

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 455**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/00** (2006.01)

**A23L 33/11** (2006.01)

**A23L 33/15** (2006.01)

**A23L 33/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2005 PCT/US2005/010467**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2005 WO05094333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2005 E 05731047 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 1732605**

54 Título: **Suplementos nutricionales multivitamínicos y minerales**

30 Prioridad:

**29.03.2004 US 557247 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**29.11.2019**

73 Titular/es:

**PF CONSUMER HEALTHCARE 1 LLC (100.0%)  
Corporation Trust Center, 1209 Orange Street  
Wilmington, DE 19801, US**

72 Inventor/es:

**BUBNIS, WILLIAM, A.;  
COTTER, RICHARD;  
HERMAN, PAUL, W.;  
MOREINES, JUDITH;  
POXON, SCOTT, W.;  
SUTTON, BRUCE, W.;  
VERNON, JEFFREY, V.;  
WALTERS, DENISE, L.;  
WILLIAMS, MICHAEL, G. y  
WITTENBERG, NEIL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 733 455 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Suplementos nutricionales multivitamínicos y minerales

### Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a suplementos nutricionales. Las características de la invención incluyen la provisión en suplementos multivitamínicos y/o minerales de ingredientes y micronutrientes para facilitar la reducción del colesterol y/o la reducción de la homocisteína y/o la reducción de la oxidación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C en inglés) en los seres humanos. En particular, la invención se refiere a suplementos multivitamínicos y/o minerales que incluyen al menos un componente conocido por reducir el colesterol.

10 Durante mucho tiempo se ha establecido que varios compuestos químicos a los que se hace referencia típicamente como vitaminas y minerales proporcionan un valor significativo en el mantenimiento de una persona en un estado saludable y/o el tratamiento de afecciones médicas específicas, incluso cuando se administran en cantidades relativamente bajas. A lo largo de los años se han identificado varias de tales vitaminas y minerales. Por ejemplo, las vitaminas incluyen A, C, D, E y la familia de las vitaminas B y los minerales incluyen hierro, zinc, calcio y cromo. El cuerpo humano no sintetiza la mayoría de estos compuestos que son esenciales en el mantenimiento de la salud del cuerpo humano. Por tanto, estas vitaminas y minerales necesarios se deben obtener a partir de una fuente externa. Las dos fuentes externas más comunes son los alimentos y los suplementos nutricionales. El alimento es, típicamente, la fuente primaria para la obtención de los nutrientes necesarios; sin embargo, la mayoría de las personas no consume los alimentos que proporcionan de manera constante los requisitos diarios necesarios de vitaminas y minerales. Por tanto, los suplementos nutricionales vitamínicos y minerales se han convertido en un procedimiento reconocido para el cumplimiento con las normas médicas y de salud aceptadas.

15 Si bien se ha mostrado que determinadas vitaminas y minerales son esenciales para el mantenimiento de la salud de una persona, el uso de suplementos nutricionales vitamínicos y minerales ha permitido la posibilidad de incluir micronutrientes que, aunque no son absolutamente esenciales para el mantenimiento de la salud, proporcionan un beneficio significativo hacia el mantenimiento de la salud. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.361.800 de Cooper y col. proporciona una preparación de suplemento multivitamínico con una composición de micronutrientes que pretende disminuir los niveles de homocisteína en plasma y los niveles de glucosa en plasma.

20 Un problema de salud importante para muchas personas es el problema del colesterol alto. Si bien hay muchos medicamentos disponibles para el tratamiento de este problema, la mayoría de los medicamentos comunes requieren la supervisión de un médico para su uso y son relativamente caros. Evidentemente, el cuidado y el uso de estos medicamentos por parte de un médico en los casos de colesterol muy elevado o crónicamente elevado son muy importantes, pero los medicamentos se usan cuando el nivel de colesterol es una amenaza grave para la salud.

25 Algunas composiciones herbarias/naturales de vitaminas y/o minerales y/o nutricionales que contienen fitoesteroles, compuestos que se cree que facilitan la reducción del colesterol, están disponibles en el mercado. Sin embargo, la eficacia de estas composiciones de productos herbarias/naturales para la reducción del colesterol es cuestionable, ya que típicamente contienen de 20 a 50 mg de fitoesterol por dosis. Esto está sustancialmente por debajo de la cantidad que la FDA (Food and Drug Administration) reconoce como dosis eficaz de fitoesterol para la reducción de los niveles de colesterol. En 21 CPR 101.83 con fecha del 14 de febrero de 2003, la FDA indica que 800 mg/día es la ingesta eficaz más baja de fitoesteroles para reducir el riesgo de cardiopatía coronaria.

30 Los documentos US 2002/103139 y US 2004/018248 desvelan comprimidos adecuados como suplementos nutricionales que comprenden un fitoesterol o una estatina, respectivamente. El documento EP 0 669 835 desvela comprimidos adecuados para suplementos nutricionales que comprenden un fitoesterol y dióxido de silicio como adsorbente. Por último, el documento US 2001/009677 describe comprimidos masticables que comprenden un éster de etanol y Tixosil como adsorbente. Sin embargo, todavía resulta deseable tener una forma conveniente, práctica y relativamente barata de facilitar la reducción de los niveles de colesterol y/o la reducción de la homocisteína y/o la disminución de la oxidación del LDL-C en los seres humanos antes de que el colesterol alcance un nivel que se convierta en una amenaza grave para la salud.

### Sumario de la invención

35 La presente invención se refiere a un suplemento nutricional, tal como se proporciona en las reivindicaciones, que facilita la provisión de una ingesta adecuada de vitaminas, minerales y otros micronutrientes deseables para la prevención de enfermedades, protección contra pérdidas y deficiencias nutricionales debido a patrones inadecuados de ingesta dietética y factores de estilo de vida y proporciona micronutrientes para facilitar la reducción del colesterol y/o la reducción de la homocisteína y/o la reducción del colesterol de LDL en los seres humanos. La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de una dosificación eficaz del suplemento nutricional en una forma de dosificación práctica y el uso de dicho suplemento nutricional para la reducción de los niveles de colesterol y/o colesterol de LDL y/o homocistina en los seres humanos.

55 Los ingredientes para facilitar la reducción del colesterol incluyen fitoesteroles, fitoesteranos o sus equivalentes, en forma libre o esterificada, policosanol y estatinas. Las estatinas incluyen, por ejemplo, atorvastatina, provastatina,

simvastatina, lovastatina o flavastatina. Típicamente, se usan de aproximadamente 0,8 gramos a aproximadamente 3 gramos de fitoesteroles en los suplementos nutricionales multivitamínicos y minerales.

5 Los ingredientes para facilitar la reducción de la homocistina pueden comprender, más preferentemente, uno o más de los siguientes: de aproximadamente 1,3 mg a aproximadamente 5,1 mg de vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina); hasta aproximadamente 1.400 mcg de folato; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 6 mg de vitamina B<sub>6</sub>; y de aproximadamente 2,4 mcg a aproximadamente 200 mcg de vitamina B<sub>12</sub>.

10 Los ingredientes para facilitar la reducción de la oxidación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) pueden comprender, más preferentemente, uno o más de los siguientes: de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 250 mg de vitamina C; de aproximadamente 20 UI a aproximadamente 200 UI de vitamina E; de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 3 g de licopeno; y de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 75 mcg de selenio.

La composición descrita en el presente documento puede incluir, además, un diluyente, tal como, por ejemplo, un compuesto de calcio, un compuesto de magnesio, una microcristalina celulosa, un almidón o una combinación de los mismos.

15 La composición comprende un absorbente, dióxido de silicio.

La invención es útil para la reducción de los niveles de colesterol, la reducción de la homocisteína y la disminución de la oxidación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en seres humanos mediante la administración de la composición de la invención a un ser humano.

20 La invención incluye, además, un procedimiento para la formación de comprimidos de suplementos nutricionales que comprenden al menos un fitoesterol, comprendiendo el procedimiento: proporcionar al menos un fitoesterol y al menos un diluyente; granular el fitoesterol y el al menos un diluyente en condiciones de granulación de alta cizalla para formar una granulación; moler la granulación; y añadir un absorbente a la granulación.

25 En procedimientos de granulación en húmedo, el procedimiento puede comprender, además, el secado de la granulación y el absorbente se añade preferentemente después del secado. Un secador de lecho fluido es un ejemplo de un secador adecuado para el secado de la granulación.

El procedimiento puede comprender comprimir la granulación para formar un comprimido. Los comprimidos se pueden recubrir con una capa de película que comprende alcohol de polivinilo (PVA), por ejemplo.

En una realización, una cantidad eficaz diaria del suplemento nutricional comprende dos comprimidos, teniendo cada uno de los dos comprimidos un volumen menor de 2 centímetros cúbicos.

30 En una realización, una cantidad eficaz diaria del suplemento nutricional comprende cuatro comprimidos o menos, teniendo cada comprimido un volumen menor de 1,5 centímetros cúbicos.

En algunas realizaciones, los comprimidos pueden tener una forma oblonga, ovalada, ovalada modificada o de cápsula.

35 Como alternativa, una cantidad eficaz diaria del suplemento nutricional puede comprender una o más cápsulas, una o más unidades de administración masticables, un polvo o una bolsita.

### **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 es una vista de extremo de una realización ejemplar de un comprimido de la composición de la invención;

40 la Figura 2 es una vista superior de una realización ejemplar de un comprimido de la composición de la invención;

la Figura 3 es una vista de lado de una realización ejemplar de un comprimido de la composición de la invención;

la Figura 4 es un gráfico que muestra los datos de desintegración de comprimidos de los comprimidos de dos realizaciones ejemplares de la composición de la invención en agua; y

45 la Figura 5 es un gráfico que muestra los datos de desintegración de comprimidos de los comprimidos de dos realizaciones ejemplares de la invención en ácido.

### **Descripción detallada de la invención**

50 La invención proporciona un suplemento nutricional que en una realización es un suplemento nutricional multivitamínico y mineral para su administración a seres humanos, que tiene al menos un ingrediente para facilitar la reducción del colesterol. El ingrediente de reducción del colesterol son los fitoesteroles. En algunas realizaciones, el suplemento nutricional incluye, además, al menos un ingrediente para la reducción de la homocisteína y/o reducción

del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). El suplemento nutricional multivitamínico y mineral puede comprender uno o más de: vitamina A y/o precursores de la vitamina A; vitamina C; vitamina D; vitamina E; vitamina K; tiamina; vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina); niacina; vitamina B<sub>6</sub>; ácido fólico; vitamina B<sub>12</sub>; biotina; ácido pantoténico; hierro; yodo; magnesio; zinc; selenio; cobre; manganeso; calcio; fósforo; molibdeno; boro; níquel; silicio; estaño; vanadio; cromo; potasio; cloruro; colina; licopeno; y la luteína. Cuando se administra a un ser humano sobre una base regular (por ejemplo, a diario), la composición de la invención facilita la ingesta adecuada de vitaminas y minerales y la provisión de otros micronutrientes para promover la buena salud, incluyendo los micronutrientes que facilitan el descenso de los niveles de colesterol y/o la reducción de la homocisteína y/o la disminución del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en seres humanos. En otras realizaciones, el suplemento nutricional puede incluir una o más vitaminas en combinación con al menos un ingrediente de descenso del colesterol o al menos un mineral en combinación con al menos un ingrediente de descenso del colesterol. Los términos "suplemento nutricional" o "suplemento" deben tomarse para referirse a cualquiera o todas las realizaciones (por ejemplo, un suplemento multivitamínico y mineral con al menos un agente de descenso del colesterol, una composición que comprende al menos una vitamina y al menos un agente de descenso del colesterol o una composición que comprende al menos un mineral y al menos un agente de descenso del colesterol). El suplemento nutricional puede comprender, además, en algunas realizaciones, otros agentes activos, tales como, por ejemplo, agentes activos de descenso de la homocisteína o uno o más agentes activos que proporcionan un beneficio nutricional y/o para la salud. Una realización preferida de la invención es un suplemento multivitamínico y mineral con al menos un agente de descenso del colesterol, ya que tal suplemento proporciona un procedimiento sencillo para el tratamiento de las deficiencias nutricionales y promueve el cumplimiento en el uso por parte de una persona que necesita suplementos nutricionales.

La invención proporciona, además, un procedimiento para la preparación de formas de dosificación sólidas que comprenden componentes de suplementos nutricionales en cantidades eficaces en una unidad o unidades compatibles con el consumo humano conveniente. (Por ejemplo, en una forma de dosificación en la que se contienen una cantidad eficaz diaria de al menos un suplemento vitamínico y/o mineral y al menos un ingrediente de reducción del colesterol en 2-4 comprimidos de un tamaño que un ser humano adulto prácticamente puede tragar). Típicamente, el número y la cantidad de componentes de vitaminas y minerales necesarios para proporcionar una dosificación diaria eficaz para complementar, en general, las deficiencias nutricionales constituyen un volumen sustancial del comprimido. La provisión de uno o más componentes adicionales en el suplemento para facilitar la reducción del colesterol aumenta, además, el volumen de material a incluir en una forma de dosificación.

La preparación de una forma de dosificación sólida que contenga cantidades eficaces de un número significativo de vitaminas y minerales y fitoesterol en una unidad de dosificación práctica, por ejemplo, resulta particularmente difícil porque se necesita un mínimo de 800 mg de fitoesterol al día para cumplir con la norma de la FDA para la eficacia y el fitoesterol es un material ceroso con una densidad aparente baja. Los inventores han abordado estos problemas mediante el desarrollo de un procedimiento de preparación (por ejemplo, un procedimiento de fabricación) que emplea técnicas de granulación y/o el uso de diluyentes y/o el uso de excipientes absorbentes para preparar una forma de dosificación comprimida que comprende cantidades diarias eficaces de los componentes del suplemento nutricional preferentemente en 2-4 comprimidos de un tamaño de comprimido adecuado para ser tragado por parte de un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "agente de descenso del colesterol" o "agente de reducción del colesterol" significa cualquier compuesto, combinación de compuestos, incluyendo cualquier extracto o componente vegetal, hallado o procesado de manera natural, o compuesto sintético que tiene la propiedad de disminuir los niveles de colesterol cuando se administra en una cantidad eficaz.

Todas las cantidades especificadas en el presente documento se basan en miligramos, a menos que se indique de otro modo. El término "IU" representa Unidades Internacionales. El término "mcg" significa microgramos, "mg" significa miligramos y "g" significa gramos. Además, se debe entender que las cantidades de componentes desveladas en el presente documento son para una dosificación diaria y que una dosificación diaria puede comprender una unidad de dosificación o una pluralidad de unidades de dosificación.

Una "dosificación eficaz" de un nutriente es al menos la cantidad mínima del nutriente que se necesita sobre una base diaria reconocida por la United States Food and Drug Administration (FDA) para la provisión de un beneficio nutricional o para la salud. Además, se observa que, en algunas guías, la FDA recomienda que las dosificaciones diarias de suplementos multivitamínicos y minerales se dividan y administren en dos unidades de dosificación tomadas en intervalos de tiempo separados durante el día. Típicamente, con las comidas o los alimentos, por ejemplo, tales como dos veces al día con las comidas. Por consiguiente, se dan cantidades para las dosificaciones diarias, pero se debe entender que la dosificación diaria puede ser en unidades de dosificaciones múltiples y el consumo de estas unidades se puede producir al mismo tiempo o en diferentes tiempos durante el día.

Típicamente, los esteroides y estanoles derivados de fuentes vegetales se denominan fitoesteroides y fitoestanoles. Los fitoesteroides y los fitoestanoles son compuestos naturales que se pueden consumir de manera regular como parte de una dieta saludable. Por consiguiente, si bien los materiales derivados de plantas son la fuente preferida de estos compuestos, en la práctica de la invención se pueden usar esteroides sintetizados equivalentes o esteroides de otras fuentes. Cualquier referencia al uso del fitoesterol o los fitoestanoles en el presente documento se debe

entender que se aplica a esteroides o estanoles equivalentes de fuentes alternativas. Se debe entender, en términos del análisis de las cantidades de la composición, que los esteroides o fitoesteroides se pueden usar en cantidades similares o viceversa.

5 Existen múltiples entidades químicas específicas clasificadas como fitoesteroides, incluyendo, pero sin limitación, beta-sitosterol, campesterol y estigmasterol, por ejemplo. En los suplementos nutricionales de la presente invención se puede emplear una sola especie química específica de fitoesterol o mezclas que comprenden una pluralidad de especies químicas específicas de fitoesteroides. Por ejemplo, una mezcla de fitoesteroides que tienen beta-sitosterol, campesterol y sigmaesterol como componentes principales es un ejemplo de una mezcla adecuada para su uso en la práctica de la invención. Las preparaciones comerciales de fitoesteroides mixtos están disponibles a través de proveedores, tales como Cargill y ADM (Archer Daniels Midland), por ejemplo. Asimismo, la clase de fitoesteroides incluye múltiples especies químicas específicas de fitoesteroides. Por consiguiente, la referencia a los fitoesteroides en las composiciones analizadas en el presente documento se debe tomar que incluye tanto formas de especies químicas específicas individuales como mezclas.

15 Los alimentos, tales como frutas, verduras, panes y otros productos de grano integral, y la mayoría de los aceites vegetales contienen al menos algunos fitoesteroides. Sin embargo, resulta difícil consumir suficiente cantidad de estos alimentos sobre una base diaria para obtener una ingesta suficiente de fitoesterol para tener un efecto de descenso del colesterol. Basándose en datos de ensayos clínicos sobre el uso de fitoesteroides en la dieta, la FDA recomienda una ingesta diaria de al menos 0,8 gramos (800 mg) de fitoesteroides como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol para proporcionar beneficios significativos para el descenso del colesterol. El consumo de los suplementos nutricionales de la presente invención es una forma de garantizar que se logre una ingesta diaria eficaz.

Se cree, pero los inventores no desean estar ligados a la teoría, que los esteroides y los estanoles vegetales ingeridos compiten con el colesterol para disminuir la absorción y reabsorción del colesterol en el intestino delgado porque estos son estructuralmente similares al colesterol.

25 Hasta cierto punto, cuanto más esteroles, tal como fitoesterol, que esté presente en forma libre en el intestino después de una comida, menos absorción y reabsorción de colesterol se producirá. Además, los fitoesteroides y fitoesteroides consumidos y sus equivalentes no se absorben en un grado apreciable. Por tanto, se cree que los fitoesteroides inhiben la absorción de colesterol por parte del cuerpo y fluyen a través del sistema sin absorción. Un estudio mostró que el efecto global puede ser una disminución promedio en los niveles en sangre del colesterol de lipoproteínas de baja densidad "bajo" (por ejemplo, el "LDL-C") del 8-15 %, sin efectos adversos observados o identificados. (Véase "Plant Sterol-Fortified Orange Juice Effectively Lowers Cholesterol Levels In Mildly Hypercholesterolemic Healthy Individuals". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Marzo de 2004; 24(3):e25-8. Epub 05 de febrero de 2004). Preferentemente, el suplemento nutricional multivitamínico y mineral comprende hasta aproximadamente 3 g de la forma libre o la forma esterificada de fitoesteroides y, más preferentemente, al menos aproximadamente 800 mg de fitoesteroides. Lo más preferentemente, el suplemento comprende aproximadamente 800 mg de fitoesteroides en forma libre.

40 El policosanol es el término genérico utilizado para una mezcla de alcoholes saturados alifáticos primarios de cadena larga que pueden reducir el colesterol en suero total y los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). El policosanol también se conoce como policosanol, policosinal y policosinol. Estos alcoholes se derivan de las ceras de plantas, tales como la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*) y los ñames (por ejemplo, *Dioscorea oponita*). Estos también se hallan en la cera de abejas. El principal alcohol de cadena larga en el policosanol es el 1-octacosanol de 28 carbonos y el más abundante a continuación es el 1-triacontanol de 30 carbonos. Otros alcoholes de cadena larga presentes en concentraciones mucho menores comprenden: 1-docosanol (C<sub>22</sub>), 1-tetracosanol (C<sub>24</sub>), 1-hexacosanol (C<sub>26</sub>), 1-heptacosanol (C<sub>27</sub>), 1-nonacosanol (C<sub>29</sub>), 1-dotriacontanol (C<sub>32</sub>) y 1-tetracontanol (C<sub>34</sub>). Estos alcoholes de cadena larga son sustancias cerosas sólidas y son insolubles en agua. Estos se conocen de manera colectiva como alcoholes alifáticos.

55 El mecanismo de acción de la actividad de descenso del colesterol indicada del policosanol es desconocido y los inventores no desean estar ligados a ninguna teoría. Se han sugerido varias teorías con respecto al procedimiento de acción del policosanol en la literatura, incluyendo la sugerencia de algunos estudios en animales de que el policosanol puede inhibir la síntesis de colesterol en el hígado mediante la regulación reductora de manera indirecta de la HMG-CoA reductasa. (Véase "Policosanol Safety Down Regulates HMG-CoA Reductase - Potential As A Component of the Esselstyn Regimen". *Med.Hypotheses*. Septiembre de 2002; 59(3):268-79). Otros han sugerido que el policosanol puede alterar la síntesis de colesterol entre las etapas de producción de acetato y mevalonato y/o aumentar el procesamiento del LDL-C dependiente del receptor. (Véase "Policosanol: Clinical Pharmacology and Therapeutic Significance of a New Lipid-Lowering Agent". *Am. Heart J.* Febrero de 2002; 143(2): 356-65). Otros han sugerido que el policosanol también puede reducir la peroxidación de lípidos (véase "Effect of Policosanol on *In Vitro* and *In Vivo* Rat Liver Microsomal Lipid Peroxidation". *Arch.Med.Res.* Otoño de 1997; 28(3): 355-60). Se cree que los alcoholes de cadena larga parecen tener diferentes actividades biológicas, por ejemplo, el octacosanol por sí solo puede no tener las mismas actividades que el policosanol, y que, al menos en algunos casos, la combinación de todos o algunos de los alcoholes en el policosanol puede funcionar de manera sinérgica.

Las estatinas, incluyendo atorvastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina y fluvastatina, se cree que son 3-hidroxi-3 metil glutaril CoA competitivos, en lo sucesivo en el presente documento denominados como inhibidores de la HMGCoA reductasa. Por consiguiente, se cree que son eficaces en la reducción del colesterol y se cree que son eficaces en la prevención de no solo los infartos de miocardio recurrentes, sino también los primeros infartos de miocardio. En algunos casos, las estatinas también pueden reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares. En una realización, las estatinas pueden incluirse en el suplemento nutricional multivitamínico y mineral.

Se conocen varias vitaminas y minerales que facilitan la reducción del colesterol, reducción de la homocisteína y/o reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Mediante la provisión de uno de estos agentes o una combinación de los mismos, en un suplemento nutricional multivitamínico y nutricional, la presente invención proporciona una forma conveniente, práctica y relativamente barata de facilitar la reducción de los niveles de colesterol y/o la reducción de los niveles de la homocisteína y/o la disminución de la oxidación del LDL-C en los seres humanos.

La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico, se cree que es necesaria para la síntesis de colágeno y se usa como antioxidante. Se cree que la vitamina C combate la infección, reduce la inflamación, cura las heridas, reduce el riesgo de cardiopatías mediante la reducción de la oxidación del LDL-C, disminuye el colesterol, reduce el riesgo de cánceres de pulmón, estomacales y esofágicos, reduce las anomalías epiteliales cervicales, inhibe la N-nitrosamina y reduce la gravedad de los resfriados. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 250 mg y preferentemente aproximadamente 60 mg de vitamina C.

La vitamina E es necesaria para el mantenimiento de las membranas celulares y para la salud neurológica. La vitamina E alivia los sofocos, alivia la mastodinia, ayuda en la lucha contra la enfermedad mamaria fibroquística, reduce los tumores mamarios, reduce el riesgo de cáncer de pulmón y reduce el riesgo de cardiopatía mediante la reducción de la oxidación del colesterol LDL-C. La vitamina E es el término genérico para un grupo de sustancias relacionadas, que incluyen alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol y delta-tocoferol. Además, cada uno de estos cuatro compuestos tiene una forma "d", que es la forma natural, y una forma "dl", que es la forma sintética. Todas las formas de todas las sustancias cubiertas por la vitamina E se incluyen en el presente documento. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 20 UI a 200 UI de vitamina E.

El suplemento nutricional puede comprender una o más de las vitaminas del complejo B. Las vitaminas B incluidas en el suplemento nutricional pueden incluir tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>), niacina (vitamina B<sub>3</sub>), ácido pantoténico (vitamina B<sub>5</sub>), piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>), biotina, ácido fólico y las cobalaminas (vitamina B<sub>12</sub>) o una combinación de los mismos. Las vitaminas B son solubles en agua. De estas vitaminas, se sabe que la B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y la vitamina B<sub>12</sub> (por ejemplo, o las cobalaminas) reducen los niveles de homocisteína. Sin embargo, debido a la naturaleza beneficiosa de las vitaminas B en general, todas ellas están contempladas para su uso en una realización de la invención.

La vitamina B<sub>1</sub> o tiamina ayuda a mantener saludables las membranas mucosas y colectivas ricas en colágeno, ayuda a mantener los músculos lisos, ayuda en la formación de células sanguíneas y resulta necesaria para la correcta función del sistema nervioso. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 1,2 mg a aproximadamente 4,5 mg y preferentemente aproximadamente 1,5 mg de tiamina.

La vitamina B<sub>2</sub> o riboflavina es necesaria para un cabello, unas uñas y unas membranas mucosas saludables e interviene en la formación de glóbulos rojos, la reducción de homocisteína, la producción de anticuerpos y el crecimiento global. El suplemento nutricional de la invención puede comprender de aproximadamente 0,9 mg a aproximadamente 5,1 mg y preferentemente de aproximadamente 1,3 a 1,7 mg de riboflavina.

La vitamina B<sub>3</sub> o niacina ayuda en la producción de la mayoría de las hormonas sexuales, dilata los vasos sanguíneos y ayuda a mantener la circulación sanguínea. La niacina es el nombre genérico de un grupo de compuestos, que presentan actividad de niacina, e incluye niacinamida y ácido nicotínico. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg y preferentemente aproximadamente 20 mg de niacina como niacinamida.

La vitamina B<sub>6</sub> o piridoxina interviene en la producción de ácido ribonucleico (ARN) y ácido desoxirribonucleico (ADN), la reducción de homocisteína y muchas otras reacciones en el cuerpo. La piridoxina se refiere e incluye tres compuestos diferentes: piridoxina, piridoxamina y piridoxal. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 6 mg y más preferentemente aproximadamente 5 mg de vitamina B<sub>6</sub>.

El ácido fólico se usa en la producción de glóbulos rojos, la producción de hormonas y la síntesis de ADN. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 800 mcg de folato (ácido fólico) y, más preferentemente, aproximadamente 800 mcg de ácido fólico.

La vitamina B<sub>12</sub> (por ejemplo, las cobalaminas) es necesaria para el metabolismo global, la función del sistema nervioso, el metabolismo del ácido fólico, la reducción de homocisteína y la producción de glóbulos rojos. Existen al menos tres formas activas de cobalamina: cianocobalamina, hidroxocobalamina y nitrocobalamina. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente de aproximadamente 2,4 mcg a aproximadamente 200 mcg y, más

preferentemente, aproximadamente 200 mcg de vitamina B<sub>12</sub>.

La biotina es necesaria para el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas y es necesaria para una piel y un cabello saludables. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 300 mcg y, preferentemente, aproximadamente 30 mcg de biotina.

- 5 El ácido pantoténico, también conocido como vitamina B<sub>5</sub>, es importante para la producción de hormonas de la glándula suprarrenal, aumenta la energía global y ayuda a convertir los alimentos en energía. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 10 mg y, más preferentemente, aproximadamente 10 mg de ácido pantoténico.

- 10 La vitamina A también se contempla para su uso en el suplemento nutricional multivitamínico y mineral de la invención. La vitamina A previene la ceguera nocturna y otros trastornos oculares, mantiene la piel húmeda y elástica, mantiene el cabello, la piel y las encías saludables, reduce el riesgo de cáncer de mama, ayuda a aliviar la mastodinia, reduce el riesgo de cáncer de pulmón, mantiene la estructura celular y la integridad, funciona como antioxidante para prevenir el envejecimiento celular, ayuda a prevenir infecciones y anula las arrugas de la piel y los efectos del daño solar. La vitamina A es una vitamina soluble en grasa. El término vitamina A se usa para incluir compuestos de la retina y otros químicamente similares que se denominan retinoides.

- 15 En la práctica de la invención, la vitamina A se puede proporcionar como una forma de la vitamina A, como carotenoides precursores de la vitamina A, tales como betacaroteno, o como una mezcla de los mismos. Por ejemplo, en una realización típica, el 29 % de la vitamina A se puede proporcionar como betacaroteno, con el resto administrado como acetato de vitamina A. Una realización de la invención puede comprender hasta  
20 aproximadamente 10.000 UI de vitamina A, incluyendo los precursores de la vitamina A, más preferentemente, de aproximadamente 1.300 UI a aproximadamente 5.000 UI y, lo más preferentemente, aproximadamente 3.500 UI de vitamina A en forma de vitamina A o vitamina A y el precursor de la vitamina A beta-caroteno.

- 25 El betacaroteno y otros carotenoides son provitaminas, es decir, precursores de vitaminas, y están relacionados con vitaminas o sustancias similares a las vitaminas, según lo requiera el cuerpo. Aunque los carotenoides incluyen luteína, zeaxantina y licopeno, las cantidades de estos componentes se especifican, de manera específica, en el presente documento y cualquier cantidad de los precursores de la vitamina A citada en el presente documento no se debe interpretar como una cantidad apreciable de luteína, zeaxantina o licopeno.

- 30 La vitamina D también es un mineral esencial que ayuda en la mineralización y la calcificación del hueso, previene el raquitismo en los niños, previene la osteomalacia en los adultos, conserva el crecimiento de los huesos y los dientes y disminuye la presión sanguínea. La vitamina D es soluble en grasa y el colecálciferol o D<sub>3</sub> es la forma preferida. Preferentemente, el suplemento nutricional puede comprender hasta aproximadamente 2.000 UI de vitamina D y más preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 UI de vitamina D.

- 35 La vitamina K es un agente activo de coagulación de la sangre y ayuda en la formación del hueso. Esta también puede ayudar en la retirada del calcio de las placas ateroscleróticas. Las formas preferidas son la filoquinona o K1 y la menaquinona o K2. Preferentemente, el suplemento nutricional puede comprender hasta aproximadamente 90 mcg de vitamina K y lo más preferentemente aproximadamente 25 mcg de vitamina K.

- 40 La colina es necesaria para la función del sistema nervioso y la función cerebral. Esta también es importante para la vesícula biliar y la función hepática. La colina ayuda a mantener la integridad estructural de las membranas que rodean cada célula del cuerpo, pero también puede desempeñar una función en la señalización nerviosa, el transporte de colesterol y el metabolismo energético. En el suplemento nutricional, la colina se puede proporcionar en forma de una sal de colina farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, bitartrato. El suplemento nutricional puede comprender, opcionalmente, hasta aproximadamente 550 mg de colina en forma de bitartrato de colina.

- 45 El hierro se usa en la producción de hemoglobina y mioglobina. En el suplemento nutricional, el hierro se dosifica en forma de un compuesto de hierro farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" es un componente adecuado para su uso en seres humanos sin efectos secundarios indebidos, tales como la irritación, la toxicidad y la respuesta alérgica. Los compuestos de hierro farmacéuticamente aceptables útiles incluyen, pero sin limitación, fumarato ferroso, sulfato de hierro, hierro de carbonilo, gluconato ferroso, cloruro ferroso, lactato ferroso, tartrato ferroso, succinato ferroso, glutamato ferroso, citrato ferroso,  
50 pirofosfato ferroso, colinisocitrato ferroso, carbonato ferroso, complejos de hierro-azúcar-carboxilato y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender hasta aproximadamente 18 mg de hierro dosificado en un compuesto de hierro farmacéuticamente aceptable y, más preferentemente, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 18 mg de hierro.

- 55 El yodo ayuda a metabolizar las grasas, es necesario para la correcta función tiroidea y reduce las afecciones mamarias fibroquísticas. En el suplemento nutricional de la invención, el yodo se dosifica en forma de un compuesto de yodo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de yodo farmacéuticamente aceptables útiles incluyen, pero sin limitación, yoduro de potasio, yoduro de sodio y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente hasta aproximadamente 150 mcg, y más preferentemente, aproximadamente 150 mcg

de yodo.

5 El magnesio se usa en la formación y el crecimiento de los huesos, previene la pérdida ósea, relaja las arterias coronarias, se usa en la gestión de la preeclampsia, el tratamiento de arritmias cardíacas y la gestión de la diabetes. En el suplemento nutricional, el magnesio se dosifica en forma de un compuesto de magnesio farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de magnesio farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, sulfato de magnesio y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender hasta aproximadamente 100 mg de magnesio.

10 El zinc se requiere para la correcta formación del ADN y el ARN y es necesario para el crecimiento, la inmunidad y el desarrollo sexual de las mujeres. En el suplemento nutricional multivitamínico y mineral de la invención, el zinc se dosifica en forma de un compuesto de zinc farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de zinc farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sulfato de zinc, cloruro de zinc, óxido de zinc y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 15 mg y, preferentemente, aproximadamente 15 mg de zinc.

15 El selenio reduce el riesgo de infartos de miocardio y cardiopatías, reduce el riesgo de cáncer, protege contra el envenenamiento por metales y se cree que es sinérgico con la vitamina E en la reducción de la oxidación del colesterol de LDL. Los compuestos de selenio farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, selenato de sodio, selenocisteína, selenometionina u otros quelatos de aminoácidos y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 15 mcg a aproximadamente 75 mcg de selenio dosificado en una forma farmacéuticamente aceptable.

25 El cobre ayuda a mantener los vasos sanguíneos elásticos, es necesario para la formación de elastina y colágeno, funciona como oxidante de hierro y es necesario para el correcto funcionamiento de la vitamina C. En el suplemento nutricional, el cobre se dosifica en un compuesto de cobre farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de cobre farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, óxido cúprico, citrato cúprico, sulfato cúprico, carbonato cúprico, gluconato cúprico y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender hasta aproximadamente 10 mg de cobre dosificado en forma de un compuesto de cobre farmacéuticamente aceptable y, más preferentemente, aproximadamente 1,0 mg de cobre dosificado en forma de gluconato, sulfato o citrato cúprico.

30 El cuerpo necesita calcio para construir y mantener los huesos y dientes fuertes, facilitar la transmisión neuronal y regular la contracción muscular y el ritmo cardíaco. El calcio se pierde a través de la piel mudada, las uñas, el sudor del cabello, la orina y las heces. Si la ingesta no es suficiente, el cuerpo puede retirar el calcio del hueso para obtener el mineral, lo que puede afectar negativamente a la densidad ósea y hacer que los huesos sean más susceptibles a las lesiones. Los compuestos de calcio farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, gluconato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender hasta aproximadamente 200 mg y preferentemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 162 mg de calcio dosificado en una forma farmacéuticamente aceptable.

40 Un nivel bajo de manganeso en el cuerpo puede estar asociado a la diabetes. Por consiguiente, el manganeso parece tener una función en el control de los niveles de azúcar en sangre. El manganeso también puede tener una función en el metabolismo de los aminoácidos y determinadas vitaminas. Los compuestos de manganeso farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cloruro de manganeso, sulfato de manganeso y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 4 mg de manganeso y más preferentemente aproximadamente 1 mg de manganeso.

45 Se cree que el silicio se usa para la construcción de colágeno para los huesos y el tejido conectivo. Los compuestos de silicón farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, silicato de sodio, silicoaluminato de sodio, dióxido de silicio y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente aproximadamente 2 mg de silicio.

50 El molibdeno puede facilitar el correcto metabolismo de las grasas, los carbohidratos y el hierro y puede proteger contra determinados cánceres. Los compuestos de molibdeno farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, molibdato de sodio, quelatos de aminoácidos de molibdeno y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 75 mcg y, más preferentemente, el suplemento nutricional comprende aproximadamente 75 mcg de molibdeno.

55 Se cree que el vanadio tiene una función en la regulación de los niveles de azúcar en la sangre. Los compuestos de vanadio farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, tartrato de vanadio y amonio, metavanadato de sodio, sulfato de vanadilo y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente de aproximadamente 6 mcg a aproximadamente 18 mcg de vanadio y más preferentemente aproximadamente 10 mcg de vanadio.

El boro puede tener una función en el metabolismo mineral. Los compuestos de boro farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, borato de sodio, citrato de boro, quelatos de aminoácidos de boro y combinaciones de

los mismos. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 1,35 mg de boro y preferentemente de aproximadamente 150 mcg a aproximadamente 350 mcg de boro.

5 El níquel puede activar o inhibir la acción de algunas enzimas u hormonas. Los compuestos de níquel farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sulfato de níquel. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 100 mcg de níquel y preferentemente aproximadamente 5 mcg de níquel.

10 Se sabe que el estaño se halla en el cuerpo humano. En las ratas, una deficiencia de estaño puede debilitar el crecimiento. Los compuestos de estaño farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cloruro de estaño. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 10 mcg de estaño y más preferentemente aproximadamente 10 mcg de estaño.

15 El fósforo es necesario para el desarrollo óseo y es un constituyente en todas las clases principales de compuestos bioquímicos. El fósforo, en forma de fosfato en el trifosfato de adenosina, es una fuente de energía clave requerida para la mayoría de los procesos metabólicos. Los compuestos de fósforo farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, formas de fosfato de calcio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fosfato de amonio, fosfato de glicerol y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 0 mg a 750 mg, preferentemente aproximadamente 109 mg de fósforo, dosificado en una forma farmacéuticamente aceptable.

20 El cromo ayuda en la regulación del metabolismo de la glucosa, se usa en la síntesis de ácidos grasos y colesterol, ayuda en el transporte de proteínas, reduce los niveles en sangre de LDL y eleva los niveles en sangre de lipoproteínas de alta densidad. En el suplemento nutricional, el cromo se dosifica en un compuesto de cromo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de cromo farmacéuticamente aceptables útiles incluyen, pero sin limitación, cloruro de cromo, cromo unido a levadura, picolinato, cromo unido a niacina y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 150 mcg de cromo y más preferentemente aproximadamente 120 mcg de cromo.

25 El potasio es necesario para regular el equilibrio del agua, los niveles de acidez, la presión sanguínea y la función neuromuscular. El potasio también es necesario para el metabolismo de los carbohidratos y las proteínas. En el suplemento nutricional, el potasio se dosifica en forma de un compuesto de potasio farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de potasio farmacéuticamente aceptables útiles incluyen, pero sin limitación, cloruro de potasio, sulfato de potasio, glicerosfosfato de potasio, citrato de potasio, gluconato de potasio, fosfato de potasio y combinaciones de los mismos. El suplemento nutricional puede comprender preferentemente de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 80 mg de potasio y más preferentemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 80 mg de potasio.

35 Se ha hallado que el licopeno reduce el riesgo de cáncer y también se ha hallado que disminuye la oxidación del colesterol de LDL a través de sus capacidades antioxidantes. El licopeno se halla principalmente en los tomates, el pomelo rojo, la sandía y otras fuentes y es un carotenoide. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 3 g de licopeno y preferentemente aproximadamente 300 mcg de licopeno.

40 La luteína y la zeaxantina son antioxidantes carotenoides que ayudan a mantener una vista saludable y se ha hallado que reducen el riesgo de cáncer y cardiopatías. Se ha hallado que la luteína disminuye el riesgo y previene el avance de la degeneración macular, la principal causa de ceguera en aquellos mayores de 65 años. La luteína y la zeaxantina se hallan principalmente en el maíz amarillo, la yema de huevo, las espinacas, el brócoli y otras verduras de hoja verde. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 3 g de luteína y preferentemente aproximadamente 250 mcg de luteína. El suplemento nutricional puede comprender de aproximadamente 0 mcg a aproximadamente 3 g de zeaxantina y preferentemente aproximadamente 300 mcg de zeaxantina.

45 Los ensayos epidemiológicos y de intervención han demostrado un beneficio cardiovascular al aumentar los niveles de ácidos grasos omega-3. En un reciente metaanálisis (2002), Bucher y col. examinaron los efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3 en los ensayos controlados aleatorios. Este análisis incluyó 11 ensayos con 7.951 pacientes. Bucher y col. "N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Coronary Heart Disease: A meta-Analysis of Randomized Control Trials"; Am. J. Med.; marzo de 2002, 112(4): págs. 298-304. Los ensayos incluyeron fuentes dietéticas y de suplementos de ácidos grasos omega-3. Estos confirmaron una reducción estadísticamente significativa del 30 % en la tasa de muerte súbita cardíaca en la población con un aumento en la ingesta de ácidos grasos omega-3 tanto de las fuentes dietéticas como de suplementos. Preferentemente, el suplemento nutricional comprende de aproximadamente 0 g a aproximadamente 3 g y lo más preferentemente aproximadamente 1 g de ácidos grasos omega-3.

El cloruro es necesario para ayudar a mantener el equilibrio iónico y de fluido en el cuerpo y es un componente esencial de las secreciones gástricas e intestinales. Los compuestos de cloruro farmacéuticamente aceptables útiles incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de cromo, cloruro de estaño y cloruro de potasio. El

suplemento nutricional multivitamínico y mineral comprende preferentemente hasta aproximadamente 100 mg de cloruro, más preferentemente de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 80 mg y lo más preferentemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg de cloruro.

5 El suplemento nutricional multivitamínico y mineral de la invención está destinado a la administración oral y se puede proporcionar en forma sólida. Además del material activo, el suplemento nutricional multivitamínico y mineral puede incluir, además, excipientes y adyuvantes de procesamiento, tales como: absorbentes, diluyentes, aromatizantes, colorantes, estabilizantes, cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes deslizantes, antiadherentes, agentes de recubrimiento de azúcar o película, conservantes, tampones, edulcorantes artificiales, edulcorantes naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares o alguna combinación de los mismos.

10 Las formas de dosificación de la presente invención se consideran típicamente sólidas. Sin embargo, estas pueden contener componentes líquidos o semisólidos. Las formas de dosificación "sólidas" adecuadas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas que incluyen cápsulas de gel blandas, formas de dosificación masticables y bolsitas y similares. La dosificación diaria puede incluirse en una sola unidad de administración o puede comprender múltiples unidades de administración. La división de la dosificación diaria entre múltiples unidades de administración puede resultar deseable si se usa un comprimido, por ejemplo, para proporcionar un tamaño de comprimido que sea conveniente tragar. Si se usan múltiples unidades de administración, estas se pueden administrar de una sola vez o se pueden administrar en intervalos durante el período de dosificación (por ejemplo, típicamente un día), si se desea. Las guías actuales de la FDA recomiendan que la dosificación diaria se divida y se administre en dos unidades de dosificación tomadas en intervalos separados. Sin embargo, se observa que al menos tres estudios clínicos actuales indican que la dosificación una vez al día de fitoesteroles resulta eficaz. (Véase Plat J, y col.: Effects On Serum Lipids, Lipoproteins and Fat Soluble Antioxidant Concentrations of Consumption Frequency of Margarines and Shortenings Enriched With Plant Sterol Esters. Eur J Clin Nutr 2000, 54:671-677; Matvienko OA y col. A Single Daily Dose of Soybean Phytosterols in Ground Beef Decreases Serum Total Cholesterol and LDL Cholesterol in Young Mildly Hypercholesterolemic Men. Am J Clin Nutr 2002, 76:57-64; y Volpe, R. y col. Effects of Yogurt Enriched With Plant Sterols on Serum Lipids in Patients With Moderate Hypercholesterolemia. British Journal of Nutrition. 2001; 86:233-39).

20 Por consiguiente, se debe entender que las cantidades de las vitaminas, los minerales y los agentes de reducción del colesterol desveladas en el presente documento son para una dosificación diaria y esa dosificación se puede administrar en una sola unidad de administración o en múltiples unidades de administración. En algunas realizaciones, el diseño de empaque se puede usar para facilitar la identificación de la dosificación diaria correcta para el consumidor. Por ejemplo, se puede usar un paquete de tipo ampolla con un etiquetado que indique una dosificación diaria.

30 Las composiciones de comprimidos que contienen esteroides, tales como fitoesterol, presentan desafíos. El fitoesterol tiene una naturaleza cerosa, es hidrófobo, típicamente no fluye bien en forma micronizada y tiene una densidad aparente baja. Estas propiedades causan problemas durante el procedimiento de fabricación (formación de comprimidos) del comprimido, que incluyen, pero sin limitación, la recogida y la adherencia de materiales a herramientas, materiales adheridos a la plataforma giratoria de la prensa durante la compresión y un control deficiente del peso del comprimido. Además, el fitoesterol es difícil de moler porque tiende a obstruir la pantalla de molino, a menos que se criomuele. Antes de la presente invención, los comprimidos con un alto contenido de fitoesterol presentaban típicamente una compresibilidad insuficiente y, una vez sometidos a compresión, tenían una lenta desintegración de comprimido, lo que afectaba negativamente en la administración del fitoesterol tras la ingestión. Se cree que la desintegración puntual es importante para la eficacia. Tal como creen los inventores, sin desear estar sujetos a ninguna teoría, el fitoesterol actúa en forma de partículas primarias en la luz gastrointestinal.

40 Los inventores han descubierto, de manera sorprendente, que el uso de determinados procedimientos de granulación puede producir un comprimido que contiene al menos la mitad de la dosis eficaz diaria de fitoesterol y al menos otra vitamina o mineral en un solo comprimido que es de un tamaño que puede ser tragado por parte de un ser humano. Además, el comprimido de la invención se desintegra en partículas primarias en un tiempo consistente con el tiempo de vaciado gástrico, por ejemplo, se cree que el comprimido que contiene fitoesterol compactado de la invención se desintegra sustancialmente antes de alcanzar la luz gastrointestinal. En una realización, al menos la mitad de la dosis eficaz diaria de fitoesterol y al menos la mitad de la dosis eficaz diaria de una pluralidad de vitaminas y minerales se comprimen en un solo comprimido que puede ser tragado por parte de un ser humano y que se desintegra en un tiempo consistente con el vaciado gástrico. En una realización en la que una dosis eficaz diaria del suplemento nutricional está contenida en dos comprimidos, resulta preferible que el volumen de cada comprimido sea menor de aproximadamente 2 centímetros cúbicos.

50 En otra realización, una dosis diaria eficaz del suplemento nutricional de la invención se comprime en cuatro comprimidos o menos, cada uno de un tamaño que puede ser tragado por parte de un ser humano. Preferentemente, cuando una dosis eficaz diaria está contenida en tres o cuatro comprimidos, cada comprimido tiene un volumen de aproximadamente 1.5 centímetros cúbicos o menos.

60

- Se cree que la forma de comprimido de un suplemento nutricional contribuye a varios factores que pueden mejorar el cumplimiento del usuario. Los inventores creen, sin estar sujetos a la teoría, los compactos oblongos, ovalados, ovalados modificados y en forma de cápsula de aproximadamente 1,5 centímetros cúbicos en volumen o menos, por ejemplo, son más fáciles de tragar para un consumidor que, por ejemplo, los compactos redondos de aproximadamente 1,5 centímetros cúbicos o menos, por ejemplo. En algunos casos, los comprimidos que son más fáciles de tragar pueden mejorar el cumplimiento del usuario con el régimen de dosificación. Las Figuras 1 a 3 muestran una realización ejemplar de una forma de comprimido. Tal como un experto en la materia apreciará, esta forma es ejemplar y cualquiera de las muchas otras formas puede ser igualmente adecuada en la práctica de la invención.
- En una realización, los comprimidos se pueden preparar usando un procedimiento de granulación en húmedo de alta cizalla. En un procedimiento de granulación en húmedo de alta cizalla ejemplar, el fitoesterol se granula con al menos un diluyente. El diluyente puede comprender uno o más de los nutrientes minerales inorgánicos descritos en el presente documento, tales como, por ejemplo, un compuesto de magnesio o compuesto de calcio, otros agentes activos; diluyentes inactivos, tales como, por ejemplo, celulosas, derivados de celulosa, lactosa u otros azúcares, polioles, almidones, derivados de almidón, polímeros o mezclas de los mismos. La utilización de uno o más de los nutrientes minerales inorgánicos como diluyente o una parte del diluyente tiene la ventaja de minimizar los excipientes añadidos y facilita la formación de un comprimido más pequeño. El fosfato de calcio dibásico y el óxido de magnesio son ejemplos de compuestos específicos de magnesio y calcio que actúan, ambos, como nutriente y son útiles como diluyentes. Estos diluyentes son ejemplares y otros diluyentes y componentes de granulación o mezclas de los mismos conocidos por aquellos expertos en la materia se pueden usar en la granulación. Se pueden añadir otros excipientes de granulación conocidos por aquellos expertos en la materia, tales como povidona, desintegrantes, co-desintegrantes, superdesintegrantes, tensioactivos, agentes deslizantes, lubricantes y aglutinantes. Además, en la mezcla de granulación se pueden incluir otros agentes activos, tales como agentes activos minerales de baja dosis. La inclusión de otras actividades de baja dosis en la granulación puede contribuir solo modestamente a las propiedades de granulación, pero la adición a la mezcla de granulación facilita la distribución uniforme de estos agentes activos de dosis baja. En una realización ejemplar, la mezcla sometida a granulación comprendía el fitoesterol, diluyentes, el aglutinante de polivinil pirrolidona (PVP), el excipiente de crospovidona y agua. El agua se añadió lentamente a los ingredientes restantes, al tiempo que se mezclaron en un granulador de alta cizalla.
- Opcionalmente, la granulación se puede secar. El secado se puede realizar en un secador de lecho fluido, por ejemplo. La granulación se muele hasta un tamaño de partícula adecuado. En una realización ejemplar, se usó una pantalla de 0,05. Sin embargo, tal como apreciará un experto en la materia, esto es ejemplar y se pueden emplear otros tamaños. Después de la molienda, la granulación molida se mezcla con un absorbente. El dióxido de silicio es un ejemplo de un absorbente adecuado. Otros materiales conocidos por estos expertos en la materia como absorbentes también se pueden usar en la práctica de la invención.
- Otras vitaminas, minerales y agentes de reducción del colesterol se pueden mezclar en la granulación molida con un absorbente, preferentemente en un mezclado ordenado, después de que una parte del absorbente se combine con la granulación. Estos componentes adicionales se pueden añadir como ingredientes individuales, mezclas preformadas o una combinación de los mismos. Otros excipientes, tales como aromatizantes, colorantes, estabilizantes, cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes de molienda, agentes deslizantes, antiadherentes, conservantes, tampones, edulcorantes, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares o una combinación de los mismos se pueden incluir opcionalmente.
- Después del mezclado, la composición se puede formar en comprimidos usando procedimientos de compresión, por ejemplo. opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir usando materiales y procedimientos de recubrimiento de comprimidos, tales como aquellos conocidos por aquellos expertos en la materia. Se ha descubierto que la naturaleza cerosa de los fitoesteroles dificulta la adherencia de un material de recubrimiento de película al núcleo del comprimido. Los inventores han descubierto que se puede obtener una adherencia satisfactoria usando un sistema de recubrimiento de película de base acuosa que comprende alcohol de polivinilo. Además, los inventores creen, sin desear estar sujetos a la teoría, que el uso de un recubrimiento de película que comprende alcohol de polivinilo puede mejorar el cumplimiento del paciente al producir un comprimido que es más fácil de tragar.
- Los inventores creen, sin desear estar ligados a la teoría, que su descubrimiento de un mezclado ordenado de la granulación de fitoesterol con un absorbente para recubrir o recubrir parcialmente los gránulos facilita la desintegración del comprimido. Por tanto, el descubrimiento de los inventores aborda el problema de que los fitoesteroles cerosos no sometidos a tratamiento tienden a formar compactos con tiempos de desintegración largos que son no deseables. Los compuestos compactos no sometidos a tratamiento probablemente pasan a través del trato gastrointestinal con una desintegración mínima, si la hubiera, a las partículas primarias que se cree que son necesarias para la eficacia.
- Los inventores creen, además, que la naturaleza física y el tamaño de la partícula de absorbente pueden modificar la velocidad de desintegración del comprimido. Por ejemplo, los inventores han descubierto que, cuando el dióxido de silicio de absorbente se usaba en una relación de 1:8 en p/p con los fitoesteroles, se observó una desintegración más lenta con un dióxido de silicio pirogenado de aproximadamente 0,2 - 0,3 micrómetros de tamaño de partícula y

aproximadamente 200 metros cuadrados por gramo de área de superficie que con un dióxido de silicio precipitado de aproximadamente 7 micrómetros de tamaño de partículas y aproximadamente 300 metros cuadrados por gramo de área de superficie. Los inventores creen que resulta preferible usar dióxido de silicio precipitado, tal como se ha descrito anteriormente, como absorbente para un suplemento nutricional de fitoesterol de liberación inmediata y que se puede usar un dióxido de silicio en forma de aleta, tal como se ha descrito anteriormente, como absorbente para modular la velocidad de desintegración. Dado que la naturaleza física y el tamaño del absorbente parecen afectar a la velocidad de desintegración en algunas realizaciones, puede resultar deseable usar una mezcla de tipos de absorbentes y/o tamaños de partícula para facilitar la obtención del perfil de desintegración deseado. Aunque el dióxido de silicio se denomina en el presente documento como absorbente, los inventores observan que el dióxido de silicio también puede funcionar como adsorbente (por ejemplo, este puede ser un sorbente). Para los fines de la presente divulgación, la distinción entre absorbente y adsorbente no es crítica y se debe considerar que la referencia al absorbente incluye absorbente, adsorbente, sorbentes o una combinación de los mismos.

Las Figuras 4 y 5 muestran una fecha de desintegración ejemplar para dos ejemplos de la composición de la invención en agua y ácido, respectivamente. Todos los ejemplos en las Figuras 4 y 5 tienen tiempos de desintegración compatibles con la desintegración puntual en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, los tiempos varían dependiendo de la forma del dióxido de silicio usado, tal como se muestra en las Figuras 4 y 5.

El procedimiento de granulación de alta cizalla descrito en el presente documento es un ejemplo de un procedimiento adecuado para la preparación de la composición de la invención. Los inventores también observan que el procedimiento de granulación en húmedo descrito en el presente documento no requiere una criomolienda cara. Como alternativa, los procedimientos, tales como doble compresión en seco, compactación con rodillo en seco o extrusión, podrían usarse para preparar las composiciones de la invención.

Opcionalmente, el suplemento nutricional se puede proporcionar en una preparación líquida y/o semisólida. Además del material activo, tales preparaciones líquidas y/o semisólidas pueden incluir excipientes y adyuvantes de procesamiento, tales como: aromatizantes, colorantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales, edulcorantes naturales, agentes secuestrantes y/o quelantes, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, humectantes, antioxidantes, emulsionantes, agua, etanol, glicerina, propileno glicol y similares o la misma combinación de los mismos. La cantidad de material activo en una dosis unitaria de la preparación multivitamínica varía según la aplicación particular y la potencia de los principios activos.

La determinación de la dosis correcta para una situación particular se encuentra dentro de la experiencia en la materia. Opcionalmente, el suplemento nutricional multivitamínico y mineral se puede presentar en una formulación de liberación controlada.

Aunque la composición de la invención está destinada preferentemente a la administración a seres humanos, se debe entender que la formulación también se puede utilizar en aplicaciones veterinarias para animales.

### Ejemplo 1

#### 35 SUPLEMENTO NUTRICIONAL MULTIVITAMÍNICO Y MINERAL

La composición de una realización ejemplar de la invención se proporciona en la Tabla 1. Esta composición es representativa y es una de las muchas composiciones que se encuentran dentro del ámbito de la invención y se proporciona con fines ilustrativos. El suplemento nutricional multivitamínico y mineral ejemplificado en el Ejemplo 1 está destinado a ser una dosificación diaria y típicamente se administraría en una o más unidades de dosificación (por ejemplo, de uno a cuatro comprimidos). Si se usan múltiples unidades de dosificación, estas se pueden tomar a la vez o en intervalos separados durante el día.

TABLA 1

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad/día</u>
Zinc	7,5 mg
Vitamina K	25 mcg
Vitamina E	100 UI
Vitamina D	400 UI
Vitamina C	60 mg
Vitamina B6	5 mg
Vitamina B2 (riboflavina)	1,7 mg
Vitamina B12	200 mcg
Vitamina A (y precursores de la vitamina A)	3.500 UI
Vanadio	10 mcg
Estaño	10 mcg

(continuación)

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad/día</b>
Tiamina	1,5 mg
Silicio	2 mg
Selenio	40 mcg
Potasio	80 mg
Fitoesteroles	800 mg
Fósforo	109 mg
Ácido pantoténico	10 mg
Níquel	5 mcg
Niacina	20 mg
Molibdeno	75 mcg
Manganeso	2 mg
Magnesio	100 mg
Licopeno	300 mcg
Luteína	250 mcg
Hierro	6 mg
Yodo	150 mcg
Ácido fólico	800 mcg
Cobre	0,7 mg
Cromo	120 mcg
Cloruro	72 mg
Calcio	162 mg
Boro	150 mcg
Biotina	30 mcg

**Ejemplo 2****SUPLEMENTO NUTRICIONAL MULTIVITAMÍNICO Y MINERAL**

- 5 La composición de otra realización ejemplar de la invención se proporciona en la Tabla 2. Esta es otra composición representativa de la composición dentro del ámbito de la invención y se proporciona con fines ilustrativos. El suplemento nutricional multivitaminico y mineral del Ejemplo 2 está destinado a ser una dosificación diaria y típicamente se administraría en una o más unidades de dosificación (por ejemplo, de uno a cuatro comprimidos). Si se usan múltiples unidades de dosificación, estas se pueden tomar a la vez o en intervalos separados durante el día.

**TABLA 2**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad/día</b>
Zinc	7,5 mg
Zeaxantina	300 mcg
Vitamina K	25 mcg
Vitamina E	45 UI
Vitamina D	400 UI
Vitamina C	90 mg
Vitamina B <sub>6</sub>	3 mg
Vitamina B <sub>2</sub> (riboflavina)	1,7 mg
Vitamina B <sub>12</sub>	25 mg
Vitamina A (y precursores de la vitamina A)	3.500 UI
Vanadio	10 mcg
Tiamina	1,5 mg
Silicio	2 mg
Selenio	55 mcg
Potasio	80 mcg
Fitoesteroles	800 mg

(continuación)

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad/día</b>
Fósforo	100 mg
Ácido pantoténico	10 mg
Níquel	5 mcg
Niacina	16 mg
Molibdeno	45 mcg
Manganeso	2,3 mg
Magnesio	100 mg
Licopeno	600 mcg
Luteína	500 mcg
Yodo	150 mcg
Ácido fólico	600 mcg
Cobre	0,7 mg
Cromo	50 mcg
Colina	55 mg
Cloruro	72 mg
Calcio	200 mg
Boro	150 mcg
Biotina	30 mcg

**Ejemplo 3**

SUPLEMENTO NUTRICIONAL MULTIVITAMÍNICO Y MINERAL

5 La composición de otra realización ejemplar de la invención se proporciona en la Tabla 3. Esta es otra composición representativa de la composición dentro del ámbito de la invención y se proporciona con fines ilustrativos. El suplemento nutricional multivitaminico y mineral del Ejemplo 3 está destinado a ser una dosificación diaria y típicamente se administraría en una o más unidades de dosificación (por ejemplo, de uno a cuatro comprimidos). Si se usan múltiples unidades de dosificación, estas se pueden tomar a la vez o en intervalos separados durante el día.

**TABLA 3**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad/día</b>
Zinc	7,5 mg
Vitamina K	25 mcg
Vitamina E	30 UI
Vitamina D	400 UI
Vitamina C	60 mg
Vitamina B <sub>6</sub>	5,0 mg
Vitamina B <sub>2</sub> (riboflavina)	1,7 mg
Vitamina B <sub>12</sub>	20 mcg
Vitamina A (y precursores de la vitamina A)	3.500 UI
Vanadio	10 mcg
Tiamina	1,5 mg
Silicio	2 mg
Selenio	20 mcg
Potasio	64 mg
Fitoesteroles	800 mg
Fósforo	80 mg
Ácido pantoténico	10 mg
Níquel	5 mcg
Niacina	20 mg
Molibdeno	75 mcg
Manganeso	2,0 mg

(continuación)

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad/día</u>
Magnesio	40 mg
Licopeno	300 mcg
Luteína	250 mcg
Yodo	150 mcg
Ácido fólico	800 mcg
Cobre	0,7 mg
Cromo	120 mcg
Cloruro	58 mg
Calcio	108 mg
Boro	32 mcg
Biotina	30 mcg
Hierro	6 mg
Estaño	10 mcg

**Ejemplo 4**

Procedimiento de preparación del suplemento nutricional

5 Se preparó un ejemplo de suplemento nutricional multivitamínico y mineral que comprendía una pluralidad de componentes de suplemento nutricional vitamínico y mineral y fitoesterol usando el siguiente procedimiento de granulación en húmedo.

10 El fitoesterol se disgregó usando un sistema de oscilación de baja energía equipado con una pantalla. El fitoesterol disgregado se transfirió después a un granulador de alta cizalla y se combinó con MgO y diluyentes de fosfato de calcio dibásico (que también son agentes activos), ZnO, un agente activo mineral de baja dosis, celulosa microcristalina, superdesintegrantes y aglutinante de polivinil pirrolidina se añadieron al recipiente de granulación. La granulación se inició con un mezclado a baja velocidad y se añadió agua gradualmente con el mezclado para formar una granulación aceptable. Un experto en la materia está familiarizado con el aspecto y las características físicas de una granulación aceptable.

15 Una vez que se obtuvo una granulación aceptable, la granulación se secó en un secador de lecho fluido con aire a una temperatura de entrada de flujo de aire de aproximadamente 90 °C. La granulación se secó hasta un contenido de humedad de no más de aproximadamente el 1,5 % en p/p, tal como se determina mediante una pérdida infrarroja en el equilibrio de secado.

20 La granulación seca se enfrió y se molió a velocidad media, con cuchillas hacia delante usando una pantalla de 0,050. Aproximadamente la mitad de la granulación molida se colocó en un mezclador de cono inclinado, seguido del dióxido de silicio tamizado con malla n.º 20. Se añadió el resto de la granulación molida y se mezcló la mezcla.

25 Los principios activos y excipientes adicionales, incluyendo ácido ascórbico y acetato de vitamina E, fosfato de calcio dibásico (una segunda parte), cloruro de cromo, molibdato de sodio, cloruro de estaño, metavanadato de sodio, sulfato de níquel, selenato de sodio, sulfato de manganeso, biotina, vitamina K, riboflavina, mononitrato de tiamina, yoduro de potasio, niacinamida, sulfato de cobre, pantotenato de calcio, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico, cianocobalamina, cloruro de potasio, fumarato ferroso, acetato de vitamina A, beta caroteno, vitamina D<sub>3</sub>, licopeno, luteína, croscarmelosa sódica, crospovidona y celulosa microcristalina (segunda parte), se añadieron y mezclaron durante aproximadamente 10 minutos. El estearato de magnesio tamizado a través de una malla n.º 20 se añadió a la composición y el mezclado continuó durante aproximadamente 1,5 minutos.

30 La granulación así obtenida se comprimió en comprimidos usando técnicas de compresión conocidas por aquellos expertos en la materia usando una herramienta de comprimidos con una forma ovalada. Los inventores creen que los compactos oblongos, ovalados modificados y de forma de cápsula pueden ser más fáciles de tragar para el consumidor que los compactos redondos de volumen similar. En esta realización, se comprimió una dosificación eficaz diaria de fitoesterol y las vitaminas y minerales indicados en dos comprimidos, teniendo cada comprimido un volumen de aproximadamente 1,2 cm<sup>3</sup>.

35 Los comprimidos se recubrieron después usando un sistema de recubrimiento de película de base acuosa que comprende alcohol de polivinilo.

## REIVINDICACIONES

1. Un suplemento nutricional en la forma de un comprimido que comprende:

- 5 de 800 mg a 3 g de fitoesteroles;  
de 1.300 UI a 12.000 UI de vitamina A;  
de 45 mg a 250 mg de vitamina C;  
de 200 UI a 2.000 UI de vitamina D;  
de 20 UI a 200 UI de vitamina E;  
de 10 mcg a 90 mcg de vitamina K;  
10 de 1,2 mg a 4,5 mg de tiamina;  
de 1,3 mg a 5,1 mg de vitamina B<sub>2</sub>;  
de 0 mg a 550 mg de colina;  
de 5 mg a 40 mg de niacina;  
de 1 mg a 8 mg de vitamina B<sub>6</sub>;  
15 de 0 mcg a 1.400 mcg de ácido fólico;  
de 2,4 mcg a 400 mcg de vitamina B<sub>12</sub>;  
de 0 mcg a 300 mcg de biotina;  
de 0 mg a 16 mg de ácido pantoténico;  
de 0 mg a 18 mg de hierro dosificado en la forma de un compuesto de hierro farmacéuticamente aceptable;  
20 de 0 mcg a 300 mcg de yodo dosificado en la forma de un compuesto de yodo farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mg a 100 mg de magnesio dosificado en la forma de un compuesto de magnesio farmacéuticamente aceptable;  
de 3 mg a 15 mg de zinc dosificado en la forma de un compuesto de zinc farmacéuticamente aceptable;  
de 15 mcg a 75 mcg de selenio dosificado en la forma de un compuesto de selenio farmacéuticamente aceptable;  
25 de 0 mg a 10 mg de cobre dosificado en la forma de un compuesto de cobre farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mg a 6 mg de manganeso dosificado en la forma de un compuesto de manganeso farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mg a 200 mg de calcio dosificado en la forma de un compuesto de calcio farmacéuticamente aceptable;  
30 de 0 mg a 750 mg de fósforo dosificado en un compuesto de fósforo farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mcg a 250 mcg de molibdeno dosificado en un compuesto de molibdeno farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mg a 1,35 mg de boro dosificado en un compuesto de boro farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mcg a 100 mcg de níquel dosificado en un compuesto de níquel farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mg a 40 mg de silicio dosificado en un compuesto de silicio farmacéuticamente aceptable;  
35 de 0 mcg a 35 mcg de estaño dosificado en un compuesto de estaño farmacéuticamente aceptable;  
de 6 mcg a 25 mcg de vanadio en un compuesto de vanadio farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mcg a 300 mcg de cromo dosificado en la forma de un compuesto de cromo farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mg a 125 mg de potasio dosificado en la forma de un compuesto de potasio farmacéuticamente aceptable;  
de 0 mg a 120 mg de cloruro dosificado en la forma de un compuesto de cloruro farmacéuticamente aceptable;  
40 de 0 g a 3 g de ácidos grasos omega-3;  
de 0 g a 3 g de licopeno dosificado en la forma de un compuesto de licopeno farmacéuticamente aceptable;  
de 0 g a 3 g de zeaxantina dosificada en la forma de un compuesto de zeaxantina farmacéuticamente aceptable;  
y de 0 g a 3 g de luteína dosificada en la forma de un compuesto de luteína farmacéuticamente aceptable; y un absorbente;
- 45 en el que el absorbente es dióxido de silicio precipitado de 7 micrómetros de tamaño de partícula y 300 metros cuadrados por gramo de área de superficie y está presente en una relación de 1:8 en p/p con fitoesteroles; siendo dichas cantidades de las vitaminas, los minerales y los fitoesteroles para la dosificación diaria que se puede administrar en una sola unidad de administración o en múltiples unidades de administración.

2. El suplemento nutricional de la reivindicación 1, que comprende, además, un diluyente.

50 3. El suplemento nutricional de la reivindicación 2, en el que el diluyente se selecciona del grupo que consiste en compuestos de calcio, compuestos de magnesio, celulosa microcristalina, almidón y una combinación de los mismos.

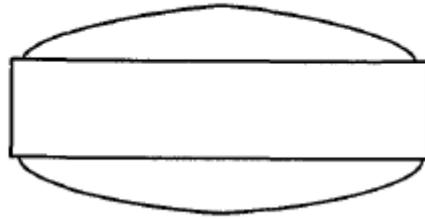
4. El suplemento nutricional de la reivindicación 1 a 3, en el que el comprimido está recubierto.

5. El suplemento nutricional de la reivindicación 4, en el que el recubrimiento es un recubrimiento de película.

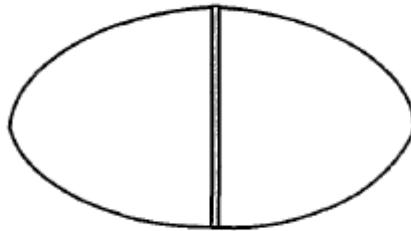
55 6. El suplemento nutricional de la reivindicación 5, en el que el recubrimiento de película comprende alcohol de polivinilo.

7. El suplemento nutricional de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que una cantidad eficaz diaria de suplemento nutricional comprende dos comprimidos y en el que cada uno de los dos comprimidos tiene un volumen menor de 2 centímetros cúbicos.

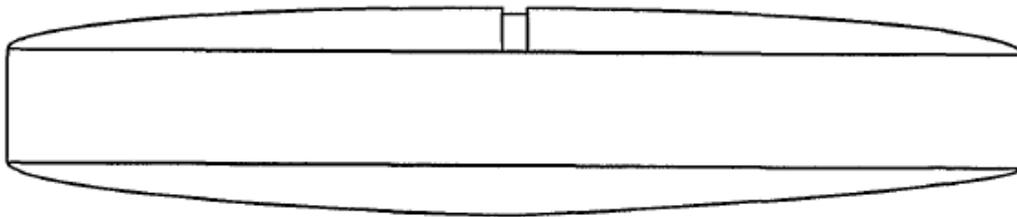
8. El suplemento nutricional de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que una cantidad eficaz diaria comprende cuatro comprimidos o menos y en el que cada comprimido tiene un volumen menor de 1,5 centímetros cúbicos.
- 5 9. El suplemento nutricional de las reivindicaciones 7 u 8, en el que los comprimidos tienen una forma oblonga, de cápsula, ovalada modificada u ovalada.
10. El suplemento nutricional de cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que los comprimidos se recubren con un recubrimiento de película que comprende alcohol de polivinilo.
11. Un procedimiento de fabricación de un suplemento nutricional según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el procedimiento:
- 10 proporcionar al menos un fitoesterol y al menos un diluyente;  
granular el fitoesterol y el al menos un diluyente en condiciones de granulación de alta cizalla para formar una granulación;  
moler la granulación;
- 15 añadir el absorbente a la granulación; y  
añadir los ingredientes adicionales según la reivindicación 1;  
y comprimir la granulación para formar un comprimido.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, que comprende, además, secar la granulación.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el secado se realiza en un secador de lecho fluido.
14. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el diluyente comprende al menos un mineral.
- 20 15. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que al menos una parte del diluyente se selecciona de un compuesto de calcio y un compuesto de magnesio o una mezcla de los mismos.
16. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que, una vez formado, se recubre el comprimido.
17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el comprimido se recubre con un recubrimiento de película que comprende alcohol de polivinilo.
- 25 18. Un suplemento nutricional según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la disminución o reducción del colesterol, los niveles de homocistina o la oxidación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad.



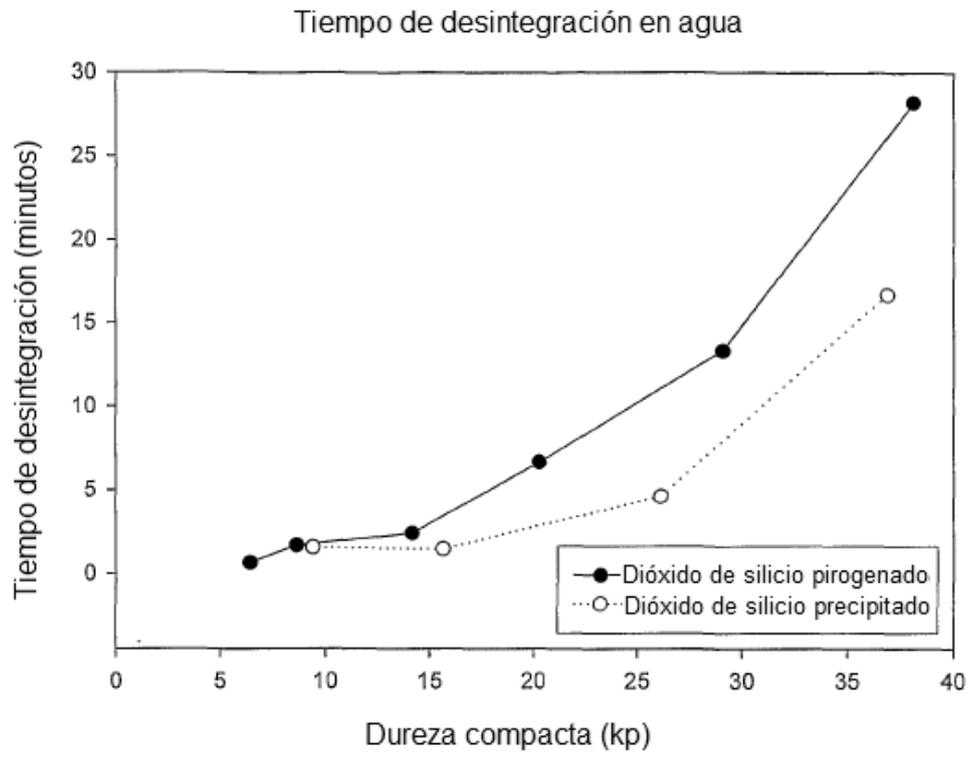
**Figura 1**



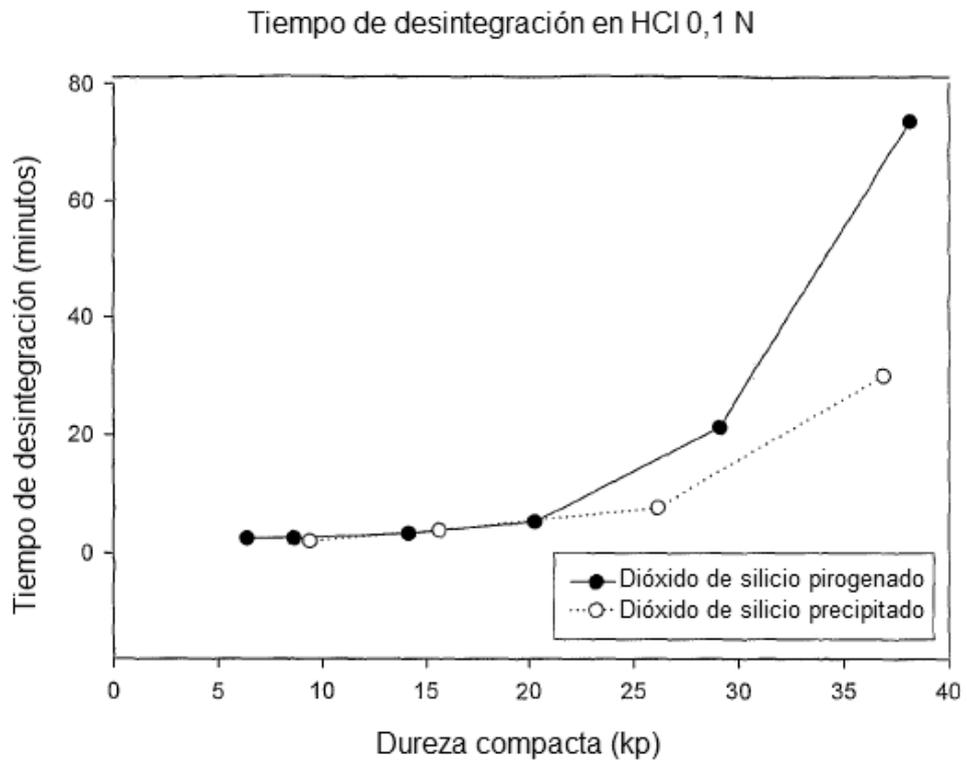
**Figura 2**



**Figura 3**



**Figura 4**



**Figura 5**