. Concentrações séricas de L-eD-BAIBA em diferentes populações de desempenho físico.

In vivo – Efeitos do β -aminoisobutírico (L-BAIBA) na resistência a insulina.

Neste estudo, foram avaliados os efeitos do ácido β -aminoisobutírico (BAIBA) na resistência à insulina e inflamação induzida por condição hiperlipidêmica, mediada por uma via de sinalização envolvendo proteína quinase ativada por AMP (AMPK).

As células C2C12 do músculo esquelético de camundongos foram tratadas com palmitato ou dieta rica em gordura (HFD) e BAIBA. A inflamação e a expressão de genes associados à sinalização da insulina foram determinadas por Western Blot e PCR quantitativa em tempo real. Genes selecionados de vias candidatas foram avaliados por pequenos Knockdown de RNA e inibidores específicos.

O tratamento com BAIBA melhorou o comprometimento da sinalização de insulina mediada pelo substrato do receptor de insulina (IRS) -1 / Akt em miócitos C2C12 tratados com palmitato e no músculo esquelético de camundongos alimentados com HFD. Além disso, o tratamento com BAIBA reverteu os aumentos de peso corporal induzidos pela HFD e melhorou a tolerância prejudicada à glicose em camundongos.

Esses resultados são os primeiros a demonstrar que o BAIBA atenua a resistência à insulina, suprime a inflamação e induz a oxidação de ácidos graxos através da via AMPK-PPAR δ no músculo esquelético.

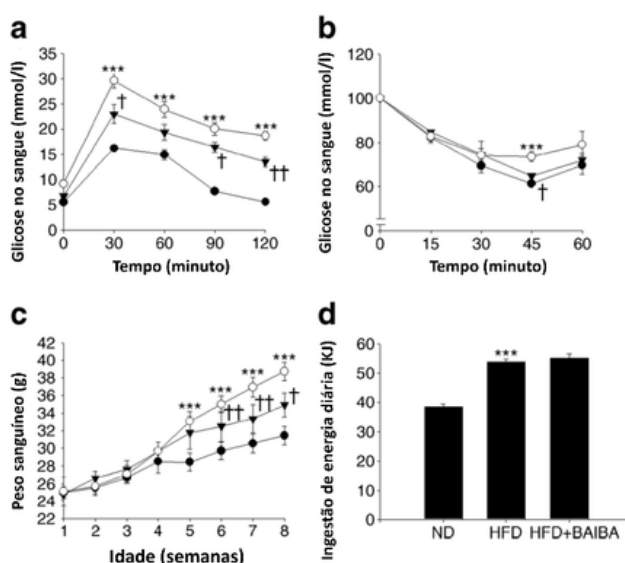


Figura 8. Administração de BAIBA melhora a resistência à insulina em camundongos: (a) Protocolo de teste de tolerância a glicose intraperitoneal e (b) Teste de tolerância à insulina. (c) Medição do peso corporal e (d) Ingestão de energia em camundongos.

Bolinha branca: HFD

Bolinha preta: ND

Triângulo preto: HFD + BAIBA

In vivo – Cinética de absorção dose-resposta da suplementação oral de ácido L-beta-aminoisobutírico (L-BAIBA) em homens e mulheres saudáveis

Este foi um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em homens e mulheres saudáveis, onde os participantes do estudo completaram cinco condições de suplementação, aproximadamente no mesmo horário entre 06:00 e 10:00 horas, de forma cruzada com um período mínimo de eliminação de 48 horas. Para cada condição de suplementação, uma dose única foi consumida após completar um jejum noturno (8-10 horas) e evitar nicotina, álcool e cafeína, bem como abstinência de exercícios por 24 horas.

De forma randomizada, duplo-cega e controlada por placebo, os participantes do estudo consumiram um placebo (Dextrina Resistente à Tapioca) (PLA), 1.500 mg de L-valina (V1500) ou 250 mg (B250), 500 mg (B500) , ou 1.500 mg (B1500) de ácido L-beta-aminoisobutírico (Mito Burn®).

Após a ingestão do suplemento, foram coletadas amostras de sangue venoso nos tempos 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 e 300 minutos e após o processamento, todas as amostras de sangue foram armazenadas a -80 °C.

Como resultado, em termos de biodisponibilidade, um claro padrão dose-resposta foi evidente, pois o B1500 apresentou Concentração Máxima (Cmax) e AUC (Área sobre a curva) significativamente mais altas quando comparado a todas as outras condições suplementares. Valores semelhantes de CMax e AUC foram observados entre B250 e B500, mas ambas as doses foram maiores que V1500 e PLA.

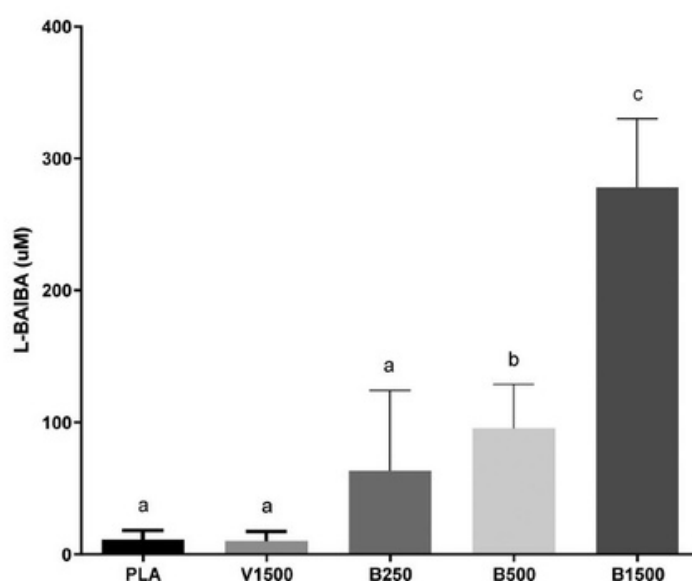


Figura 9.Concentrações de L-BAIBA. Cada barra representa a concentração máxima média paracada condição.

Tempo (min)	PLA	V1500	B250	B500	B1500
0	4 (33%)	3 (25%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
30	3 (25%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)
60	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (58.3%)	6 (50%)	8 (67%)
90	2 (16.7%)	2 (16.7%)	3 (25%)	3 (25%)	2 (16.7%)
120	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
180	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)
240	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
300	1 (8.3%)	3 (25%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Figura 7.Tempo (minutos) até a concentração máxima (TMáx) de L-BAIBA

A ingestão oral de diferentes doses de L-BAIBA leva a aumentos dose-resposta nas concentrações de L-BAIBA no sangue, enquanto a suplementação com valina não aumenta as concentrações plasmáticas de L-BAIBA. As mulheres relataram valores de AUC mais elevados quando comparadas aos homens após a dose de 1.500 mg de BAIBA.

Farmacotécnica

Estabilidade(produtofinal): O produto é estável do ponto de vista da segurança.

pH Estabilidade (produto final): Não encontradonas referências bibliográficas pesquisadas.

Solubilidade: Pouco solúvel em água

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula: Ativo Higroscópico.

Orientações Farmacotécnicas: Ideal para cápsulas,sachês e preparação de drinks. Testado termicamente até 100°C.

Compatibilidades (para veículos): Não aplicável.

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não aplicável.

Incompatibilidades: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo

Armazenar à temperatura ambiente em um recipiente hermético longe da umidade.

fabricante: **Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia:**

De acordo o critério de conservaçãodo insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final em temperatura ambienteem um recipiente hermético longeda umidade, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Referências Bibliográficas

DossiêTécnico do Fabricante.

Shunchang Li, et al. Exercise Pills: At the Starting Line. Trends in Pharmacological Sciences, December 2015, Vol. 36, No. 12.

Davide Guerrieri, et al. Exercício em uma pílula: o que há de mais recente em miméticos de exercícios. doi: 10.3233/BPL-160043, 2017.

IrenaAudzeyenka, et al. β -Aminoisobutyric acid (L-BAIBA) is a novel regulator of podocytes, mitochondrial biogenesis and respiratory function in human <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27914-8>, 2023.

Lee D. Roberts, et al. O ácido β -aminoisobutírico induz escurecimento da gordura branca e β -oxidação hepática e está inversamente correlacionado com fatores de risco cardiometabólicos. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.003

Charalampos Lyssikatos, et al. L- β -aminoisobutyric acid, L-BAIBA, a marker of bone mineral density and body mass index, and D-BAIBA of physical performance and age. Espanha, 2023.

Joesei M. Krieger, et al. Dose-Response Absorption Kinetics of Oral L-Beta- Aminoisobutyric Acid (L-BAIBA) Supplementation in Healthy <https://doi.org/10.1080/19390211.2022.2128141>. 2022.