

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 922**

51 Int. Cl.:

A23L 5/00 (2006.01)

A23P 10/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2016 PCT/EP2016/001706**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017 WO17063746**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2016 E 16790260 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3361883**

54 Título: **Cápsulas para reducir el colesterol en suero**

30 Prioridad:

16.10.2015 EP 15002049

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

24.03.2020

73 Titular/es:

RAISIO NUTRITION LTD (100.0%)

Raisionkaari 55

21200 Raisio, FI

72 Inventor/es:

**KUUSISTO, PÄIVI;
WESTER, INGMAR y
LEE, KYEONG JUN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 749 922 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

Cápsulas para reducir el colesterol en suero

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la nutrición y la salud, y especialmente a cápsulas para reducir el nivel de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) en suero.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad cardiovascular es una de las enfermedades más comunes en los países occidentales y su incidencia aumenta también en los países asiáticos. El factor de riesgo individual más importante es el nivel elevado de colesterol LDL en suero, y por ello, reducir las concentraciones en suero de colesterol LDL es la única medida más eficaz respecto a la prevención y tratamiento eficaz de la enfermedad cardiovascular.

15 Los fármacos más importantes para la reducción de los niveles de colesterol en suero son las estatinas, que funciona principalmente inhibiendo la síntesis de colesterol, principalmente en el hígado. Los efectos secundarios más comunes de las estatinas son gastrointestinales. Otros efectos secundarios menos comunes incluyen dolor de cabeza, mareo, sarpullido, y alteraciones del sueño. Además, las estatinas pueden causar daño en el hígado y trastornos musculares, y se ha descrito el aumento del riesgo de diabetes de tipo II.

20 Como una alternativa a los fármacos que reducen el colesterol, o además de ellos, los cambios en el estilo de vida también pueden reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. En particular, es beneficioso aumentar el ejercicio físico y/o adoptar dietas saludables recomendadas por asociaciones gubernamentales o no gubernamentales. Una forma nutricional adicional para reducir los niveles de colesterol LDL en suero es el uso de alimentos funcionales que reducen el colesterol que pueden consumirse como parte de cualquier dieta convencional. Esta alternativa ha sido muy bien recibida por los consumidores.

25 Los productos alimentarios enriquecidos con componentes que tienen un efecto de reducción del colesterol han estado disponibles durante casi 20 años. Habitualmente, tales productos alimentarios funcionales contienen esteroides vegetales y/o estanoles vegetales y especialmente sus ésteres de ácidos grasos como ingredientes activos. Desde el principio de los años 50, se conoce los esteroides vegetales reducen los niveles de colesterol en suero. La patente de EE.UU. 6 174 560 describe ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales, un método para su preparación, y sus efectos de reducción del colesterol. Se ha descrito que una ingesta de 2 g por día de estanoles vegetales reduce los niveles de colesterol LDL en suero en un hombre hasta en un 14%. Benecol® es una marca bien conocida de productos que contienen ésteres de estanol vegetal y hoy en día el éster de estanol vegetales se usa en una variedad de productos alimentarios. Muchos de estos productos, p.ej. grasas para untar de tipo margarina y yogures bebibles o de cuchara, necesitan una refrigeración continua. Sin embargo, muchos consumidores preferirían tener su dosis diaria de esteroides vegetales y/o estanoles vegetales disponibles en un producto que pueda llevarse a cualquier lugar donde vayan, p.ej. como un suplemento dietético. El documento WO-A-2009/013395 describe un método para preparar una bebida con una estabilidad mejorada. El documento WO-A-03/064444 describe el fraccionamiento de ésteres de fitoesterol en aceite. El documento WO-A-2007/094000 describe aplicaciones de aceites esenciales microencapsulados. El documento US-A-2003/0129253 describe suspensiones acuosas de nutrientes hidrófilos.

35 Uno de los tipos más comunes de suplementos dietéticos son las cápsulas, como las cápsulas blandas de gelatina, denominadas así cápsulas de gel blando. Las cápsulas consisten en una cubierta y un relleno que contiene el ingrediente activo.

40 Las cápsulas de gel blando que contienen éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal ya han sido descritos. Los ensayos clínicos llevados a cabo con estas cápsulas de gel blando han tenido resultados variables. La mayoría de los estudios clínicos con cápsulas de gel blando de ésteres de estanol vegetal y/o ésteres de estanol vegetal han fracasado en proporcionar la eficacia esperada en la reducción del colesterol LDL en suero comparado con los ensayos clínicos correspondientes con los productos alimentarios funcionales de ésteres de estanol vegetal y/o ésteres de estanol vegetal. En un estudio reciente de Ottestad et al. (Atherosclerosis 2013 Junio; 228(2):421-5) una cápsula de gel blando que contiene ésteres de estanol vegetal (2 g/d de esteroides vegetales) no redujo el colesterol LDL en suero en sujetos hipercolesterolémicos. Los autores concluyeron que este sistema de distribución (cápsulas de gel blando) de ésteres de estanol vegetal no parece proporcionar la reducción esperada del colesterol LDL y por ello la relevancia clínica del consumo de cápsulas de ésteres de estanol vegetal sigue siendo incierta.

45 Las cápsulas de gel blando disponibles comercialmente o que actualmente están en el mercado contienen ésteres de estanol vegetal y/o ésteres de estanol vegetal como tal o mezclados con aceite vegetal, p.ej. 80% de ésteres de estanol vegetal y/o ésteres de estanol vegetal y 20% de aceite vegetal. Por lo general, la cantidad diaria recomendada de esteroides vegetales y/o estanoles vegetales es 2 g, lo que significa que la cantidad diaria mínima requerida de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal es aproximadamente 3,4 g. Por ello, el tamaño de las cápsulas es grande, proporcionando aproximadamente 1 g de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal en cada cápsula de gelatina blanda. Todavía se necesitan varias cápsulas para proporcionar la cantidad

diaria recomendada de esteroides vegetales y/o estanoles vegetales. Para una eficacia óptima en la reducción del colesterol, se recomienda que las cápsulas de ésteres de esteroles vegetales y/o ésteres de estanol vegetal sean consumidas con la comida.

5 Puesto que la relevancia clínica de las cápsulas de ésteres de esteroles vegetales y/o ésteres de estanol vegetal ha sido cuestionada, mejorar las cápsulas de ésteres de esteroles vegetales y/o ésteres de estanol vegetal que proporcionen el efecto esperado de reducción del colesterol LDL en suero sigue siendo una necesidad cuando se consume tal como se recomienda.

Breve descripción de la invención

10 La presente invención se dirige a una cápsula que comprende una cubierta y un relleno, en la cual el relleno comprende ésteres de esteroles vegetales y/o ésteres de estanol vegetal en una cantidad de al menos 80% en peso y aceite cítrico en una cantidad de al menos 2,0% en peso.

Además, la presente invención está dirigida a un método para preparar la cápsula.

15 Aún más, la presente invención está dirigida a la cápsula para su uso como un medicamento o a la cápsula para su uso en el tratamiento del alto nivel de colesterol LDL en suero y/o enfermedad cardiovascular. La presente invención está definida mediante las reivindicaciones anexas.

Descripción detallada de la invención

Así, es un objetivo de la presente invención proporcionar una cápsula que comprende una cubierta y un relleno que contiene ésteres de esteroles vegetales y/o ésteres de estanol vegetal en una cantidad de al menos 80% en peso y aceite cítrico en una cantidad de al menos 2,0% en peso del relleno.

20 Ahora se ha descubierto que la desintegración de algunos rellenos conocidos de cápsulas anteriores que contienen ésteres de esteroles vegetales y/o ésteres de estanol vegetal en un ensayo de fluidos gástricos simulados a 38 °C no es óptima, sino muy lenta e ineficaz. Presumiblemente la desintegración lenta e ineficaz ha dificultado la eficacia en la reducción del colesterol de estos productos en cápsulas.

25 Naturalmente, una desintegración eficaz del relleno de la cápsula de ésteres de esteroles vegetales y/o ésteres de estanol vegetal en el entorno gástrico es un requisito previo para el efecto de reducción del colesterol LDL en suero. Se ha sugerido que el mecanismo principal de acción de los esteroides vegetales y estanoles vegetales es mediante la inhibición de manera competitiva de la incorporación de colesterol en las micelas mixtas de sales biliares. La contracción de la vejiga biliar y la consiguiente secreción de bilis, al igual que el suministro simultáneo de éster de estanol vegetal o éster de esteroles vegetales y enzimas pancreáticas incluida la esterasa de colesterol en la parte superior del duodeno es necesaria para la eficacia en la reducción del colesterol de esteroides vegetales y estanoles vegetales. Así, la eficacia y el tiempo de desintegración del relleno de la cápsula de ésteres de esteroles vegetales y/o ésteres de estanol vegetal en el estómago es importante para el efecto de reducción del colesterol LDL del relleno de del éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetal.

35 También es ventajoso tener un relleno con un contenido de ésteres de esteroles vegetales y/o ésteres de estanol vegetal de más de 80% en peso del relleno, para poder obtener luego la cantidad diaria recomendada de esteroides vegetales y/o estanoles vegetales de un número más pequeño de cápsulas y/o de cápsulas de tamaño más pequeño.

40 Así, la presente invención proporciona una cápsula que comprende una cubierta y un relleno que contiene una cantidad alta de éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetal, donde el relleno de la cápsula se desintegra rápidamente en el estómago o en condiciones similares a las condiciones gástricas. Ahora sorprendentemente, se ha descubierto que un relleno de cápsula que contiene éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetal y aceite cítrico en ciertas cantidades se desintegra rápidamente en un ensayo de fluidos gástricos simulados. Ahora se tiene la hipótesis que la rápida desintegración del relleno de la cápsula de la invención contribuye a una buena eficacia en la reducción del colesterol LDL en suero de las cápsulas que contienen este relleno.

45 Una ventaja del relleno de la cápsula de la presente invención es que contiene una alta concentración de éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetal. Así, el consumidor necesita tomar solamente unas pocas cápsulas por día para obtener la dosis diaria eficaz de éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetal. Todos los ingredientes usados en el relleno de la cápsula de la presente invención son de grado alimentario.

50 Así, la presente invención está dirigida preferiblemente a una cápsula que consiste en una cubierta y un relleno que comprende éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 80% en peso y aceite cítrico en una cantidad de al menos 2,0% en peso del relleno.

En esta descripción, se entiende por "cápsula" las formas de dosificación que consisten en cubiertas duras o blandas de varias formas y volúmenes de relleno, y un relleno que contiene el ingrediente activo. Las cápsulas se destinan a administración oral. Las cápsulas duras tienen cubiertas que consisten en dos secciones cilíndricas, un extremo de

la cual es redondo y cerrado, el otro abierto. Se introduce el relleno en una de las secciones que luego se cierra al deslizar la otra sección sobre ella. Si el relleno es líquido o semi-líquido, las mitades de la cápsula se sellan juntas. Normalmente, la cubierta dura está hecha de gelatina y agua junto con un agente colorante y opacificante. La presente invención está dirigida especialmente a cápsulas blandas, que también se denominan "cápsulas de gel blando". Por "cápsulas de gel blando" se entiende cápsulas selladas herméticas de una sola pieza. La cubierta de la cápsula de gel blando está basada generalmente en gelatina, agua y plastificante(s), y opcionalmente también agente colorante y opacificante. Por ejemplo, se pueden usar glicerol y/o sorbitol o sus derivados como un plastificante. También hay cubiertas de cápsulas de gel blando basadas en polisacáridos que contienen p.ej. almidón y/o carragenano. Las cápsulas de gel blando pueden fabricarse mediante el denominado procedimiento de encapsulación de troquel rotativo. En este procedimiento, la encapsulación del relleno se hace simultáneamente con la formación de la cubierta de la cápsula. Primero se forman dos películas plastificadas denominadas bandas a partir de la masa para la cubierta. Cada banda se pasa por un troquel y se sella a la otra banda en el punto donde los dos troqueles se juntan mientras se rellenan simultáneamente. Luego las cápsulas rellenas se secan.

Por "relleno", es decir "relleno de la cápsula", se entiende la composición de relleno dentro de la cubierta de la cápsula. En esta descripción, el relleno contiene el ingrediente activo, es decir éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal.

Por "desintegración" en esta descripción, se entiende la desintegración del relleno de la cápsula en un ensayo de fluidos gástricos simulados. En el ensayo, se usa un fluido gástrico simulado como el medio líquido. Tiene un pH bajo (p.ej. 1-2). La velocidad de desintegración del relleno de la cápsula puede monitorizarse como p.ej. como se describe en los ejemplos de esta descripción. Primero, se produce el relleno de la cápsula y se deja cristalizar a temperatura ambiente durante al menos 70 horas en moldes tal como se describe en los ejemplos de esta descripción. El relleno de la cápsula se sitúa luego en el fluido gástrico simulado a 38 °C mezclando, (p.ej. 150-160 oscilaciones por minuto), y su desintegración se observa visualmente. El tiempo en el que se desintegra el relleno de la cápsula (es decir se rompe en varias partículas desintegradas y/o forma un líquido turbio) se usa como una medida de la velocidad de desintegración. Tal como se usa en este texto, la definición de desintegración no tiene en cuenta la desintegración de la cubierta de la cápsula, sino solamente el relleno de la cápsula. Sin embargo, para un efecto óptimo de reducción del colesterol, la cubierta de la cápsula se desintegrará también tan rápido como posible. La determinación de los tiempos de desintegración de la cubierta de la cápsula puede llevarse a cabo según la Farmacopea de los EE.UU. USP29-NF24. Preferiblemente, la cubierta se desintegra en 15 minutos. Tales cubiertas son conocidas por el experto en la técnica.

Cuando se usan en este texto en relación con el ensayo de desintegración, por "partícula de desintegración" se entiende piezas distinguibles visualmente y/o gotas del relleno que se han desintegrado a partir del relleno en el ensayo de fluido gástrico simulado. La partícula desintegrada puede estar en una forma sólida, semi-sólida o líquida.

El relleno de la cápsula de la presente invención se desintegra rápidamente en el estómago con el fin de proporcionar una reducción eficaz del colesterol en suero en humanos. Preferiblemente, se forman varias partículas desintegradas y/o un líquido turbio a partir del relleno de la cápsula en el ensayo de fluido gástrico simulado en 20 minutos, más preferiblemente en 15 minutos, y el más preferido en 10 minutos.

El relleno de la cápsula de la presente invención contiene al menos 80%, preferiblemente al menos 82%, más preferiblemente al menos 85%, aún más preferiblemente al menos 87%, y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal. El relleno de la cápsula contiene preferiblemente como máximo 98%, más preferiblemente como máximo 97%, aún más preferiblemente como máximo 96%, incluso más preferiblemente como máximo 95% y lo más preferiblemente como máximo 94% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal.

Tal como se usa en este texto, la expresión "éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal" se refiere a esteroides vegetales y/o estanoles vegetales en forma esterificada. La expresión "esteroles vegetal" incluye 4-desmetil-esteroides y 4-monometil esteroides y la expresión "estanol vegetal" incluye 4-desmetil-estanoles y 4-monometil estanoles. Los 4-desmetil-esteroides típicos son sitosterol, campesterol, estigmasterol, brassicasterol, 22-dehidro-brassicasterol y δ 5-avenasterol. Los estanoles típicos son sitostanol, campestanol y sus epímeros en C24. La expresión "esteroides vegetales y/o estanoles vegetales" incluye todas las mezclas posibles de los esteroides y/o estanoles nombrados al igual que cualquier esteroles y/o estanol individual.

En esta invención los esteroides vegetales y/o estanoles vegetales se esterifican con un ácido carboxílico o con una mezcla de ácidos carboxílicos y se denomina "éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal". Los ejemplos de ácidos carboxílicos adecuados son ácidos grasos. Los ácidos grasos son alifáticos, tienen 4-24 átomos de carbono, y son saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. Las propiedades físicas del éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal pueden modificarse al cambiar el resto de ácido graso de la molécula. Preferiblemente, los esteroides vegetales y estanoles vegetales se esterifican con ácidos grasos basados en aceite vegetal. Se prefieren los ácidos grasos de aceite de semillas de colza, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de maíz. Preferiblemente, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido en grasa sólida (SFC por sus siglas en inglés) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. El contenido de grasa sólida puede medirse p.ej. mediante la técnica de

RMN convencional usando un método de templado en serie que empieza a 10 °C.

Los ésteres de ácidos grasos de estanol vegetal son los más preferidos. Así, el éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene preferiblemente éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso. Preferiblemente, el éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C y contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso.

El éster de ácido graso de estanol vegetal y sus efectos de reducción del colesterol, al igual que un método adecuado para su preparación, se describen p.ej. en la patente de EE.UU. 6 174 560. Obviamente, el éster de estanol vegetal puede también ser producido eficazmente mediante la producción del método descrito en la patente de EE.UU. 6 174 560. Alternativamente, los ésteres de ácidos grasos de esteroides vegetales y/o estanoles vegetales pueden producirse mediante cualquier método adecuado de grado alimentario descrito en la técnica. Se pueden usar ingredientes de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal disponibles comercialmente p.ej. de Raisio Nutrition o BASF.

El contenido de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal en el relleno de la cápsula puede analizarse p.ej. según el método descrito por Lubinus et al. (Eur. J. Nutr. 2013, 52(3):997-1013) o por Esche et al. (J. Agric. Food Chem. 2012, 30; 60(21):5330-9).

El relleno de la cápsula de la presente invención contiene al menos 2,0% de aceite cítrico. Tal como se usa en este texto la expresión "aceite cítrico" se refiere a aceite esencial de grado alimentario o farmacéutico obtenido a partir de frutas cítricas que pertenecen a la familia Rutaceae. Convencionalmente, los aceites esenciales de grado alimentario de frutas cítricas se han usado como agentes aromatizantes. El aceite esencial se obtiene del pericarpio, piel, pulpa o zumo de frutas cítricas. En algunos casos, también se pueden usar flores, ramas u hojas como material de partida. Preferiblemente, el aceite cítrico se obtiene de la piel. El aceite cítrico puede obtenerse por ejemplo mediante procedimientos mecánicos, técnicas de destilación o extracción. Los procedimientos mecánicos como el prensado en frío son preferidos. Los componentes principales del aceite cítrico son terpenos, especialmente monoterpeno D-limoneno. Tal como se usa en este texto, la expresión "aceite cítrico" incluye también fracciones de terpenos que se purifican a partir de los aceites esenciales de frutas cítricas. Este tipo de fracciones pueden contener por ejemplo al menos 93%, y preferiblemente al menos 95% en peso de D-limoneno.

Preferiblemente, el aceite cítrico de esta invención se selecciona entre aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina, aceite de limón, aceite de lima, aceite de pomelo, aceite de naranja amarga o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico se selecciona entre el aceite de naranja (también denominado aceite de naranja dulce), aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Aún más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja (también denominado aceite de naranja dulce). Preferiblemente, el aceite cítrico de la invención contiene al menos 70%, más preferiblemente al menos 80% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de D-limoneno. Lo más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja que contiene al menos 90% en peso de D-limoneno.

Se ha descubierto que los rellenos de la cápsula que tienen una alta concentración de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal, y a la vez una desintegración rápida en condiciones gástricas simuladas, pueden prepararse usando aceite cítrico en ciertas concentraciones. Así, el relleno de la cápsula según la invención contiene al menos 2,0%, preferiblemente al menos 3,0%, más preferiblemente al menos 4,0%, aún más preferiblemente al menos 5,0% y lo más preferiblemente al menos 6,0% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el relleno de la cápsula contiene al menos 20%, más preferiblemente al menos 18%, aún más preferiblemente al menos 15%, incluso más preferiblemente al menos 13% y lo más preferiblemente al menos 10% en peso de aceite cítrico.

Especialmente, los rellenos adecuados de la cápsula pueden prepararse usando una cierta relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico. Preferiblemente, en el relleno de la cápsula la relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es al menos 5:1, más preferiblemente al menos 7:1, aún más preferiblemente al menos 9:1 y lo más preferiblemente al menos 11:1. Preferiblemente, en el relleno de la cápsula la relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es como máximo 45:1, más preferiblemente como máximo 30:1, aún más preferiblemente como máximo 25:1 y lo más preferiblemente como máximo 18:1.

En una realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 82-97% en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal y 3,0-18% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Lo más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente el éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al

menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 5:1, más preferiblemente al menos 7:1, y lo más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 30:1, más preferiblemente al menos 25:1. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de cápsula de gel blando.

En otra realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 87-95% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal y 5,0-13% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente, en esta realización, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 7:1, y más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a aceite cítrico es preferiblemente como máximo 18:1.

Opcionalmente, el relleno de la cápsula de la presente invención puede contener además un emulsionante. Tal como en este texto el término "emulsionante" se refiere a una sustancia clasificada como un emulsionante en la legislación alimentaria (p.ej. Regulation (EC) No 1333/2008) o una mezcla de tales sustancias. El rasgo característico del emulsionante es una estructura en la cual una porción de la molecular es polar (hidrófila) y la otra no-polar (hidrófoba). Tal como se usa en este texto, el emulsionante es una sustancia de grado alimentario, y su uso en suplementos alimentarios está permitido por las regulaciones (p.ej. Regulation (EC) No 1333/2008). El relleno de la cápsula según la invención puede contener preferiblemente 0-15%, más preferiblemente 0,1-15%, aún más preferiblemente 1,0-13%, incluso más preferiblemente 2,0-10%, y lo más preferiblemente 3,0-8,0% en peso de emulsionante. Si el relleno de la cápsula contiene un emulsionante, la relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al emulsionante es preferiblemente al menos 6:1, más preferiblemente al menos 7:1, aún más preferiblemente al menos 9:1, y lo más preferiblemente al menos 11:1.

Se puede usar un tipo de emulsionante o una mezcla de al menos dos emulsionantes. Los ejemplos típicos de emulsionantes adecuados incluyen monoglicéridos, tal como monoglicéridos destilados; diglicéridos; ésteres de monoglicéridos como ésteres de ácidos acético, láctico, succínico, cítrico o diacetiltartárico de monoglicéridos; lecitinas; lecitinas modificadas como liolecitinas; ésteres de poliglicerol; polisorbatos; ésteres de sorbitano; ésteres de polipropilenglicol; ésteres de azúcares, y cualquiera de sus mezclas. Preferiblemente, el emulsionante se selecciona entre el grupo que consiste en monoglicéridos; diglicéridos; ésteres de ácidos acético, láctico o diacetiltartárico de monoglicéridos; lecitinas; lecitinas modificadas; ésteres de poliglicerol, polisorbatos, ésteres de azúcares y cualquiera de sus mezclas.

De manera adecuada, el emulsionante contiene al menos 30%, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente al menos 70% en peso de monoglicéridos y lo más preferiblemente el emulsionante consiste esencialmente en monoglicéridos (es decir al menos 95% en peso). El emulsionante puede ser también una mezcla de monoglicéridos y diglicéridos, donde la cantidad de monoglicéridos es al menos 30%, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 95% en peso de la cantidad total de emulsionante. Preferiblemente, el emulsionante contiene al menos 30%, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 95% de monoglicéridos que tienen una temperatura de fusión de como máximo 70 °C, preferiblemente como máximo 65 °C, más preferiblemente como máximo 60 °C y un índice de yodo de al menos 30, más preferiblemente al menos 40, y lo más preferiblemente al menos 50. Por temperatura de fusión se entiende la temperatura a la cual el monoglicérido está completamente fundido.

En una realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 82-96% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal, 3,0-15% en peso de aceite cítrico, y 0,1-15% en peso de emulsionante. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 5:1, más preferiblemente al menos 7:1, aún más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a aceite cítrico es como máximo 30:1 y más preferiblemente como máximo 25:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al emulsionante es preferiblemente al menos 6:1, más preferiblemente al menos 7:1 y lo más preferiblemente al menos 9:1. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno para

cápsula de gel blando.

En otra realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 87-94% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal, 5,0-10% en peso de aceite cítrico, y 1,0-8,0% en peso de emulsionante. Preferiblemente el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Más preferiblemente el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al emulsionante es preferiblemente al menos 18:1. La relación en peso de éster de estanol frente al emulsionante es preferiblemente al menos 11:1. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de la cápsula de gel blando.

Opcionalmente, el relleno de la cápsula según la presente invención puede contener además esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres en una cantidad preferiblemente de 0-10%, más preferiblemente 0,05-10%, aún más preferiblemente 0,05-5,0%, y lo más preferiblemente 0,05-3,0% en peso del relleno. Preferiblemente, el relleno de la cápsula contiene al menos 0,5%, más preferiblemente al menos 1,0% y lo más preferiblemente al menos 2,0% en peso de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres. Por "esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres" se entiende esteroides vegetales y/o estanoles vegetales en forma libre es decir como un alcohol. Esto significa que el grupo hidroxilo en el átomo de carbono número 3 está libre, sin formar un enlace éster o glicósido. La expresión "esteroides vegetales y/o estanoles vegetales" incluye los mismos esteroides vegetales y/o estanoles vegetales individuales y sus mezclas tal como se han definido anteriormente en esta invención. Los esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres contenidos en muchos productos de éster de esteroles vegetal y/o productos de éster de estanol vegetal comerciales pueden formar durante un almacenamiento prolongado (p.ej. 6 meses) de la cápsula de gelatina, debajo de la cubierta de gelatina una capa dura de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, que ralentiza la desintegración. Sin embargo, según la presente invención, es posible incluir esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres en el relleno de la cápsula sin impedir su rápida desintegración.

En una realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 82-96% en peso de éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetales, 3,0-15% en peso de aceite cítrico, 0,1-15% en peso de emulsionante, y 0,05-5,0% en peso de éster de esteroles vegetales libre y/o éster de estanol vegetales libres. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 5:1, más preferiblemente al menos 7:1, y lo más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente como máximo 30:1, más preferiblemente como máximo 25:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al emulsionante es preferiblemente al menos 6:1, más preferiblemente al menos 7:1, y lo más preferiblemente al menos 9:1. Preferiblemente el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de la cápsula de gel blando.

En otra realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 87-94% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal, 5,0-10% en peso de aceite cítrico, y 1,0-8,0% en peso de emulsionante, y 0,05-3,0% en peso de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente como máximo 18:1. La relación en peso de éster de estanol frente al emulsionante es preferiblemente al menos 11:1. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de la cápsula de gel blando.

El relleno de la cápsula de la presente invención puede contener además grasa comestible. Por "grasa comestible" se entiende en este texto grasas y aceites comestibles que consisten principalmente (al menos 90%, preferiblemente al menos 95% y lo más preferiblemente al menos 98% en peso) de triacilgliceroles y que son adecuados para consumo humano. Por ejemplo, la grasa comestible puede ser aceite vegetal, grasa vegetal, aceite de origen marino (p.ej aceite de pescado) o aceite de algas disponibles comercialmente. Pueden ser naturales, es decir no modificados pero refinados, blanqueados o desodorizados, o modificados, p.ej. hidrogenados, fraccionados, transesterificados o contener triacilgliceroles estructurados. La grasa comestible puede ser también una mezcla de diferentes grasas comestibles. Preferiblemente, la grasa comestible es un aceite vegetal, una mezcla de aceites vegetales o un aceite de pescado. Los ejemplos de aceites vegetales adecuados son aceite de canola/colza, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de oliva, y aceite de maíz. Obviamente, el aceite cítrico usado en la presente invención no está incluido en la expresión grasa comestible debido a que su alto contenido en limoneno y por lo tanto bajo contenido de triacilgliceroles.

Especialmente, los rellenos de cápsula adecuados pueden prepararse cuando el contenido de la grasa comestible se mantiene bajo o especialmente cuando esencialmente, la grasa no comestible está presente en el relleno. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de la presente invención puede contener 0-8,0% en peso de grasa comestible. Más preferiblemente, el relleno de la cápsula contiene 0,1-8,0%, aún más preferiblemente 0,1-4,0%, incluso más preferiblemente 0,1-2,0% en peso de grasa comestible. Más preferiblemente, el relleno de la cápsula de la presente invención contiene esencialmente grasa no comestible (es decir 0 a menos de 0,1% en peso de grasa comestible). Si el relleno de la cápsula contiene grasa comestible, la relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 11:1. Más preferiblemente, la relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la grasa comestible es al menos 22:1, aún más preferiblemente al menos 33:1, lo más preferiblemente al menos 44:1. Si el relleno de la cápsula contiene grasa comestible, la relación en peso de aceite cítrico frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 0,3-1, más preferiblemente al menos 0,5-1, aún más preferiblemente al menos 1,0:1, incluso más preferiblemente al menos 1,5:1, y lo más preferiblemente al menos 2,5:1.

Si el relleno de la cápsula contiene emulsionante y grasa comestible, la relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la cantidad suma de emulsionante y grasa comestible es preferiblemente al menos 6:1, más preferiblemente al menos 7:1, aún más preferiblemente al menos 9:1 y lo más preferiblemente al menos 11:1.

En una realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 82-96% en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal, 3,0-15% en peso de aceite cítrico, 0,05-5,0% de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, y 0,1-15% en peso de emulsionante y 0,1-8,0% en peso de grasa comestible. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 5:1, más preferiblemente al menos 7:1, y lo más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente como máximo 30:1 y lo más preferiblemente como máximo 25:1. La relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al emulsionante es preferiblemente al menos 6:1, más preferiblemente al menos 7:1 y lo más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 11:1, y lo más preferiblemente al menos 22:1. La relación en peso de aceite cítrico frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 0,5:1, y lo más preferiblemente al menos 1:1. La relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la cantidad suma de emulsionante y de grasa comestible es preferiblemente al menos 6:1, más preferiblemente al menos 7:1, aún más preferiblemente al menos 9:1 y lo más preferiblemente al menos 11:1. Preferiblemente el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de la cápsula de gel blando.

En otra realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 87-94% en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal, 5,0-10% en peso de aceite cítrico, 0,05-3,0% en peso de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, 1,0-8,0% en peso de emulsionante, y 0,1-2,0% en peso de grasa comestible. Preferiblemente el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Lo más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido en grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de

5 esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente como máximo 18:1. La relación en peso de éster de estanol vegetal frente al emulsionante es preferiblemente al menos 11:1. La relación en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 44:1. La relación en peso de aceite cítrico frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 2,5:1. La relación en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la cantidad suma de emulsionante y de grasa comestible es preferiblemente al menos 9:1 y lo más preferiblemente al menos 11:1. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de la cápsula de gel blando.

10 Aún en otra realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 85-94% en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal, al menos 3,0-13% en peso de aceite cítrico, 0,05-5,0% en peso de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, y 0,1-8,0% en peso de emulsionante. Esencialmente, el relleno de la cápsula de esta realización contiene grasa no comestible (es decir de 0 a menos de 0,1% en peso de grasa comestible). Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización comprende al menos 4,0%, más preferiblemente al menos 5,0% y lo más preferiblemente al menos 6,0% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el relleno de la cápsula comprende al menos 10% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido en grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 7:1, más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente como máximo 30:1 y más preferiblemente como máximo 25:1. La relación en peso de éster de estanol vegetal frente al emulsionante es preferiblemente al menos 11:1. La relación en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la cantidad suma de emulsionante y de grasa comestible es preferiblemente al menos 11:1. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de la cápsula de gel blando.

30 Aún en otra realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 87-94% en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal, al menos 3,0-13% en peso de aceite cítrico, 0,05-5,0% en peso de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, y 0,1-8,0% en peso de emulsionante. El relleno de la cápsula de esta realización contiene esencialmente grasa no comestible (es decir de 0 a menos de 0,1% en peso de grasa comestible). Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización comprende al menos 4,0%, y lo más preferiblemente al menos 5,0% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el relleno de la cápsula comprende como máximo 10% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina, aceite de limón, aceite de lima, aceite de pomelo, aceite de naranja amarga o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Lo más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido en grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal. La relación en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 7:1, lo más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente como máximo 30:1 y más preferiblemente como máximo 25:1. La relación en peso de éster de estanol vegetal frente al emulsionante es preferiblemente al menos 11:1. La relación en peso de éster de esterol vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la cantidad suma de emulsionante y de grasa comestible es preferiblemente al menos 11:1. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de la cápsula de gel blando.

El relleno de la cápsula de la invención puede contener también otros ingredientes opcionales, p.ej. ingredientes solubles en grasa con efectos saludables beneficiosos, tal como vitaminas solubles en grasa (p.ej. vitamina D), tocoferoles, tocotrienoles, coenzima Q10, vitaminas K, antioxidantes y cualquiera de sus mezclas.

55 Preferiblemente, el relleno de la cápsula de la presente invención no contiene agua (es decir puede contener como máximo 0,1% en peso de agua). Preferiblemente, el relleno de la cápsula está libre de excipientes. A menudo, estos se usan en cápsulas y comprimidos farmacéuticos. Los ejemplos de tales excipientes incluyen dióxido de sílica, celulosa microcristalina, almidón, maltodextrina y azúcares. Obviamente, el emulsionante, la grasa comestible opcional, al igual que los esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres opcionales, todos definidos en la presente invención, están excluidos en este texto del término excipiente.

60 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar la cápsula según la presente invención. El método comprende al menos las siguientes etapas:

- a) calentar el éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal, y opcionalmente emulsionante, esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, grasa comestible y/u otros ingredientes opcionales, preferiblemente a una temperatura de al menos 40 °C, más preferiblemente a 40-80 °C, para obtener una solución clara, y mantener la solución a esta temperatura durante al menos 10 minutos,
- 5 b) mezclar aceite cítrico y éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal, y opcionalmente emulsionante, esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, grasa comestible y/u otros ingredientes opcionales,
- c) mantener la temperatura de la mezcla de modo que la mezcla permanece clara, y usar la mezcla clara para rellenar una cápsula, preferiblemente una cápsula de gel blando.

En el método, el éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal se calienta hasta que esté totalmente fundido y se obtenga una solución transparente. A menudo, el ingrediente éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal contiene éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal y esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres. Si se usan los esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, se pueden suspender en el éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal. La masa fundida se mantiene a 40-80 °C durante al menos 10 minutos para destruir la denominada memoria del cristal del éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal. Si se usa el emulsionante, también se funde, si no es líquido a temperatura ambiente. Si se usa grasa comestible, también se funde, si no es líquida a temperatura ambiente. Luego, se mezclan todos los ingredientes (incluidos los otros ingredientes opcionales). También es posible mezclar primero éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal con uno o más ingredientes opcionales seleccionados entre emulsionante, esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, grasa comestible y otros ingredientes opcionales, y luego llevar a cabo la etapa de fusión a). También es posible fundir primero el éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal y uno o más ingredientes opcionales seleccionados entre emulsionante, esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, grasa comestible y otros ingredientes opcionales, añadir el aceite cítrico y continuar el procedimiento de fundido hasta que la mezcla esté totalmente fundida. Así, la etapa b) puede preceder a la etapa a) o llevarse a cabo simultáneamente con la etapa a). Sin embargo, es importante que el éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal esté suficientemente en forma fundida para destruir la memoria del cristal. Después de mezclar todos los ingredientes juntos, la mezcla se mantiene todavía en forma fundida preferiblemente con una agitación suave durante al menos aproximadamente 10 minutos para asegurar que la mezcla sea homogénea. Luego, la mezcla se dosifica en una línea de fabricación de cápsulas preferiblemente a una temperatura de aproximadamente al menos 10 °C por encima de la temperatura a la cual esta mezcla se vuelve transparente (es decir totalmente fundida). Finalmente, las cápsulas se forman preferiblemente al producir una cubierta alrededor de la mezcla dosificada en la línea de encapsulación.

Ya que el relleno de la cápsula de la invención tiene un contenido alto de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal, la dosis diaria efectiva de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal puede incorporarse en unas pocas cápsulas. La dosis diaria preferida de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal es al menos 0,8 g, más preferiblemente al menos 1,3 g, aún más preferiblemente al menos 1,7 g, incluso más preferiblemente al menos 2,5 g y lo más preferiblemente la dosis diaria de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal es al menos 3,4 g. La dosis diaria preferida de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal es como máximo 10 g, más preferiblemente como máximo 8 g, aún más preferiblemente como máximo 7 g, incluso más preferiblemente como máximo 6 g, y lo más preferiblemente como máximo 5 g.

Preferiblemente, la dosis diaria de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal se proporciona mediante 0,8-13 g del relleno de la cápsula, es decir la dosis diaria del relleno de la cápsula es preferiblemente 0,8-13 g. Más preferiblemente, la dosis diaria de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal se proporciona mediante 1,4-10 g, aún más preferiblemente 1,8-9 g, incluso más preferiblemente 2,6-8 g, y lo más preferiblemente 3,6-6 g del relleno de la cápsula de gel blando. Preferiblemente, la dosis diaria de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal se proporciona mediante 1-15 cápsulas, es decir el número diario recomendado de las cápsulas es 1-15. Más preferiblemente, la dosis diaria de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal se proporciona mediante 1-12, aún más preferiblemente mediante 1-10, incluso más preferiblemente mediante 1-7, y lo más preferiblemente mediante 1-4 cápsulas. Las cápsulas de gel blando pueden tener cualquier forma. Las formas de cápsula de gel blando más comunes son p.ej. redondas, ovaladas y alargadas, pero también pueden producirse formas especiales, como formas de animales.

En una realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 85-94% en peso de éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal, 3,0-13% en peso de aceite cítrico, 0,05-5,0% en peso de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, y 0,1-8,0% en peso de grasa comestible. Esencialmente, el relleno de la cápsula de esta realización no contiene emulsionante (es decir de 0 a menos de 0,1% en peso de emulsionante). Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización comprende al menos 4,0%, más preferiblemente al menos 5,0% y lo más preferiblemente al menos 6,0% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el relleno de la cápsula comprende al menos 10% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de esteroles vegetales libres y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido en grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C.

Preferiblemente, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal. En esta realización, la relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 7:1 y lo más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente como máximo 30:1 y lo más preferiblemente como máximo 25:1. La grasa comestible de esta realización es preferiblemente aceite vegetal o aceite de pescado. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 11:1. La relación en peso de aceite cítrico frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 0,5:1. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de la cápsula de gel blando.

En otra realización preferida, el relleno de la cápsula comprende 87-94% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal, 3,0-13% en peso de aceite cítrico, 0,05-5,0% en peso de esteroles vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, y 0,1-8,0% en peso de grasa comestible. Esencialmente, el relleno de la cápsula de esta realización no contiene emulsionante (es decir de 0 a menos de 0,1% en peso de emulsionante). Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización comprende al menos 4,0%, y lo más preferiblemente al menos 5,0% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el relleno de la cápsula comprende como máximo 10% en peso de aceite cítrico. Preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina o sus mezclas. Más preferiblemente, el aceite cítrico es aceite de naranja. Preferiblemente, el aceite cítrico contiene al menos 90% en peso de D-limoneno. Preferiblemente en esta realización, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido en grasa sólida (SFC) de al menos 20%, más preferiblemente al menos 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C. Preferiblemente, el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal contiene éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal. En esta realización, la relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente al menos 7:1 y lo más preferiblemente al menos 9:1. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es preferiblemente como máximo 30:1 y lo más preferiblemente como máximo 25:1. La grasa comestible de esta realización es preferiblemente aceite vegetal o aceite de pescado. La relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 11:1. La relación en peso de aceite cítrico frente a la grasa comestible es preferiblemente al menos 0,5:1. Preferiblemente, el relleno de la cápsula de esta realización es un relleno de la cápsula de gel blando.

Otro objetivo de la presente invención es la cápsula mencionada anteriormente para su uso como un medicamento, especialmente para reducir el colesterol LDL en suero. En otras palabras, la invención se refiere a una cápsula según la presente invención para su uso como un medicamento o para su uso en el tratamiento de niveles altos de colesterol LDL en suero y/o para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En este texto, se entiende por medicamento una sustancia que es activa fisiológicamente en la prevención o alivio de una enfermedad o un factor de riesgo de una enfermedad (un uso profiláctico). Además, la invención está dirigida a un método para reducir el colesterol LDL en suero en un sujeto con necesidad de ello, donde la cápsula según la invención se administra al sujeto. De este modo, el sujeto ingiere cápsulas según la invención en tal cantidad que ingiere una cantidad eficaz de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal, tal como se ha descrito en esta descripción.

En esta descripción las cantidades dadas en porcentajes significan porcentaje en peso (% en peso) del relleno de la cápsula a menos que se indique lo contrario. Comprender y contener significan "contener al menos" en este texto. Consiste en, es una definición similar y significa "es".

La invención se describirá en mayor detalle por medio de los ejemplos siguientes no limitantes.

45 Ejemplo 1

Se prepararon dos rellenos de cápsula. El relleno R1 fue un relleno de cápsula de referencia que contenía éster de estanol vegetal y aceite vegetal. El relleno T1 fue un relleno según la invención que contenía éster de estanol vegetal y aceite cítrico. La desintegración de estos rellenos se ensayó en fluido gástrico simulado.

Se usó éster de estanol vegetal comercial. Contenía 0,4% de estanoles libres y 99,6% de éster de estanol vegetal. El éster de estanol vegetal se esterificó con ácidos grasos de aceite de colza. El ingrediente de éster de estanol vegetal se fundió a 60 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos después de la fusión completa. El aceite de colza y el aceite de naranja se calentaron a 40 °C. El aceite de colza o aceite de naranja se mezcló con el ingrediente de éster de estanol vegetal fundido. Luego, las mezclas se dosificaron en moldes del tamaño que proporcionó un relleno solidificado de 1 g. R1 y T1 se dejaron enfriar y solidificar durante 70 horas a temperatura ambiente (22 °C).

	R1 comparativo	T1
INGREDIENTES	% en peso del relleno	
Ingrediente de éster de estanol vegetal *	90	90
Aceite de colza	10	
Aceite cítrico (aceite de naranja presando en frío, contiene >90 % de D-limoneno)		10
Relación éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico		9:1
*contenía 99,6% en peso de éster de estanol vegetal, es decir la concentración de éster de estanol vegetal en los recipientes R1 y T1 fue 89,6% en peso		

5 El fluido gástrico simulado, pH 1,2, se preparó según las instrucciones de la Farmacopea de los EE.UU. para Fluido Gástrico Simulado TS. Se disolvió cloruro sódico (2 g) en ácido clorhídrico (7 ml) y agua (987,8 ml). El fluido se puso a una temperatura de 38 °C en un baño de agitación de agua y se añadió pepsina (3,2 g de pepsina purificada 2000 FIS-U/g, EC 3,4,23,1 de Merck). El fluido se dejó clarificar durante dos minutos en el baño de agua. Se transfirieron 300 ml de fluido a una botella temperada. Se sacaron 1 g de relleno (R1 o T1) del molde y se añadió en el fluido gástrico simulado en la botella y la botella se situó en un baño de agitación de agua (38 °C, agitando 155 oscilaciones por minuto). La desintegración del relleno se observó visualmente de modo continuo durante un periodo de 20 minutos.

	R1 comparativo	T1
ENSAYO DE DESINTEGRACION (tiempo en minutos)		
Etapa 1: el relleno es como una partícula y no hay cambio en su apariencia	De 0 min hasta el tiempo de la etapa 2	De 0 min al tiempo de la etapa 2
Etapa 2: la apariencia del relleno se ha vuelto transparente, pero el relleno todavía es como una partícula	7 min	1 min
Etapa 3: varias (>2) partículas desintegradas en el fluido	Se mantuvo como una partícula	2 min
Etapa 4: el fluido está turbio	no	6 min
no= esta etapa no se alcanzó durante el tiempo de seguimiento		

15 El relleno R1 de la cápsula de referencia no se desintegró durante el periodo de seguimiento de 20 min en el ensayo de fluido gástrico humano simulado. Después del periodo de seguimiento de 20 min, el relleno R1 se dejó en el fluido gástrico humano simulado a 38 °C y se observó cada media hora hasta que pasaron 3 horas desde el principio del ensayo. El relleno no se desintegró (etapa alcanzada 3 ó 4 en el ensayo de desintegración) incluso durante este periodo de 3 horas. Así, la desintegración del relleno R1, que representa los rellenos conocidos de la cápsula de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal anteriores, fue muy lento e ineficaz en el fluido gástrico simulado. Esta desintegración lenta en el ensayo de fluido gástrico simulado indica que este relleno no se desintegra eficazmente en el estómago. Esto puede explicar parcialmente los resultados en la reducción del colesterol LDL en suero pobres y más bajos de los esperados obtenidos en los ensayos clínicos publicados con las cápsulas de gel blando de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal.

25 El relleno T1 según la invención se desintegró en el fluido gástrico simulado muy rápidamente. Las partículas desintegradas podían distinguirse visualmente ya en 2 minutos. El fluido gástrico simulado se volvió turbio en 6 minutos, indicando que el relleno se desintegró en finas partículas que se distribuyeron a través del fluido. Sorprendentemente, la desintegración del relleno para ensayo fue mucho más rápida que la desintegración del relleno correspondiente de referencia. Los rellenos R1 y T1 eran sólidos a temperatura ambiente antes del ensayo de desintegración. Así, con el relleno para ensayo T1 se pueden llevar a cabo tanto un alto contenido de éster de estanol vegetal y una rápida desintegración.

ES 2 749 922 T3

Ejemplo 2

Se prepararon cuatro rellenos de cápsula (T2-T5) de éster de estanol vegetal y aceite cítrico. El éster de estanol vegetal y el aceite cítrico fueron los mismos que los usados en el Ejemplo 1. Los rellenos de la cápsula se prepararon tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Todos los rellenos eran sólidos a temperatura ambiente antes del ensayo de desintegración.

5

	T2	T3	T4	T5
INGREDIENTES	% en peso del relleno			
Ingrediente éster de estanol vegetal *	98	96	95	87
Aceite cítrico (aceite de naranja prensando en frío, contiene >90 % de D-limoneno)	2	4	5	13
Relación éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico	49:1	24:1	19:1	6,7:1
*contenía 99,6% en peso de éster de estanol vegetal, es decir la concentración de éster de estanol vegetal en los procedimientos T2-T5 era 97,6%, 95,5%, 94,6% y 86,7% en peso, respectivamente.				

El ensayo de desintegración de estos rellenos se realizó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

	T2	T3	T4	T5
ENSAYO DE DESINTEGRACION (tiempo en minutos)				
Etapa 1: el relleno es como una partícula y no hay cambio en su apariencia	De 0 min al tiempo de la etapa 2	De 0 min al tiempo de la etapa 2	De 0 min al tiempo de la etapa 2	De 0 min al tiempo de la etapa 2
Etapa 2: la apariencia del relleno se ha vuelto transparente, pero el relleno todavía es como una partícula	4,5 min	5 min	4 min	1 min
Etapa 3: varias (>2) partículas desintegradas en el fluido	12 min	8 min	5 min	2 min
Etapa 4: el fluido está turbio	12 min	9 min	8 min	2 min

10 Todos los rellenos de las cápsulas, T2-T5, se desintegraron durante el periodo de seguimiento de 20 min en el ensayo de fluido gástrico humano simulado. La cápsula T3-T5 se desintegraron en menos de 10 minutos, es decir en el tiempo de desintegración más preferido.

Así, con los rellenos según la invención, se pueden llevar a cabo un contenido alto de éster de estanol vegetal y una desintegración rápida.

En este texto se presentan otras realizaciones preferidas:

- 15
1. Una cápsula que comprende una cubierta y un relleno, donde el relleno comprende éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 80% en peso y aceite cítrico en una cantidad de al menos 2,0% en peso.
 - 20
 2. La cápsula según la realización 1, donde la cantidad de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal es al menos 82%, preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 87% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso del relleno.
 3. La cápsula según la realización 1 ó 2, donde la cantidad de éster de estanol vegetal y/o éster de estanol vegetal es como máximo 98%, preferiblemente como máximo 97%, más preferiblemente como máximo 96%, aún más preferiblemente como máximo 95% y lo más preferiblemente como máximo 94% en peso del relleno.

4. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, donde la cantidad de aceite cítrico es al menos 3,0%, preferiblemente al menos 4,0%, más preferiblemente al menos 5,0% y lo más preferiblemente al menos 6,0% en peso del relleno.
- 5 5. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, donde la cantidad de aceite cítrico es como máximo 20%, preferiblemente como máximo 18%, más preferiblemente como máximo 15%, aún más preferiblemente como máximo 13% y lo más preferiblemente como máximo 10% en peso del relleno.
6. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde el aceite cítrico se selecciona entre el grupo que consiste en aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina, aceite de limón, aceite de lima, aceite de pomelo, aceite de naranja amarga y cualquiera de sus mezclas, preferiblemente aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina y cualquiera de sus mezclas, y lo más preferiblemente aceite de naranja.
- 10 7. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, donde el aceite cítrico contiene al menos 70%, preferiblemente al menos 80% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de D-limoneno.
8. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, donde la relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es como máximo 45:1, preferiblemente como máximo 30:1, más preferiblemente como máximo 25:1 y lo más preferiblemente como máximo 18:1.
- 15 9. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, donde la relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es al menos 5:1, preferiblemente al menos 7:1, más preferiblemente al menos 9:1 y lo más preferiblemente al menos 11:1.
10. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde el relleno comprende además emulsionante en una cantidad de 0-15%, preferiblemente 0,1-15%, más preferiblemente 1,0-13%, aún más preferiblemente 2,0-10% y lo más preferiblemente 3,0-8,0% en peso.
- 20 11. La cápsula según la realización 10, donde el emulsionante se selecciona entre el grupo que consiste en monoglicéridos; diglicéridos; ésteres de monoglicéridos como ésteres de ácidos acético, láctico, succínico, cítrico o diacetiltartárico de monoglicéridos; lecitinas; lecitinas modificadas; ésteres de poliglicerol; polisorbatos; ésteres de sorbitano; ésteres de polipropilenglicol; ésteres de azúcares, y cualquiera de sus mezclas, preferiblemente de monoglicéridos; diglicéridos; ésteres de ácido láctico, cítrico o diacetiltartárico de monoglicéridos; lecitinas; lecitinas modificadas; polisorbatos, ésteres de poliglicerol; y cualquiera de sus mezclas, más preferiblemente de monoglicéridos y/o diglicéridos y lo más preferiblemente de monoglicéridos.
- 25 12. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, donde el relleno comprende además esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres en una cantidad de 0-10%, preferiblemente 0,05-10%, más preferiblemente 0,05-5,0% y lo más preferiblemente 0,05-3,0% en peso.
- 30 13. La cápsula según la realización 12, donde la cantidad de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres es al menos 0,5%, más preferiblemente al menos 1,0% y lo más preferiblemente al menos 2,0% en peso del relleno.
- 35 14. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, donde el relleno comprende además grasa comestible en una cantidad de 0-8,0%, preferiblemente 0,1-8,0%, más preferiblemente 0,1-4,0% y lo más preferiblemente 0,1-2,0% en peso.
15. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 14, donde la cápsula es una cápsula de gel blando.
- 40 16. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, donde el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, preferiblemente al menos 25%, más preferiblemente al menos 30% y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C.
17. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, donde el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal comprende éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso.
- 45 18. Un método para preparar una cápsula de una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, que comprende al menos las etapas siguientes:
 - 50 a) calentar el éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetales, y opcionalmente emulsionante, esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, grasa comestible y/u otros ingredientes opcionales, preferiblemente a una temperatura de al menos 40 °C, más preferiblemente a 40-80 °C, para obtener una solución transparente, y mantener la solución a esta temperatura durante al menos 10 minutos,
 - b) mezclar aceite cítrico y éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal, y opcionalmente emulsionante, esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, grasa comestible y/u otros ingredientes

opcionales,

- c) mantener la temperatura de la mezcla de modo que la mezcla se permanece transparente, y usar la mezcla transparente para rellenar una cápsula, preferiblemente una cápsula de gel blando.
- 5 19. La cápsula según una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, para su uso como un medicamento o para su uso en la reducción del nivel de LDL en suero y para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula que comprende una cubierta y un relleno, donde el relleno comprende éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 80% en peso y aceite cítrico en una cantidad de al menos 2,0% en peso.
- 5 2. La cápsula según la reivindicación 1, donde la cantidad de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal es al menos 82%, preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 87% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso del relleno.
3. La cápsula según la reivindicación 1 ó 2, donde la cantidad de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal es como máximo 98%, preferiblemente como máximo 97%, más preferiblemente como máximo 96%, aún más preferiblemente como máximo 95% y lo más preferiblemente como máximo 94% en peso del relleno.
- 10 4. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la cantidad de aceite cítrico es al menos 3,0%, preferiblemente al menos 4,0%, más preferiblemente al menos 5,0% y lo más preferiblemente al menos 6,0% en peso del relleno.
- 15 5. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la cantidad de aceite cítrico es como máximo 20%, preferiblemente como máximo 18%, más preferiblemente como máximo 15%, aún más preferiblemente como máximo 13% y lo más preferiblemente como máximo 10% en peso del relleno.
- 20 6. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el aceite cítrico se selecciona entre el grupo que consiste en aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina, aceite de limón, aceite de lima, aceite de pomelo, aceite de naranja amarga y cualquiera de sus mezclas, preferiblemente aceite de naranja, aceite de uva, aceite de mandarina y cualquiera de sus mezclas, y lo más preferiblemente aceite de naranja.
7. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el aceite cítrico contiene al menos 70%, preferiblemente al menos 80% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de D-limoneno.
8. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es como máximo 45:1, preferiblemente como máximo 30:1, más preferiblemente como máximo 25:1 y lo más preferiblemente como máximo 18:1.
- 25 9. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la relación en peso de éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal frente al aceite cítrico es al menos 5:1, preferiblemente al menos 7:1, más preferiblemente al menos 9:1 y lo más preferiblemente al menos 11:1.
- 30 10. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el relleno comprende además emulsionante en una cantidad de 0-15%, preferiblemente 0,1-15%, más preferiblemente 1,0-13%, aún más preferiblemente 2,0-10% y lo más preferiblemente 3,0-8,0% en peso.
- 35 11. La cápsula según la reivindicación 10, donde el emulsionante se selecciona entre el grupo que consiste en monoglicéridos; diglicéridos; ésteres de monoglicéridos como ésteres de ácidos acético, láctico, succínico, cítrico o diacetiltartárico de monoglicéridos; lecitinas; lecitinas modificadas; ésteres de poliglicerol; polisorbatos; ésteres de sorbitano; ésteres de polipropilenglicol; ésteres de azúcares, y cualquiera de sus mezclas, preferiblemente monoglicéridos; diglicéridos; como ésteres de ácido láctico, cítrico o diacetiltartárico de monoglicéridos; lecitinas; lecitinas modificadas; polisorbatos, ésteres de poliglicerol; y cualquiera de sus mezclas, más preferiblemente de monoglicéridos y/o diglicéridos y lo más preferiblemente de monoglicéridos.
- 40 12. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el relleno comprende además esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres en una cantidad de 0-10%, preferiblemente 0,05-10%, más preferiblemente 0,05-5,0% y lo más preferiblemente 0,05-3,0% en peso.
13. La cápsula según la reivindicación 12, donde la cantidad de esteroides vegetales libres y/o estanoles vegetales libres es al menos 0,5%, más preferiblemente al menos 1,0% y lo más preferiblemente al menos 2,0% en peso del relleno.
- 45 14. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el relleno comprende además grasa comestible en una cantidad de 0-8,0%, preferiblemente 0,1-8,0%, más preferiblemente 0,1-4,0% y lo más preferiblemente 0,1-2,0% en peso.
- 50 15. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde la cápsula es una cápsula de gel blando.
16. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el éster de esteroles vegetal y/o éster de estanol vegetal tiene un contenido de grasa sólida (SFC) de al menos 20%, preferiblemente al menos 25%, más preferiblemente al menos 30% y lo más preferiblemente al menos 35% a 20 °C.

17. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetal comprende éster de estanol vegetal en una cantidad de al menos 30%, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente al menos 70% y lo más preferiblemente al menos 90% en peso.
- 5 18. Un método para preparar una cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende al menos las etapas siguientes:
- a) calentar el éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetal, y opcionalmente emulsionante, esteroles vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, grasa comestible y/u otros ingredientes opcionales, preferiblemente a una temperatura de al menos 40 °C, más preferiblemente a 40-80 °C, para obtener una solución transparente, y mantener la solución a esta temperatura durante al menos 10 minutos,
- 10 b) mezclar aceite cítrico y éster de esteroles vegetales y/o éster de estanol vegetal, y opcionalmente emulsionante, esteroles vegetales libres y/o estanoles vegetales libres, grasa comestible y/u otros ingredientes opcionales,
- c) mantener la temperatura de la mezcla de modo que la mezcla permanece transparente, y usar la mezcla transparente para rellenar una cápsula, preferiblemente una cápsula de gel blando.
- 15 19. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso como un medicamento o para su uso en la reducción del nivel de LDL en suero y para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.