

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 965**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/01** (2006.01)

**A61K 35/20** (2006.01)

**A61P 37/02** (2006.01)

**A61P 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2009 E 09782971 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2337573**

54 Título: **Suero de leche para el tratamiento de la linfocitopenia**

30 Prioridad:

**19.09.2008 EP 08105395**

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

**21.02.2014**

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)  
IP Departement, Av. Nestlé 55  
1800 Vevey , CH**

72 Inventor/es:

**VIDAL, KARINE;  
DELPierre, ERIC;  
LOI, CÉCILE;  
MOINARD, CHRISTOPHE;  
CHARRUEAU, CHRISTINE;  
BREUILLE, DENIS y  
CYNOBER, LUC**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 443 965 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).

## DESCRIPCION

Suero de leche para el tratamiento de la linfocitopenia.

5 La presente invención se refiere en general al campo de la nutrición y de la salud. En particular, la presente invención proporciona una composición que puede emplearse para el tratamiento o prevención de la linfocitopenia en un adulto y/o en personas ancianas.

10 La glándula del timo tiene muchas funciones importantes, por ejemplo, es un factor clave para un sistema inmunológico poderoso. El timo es el órgano responsable de la generación de células T funcionales. Una de las funciones del timo es la educación (diferenciación y maduración) de los linfocitos T, que da por resultado una selección negativa de las células T autorreactivas, y una selección positiva de las células T útiles (Marrak et al., 1988. Cell 53:627; Lo et al., 1997. Immunol Res 16:3; Anderson et al., 1996. Annu Rev Immunol 14:73).

15 A pesar de que el timo continúa desarrollándose después del nacimiento y alcanza su tamaño máximo durante la pubertad, tiene lugar continuamente con la edad después de la pubertad, un encogimiento gradual del timo, llamado involución (Linton & Dorshkind 2004 Nat Immunol 5:133). Esta involución tímica es un proceso normal que tiene lugar por ejemplo a temprana edad y progresivamente durante el proceso de envejecimiento. El timo sufre profundos cambios en su anatomía, con pérdida de células epiteliales tímicas y una disminución de la timopoyesis. Esta  
20 disminución en la producción de células T recién desarrolladas, da por resultado la disminución del número de células T inocentes circulantes y perjudica la inmunidad mediada por las células.

25 Además de la involución química relacionada con la edad (por ejemplo atrofia crónica del timo), el timo muestra también una involución reversible (por ejemplo atrofia aguda del timo), en respuesta a varias condiciones fisiológicas o patológicas (Taub & Longo 2006 Immunological Reviews 205:72) ("Revisiónes Inmunológicas"). Por ejemplo, se ha informado de alteraciones en el número de timocitos y el tamaño tímico, durante el embarazo, en varias condiciones de inflamación, en infecciones bacterianas y víricas, en un estrés físico y emocional, en una malnutrición, en la quimioterapia y en la exposición a toxinas.

30 Una respuesta inmunológica comprometida contribuye a una salud pobre, a la fatiga y a muchos estados de enfermedad. La capacidad para regenerar el timo representa por lo tanto uno de los mayores desafíos de la medicina moderna. Esta estrategia tendrá aplicaciones en un amplio margen de enfermedades vitales incluyendo la inmunodeficiencia, el cáncer y la autoinmunidad; en infecciones severas incluyendo el AIDS; y en aplicaciones contra el envejecimiento. Esta estrategia puede ayudar en varias condiciones, como por ejemplo un aumento de la  
35 eficacia de las vacunas; una reversión de los estados de inmunosupresión como por ejemplo la terapia post quimioterapia/radiación; el trasplante de un órgano; la restauración de una respuesta inmunológica específica antitumoral; la restauración de una inmunidad antimicrobiana específica por ejemplo, bacterias, virus, hongos, parásitos; la normalización de estados de inmunodisregulación de las células T, por ejemplo, la autoinmunidad (esclerosis múltiple, artritis reumatoide del lupus), la alergia y la dermatitis / psoriasis.

40 Se han ensayado diferentes métodos para mantener la salud del timo durante el envejecimiento. Se ha informado que el trasplante de tejidos tímicos y de médula ósea y la administración de extracto de timo, puede ayudar revertiendo el efecto de la involución tímica relacionada con la edad y la debilitación del sistema inmunológico (Kouttab et al., 1989, Med Oncol Tumor de Pharmacother, 6:5; Pandolfi et al., 1983 Thymus, 5:235; Dabrowski et al.,  
45 1987 Ann N Y Acad Sci 496:697; Valesini et al., 1986 Eur J Cancer Clin Oncol. 22:531).

Más recientemente, la administración sistémica de citocinas (por ejemplo, la IL-7) y de hormonas (por ejemplo, GH, IGF-1) ha dado como resultado un aumento de la actividad tímica y de la producción de células T con la edad (Henson et al., Exp Gerontol. 2004 39:673; Virts et al., 2006 Rejuvenation Res. (Invest. sobre el rejuvenecimiento)  
50 9:134).

Algunos ensayos nutricionales como por ejemplo la administración oral de zinc (Dardenne et al., 1993 Clin Immunol Immunopathol, 66:127; Mocchegiani et al., 1995 Int J Immunopharmacol. 17:703) han informado también que mejoran en alguna extensión la función tímica. La combinación de zinc y dietilditiocarbamato de sodio, administrados  
55 10 días antes de un modelo de estrés en ratones, restauró el peso del timo y la función inmunológica alterados por el estrés (Obminska-Mrukowicz et al., 2005 J Vet Sci. 6:25).

Sin embargo, una suplementación de Zn puede tener sus desventajas. Una reciente revisión informó que aunque el Zn se considera como relativamente no tóxico, altas ingestas de zinc producirán manifestaciones de síntomas de una manifiesta toxicidad (nauseas, vómitos, dolor epigástrico, letargia, y fatiga). Se ha informado que, a ingestas bajas, pero en cantidades en exceso con respecto a la ingesta diaria recomendada (RDA), por ejemplo de 100 - 300 mg de Zn/día, se evidencia una deficiencia inducida de cobre con síntomas concomitantes de anemia y neutropenia, así como una función inmunológica dañada, y efectos adversos en el ratio, lipoproteínas de baja densidad: lipoproteínas de alta densidad (LDL / HDL) del colesterol. Incluso, se han sugerido niveles más bajos de la  
65 suplementación de zinc próximos en cantidad a la RDA, para interferir con la utilización del cobre y hierro y afectar

negativamente las concentraciones de colesterol HDL (Fosmire, American Journal of Clinical Nutrition ("Revista americana de nutrición clínica" 51: 225).

5 En consecuencia, el objetivo de la presente invención fue el de proporcionar a la técnica un método nutritivo para tratar la linfocitopenia mediante el mantenimiento o la mejora de la salud del timo, protegiendo el timo de la involución inducida y/o acelerando la timopoyesis, el cual método emplea ingredientes naturales y supera las desventajas de los métodos relacionados más arriba.

10 Los presentes inventores observaron con sorpresa que podían lograr este tratamiento o prevención de la linfocitopenia mediante una composición para emplear de acuerdo con la reivindicación 1.

La presente invención está definida mediante las reivindicaciones adjuntas.

15 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición que comprende el suero de leche o por lo menos la fracción de proteína del mismo, para emplear en el tratamiento de la prevención de la linfocitopenia en un adulto y/o en individuos de edad avanzada.

20 Los inventores han investigado la capacidad de una nutrición basada en el suero de leche para restaurar el peso y la función del timo, en un modelo experimental de atrofia del timo inducida por una lesión en la cabeza.

25 La respuesta metabólica a una lesión en la cabeza (HI) se caracteriza por una desinmunización, lo cual es un factor de riesgo, por ejemplo, para una infección secundaria y una potencial septicemia. Una característica observada en la HI es una severa atrofia del timo. El timo es un órgano linfoide primario en el cual las células T emprenden una diferenciación que conduce a una migración de los timocitos seleccionados positivamente, a las áreas que dependen de las células T de los órganos linfoides periféricos.

Mediante el empleo de un modelo de rata de HI mediante la percusión de un fluido, pudo mostrarse que una dieta basada en el suero de leche era capaz de revertir la atrofia del timo.

30 La dieta basada en el suero de leche es por lo tanto beneficiosa para mantener o mejorar la salud del timo y la función linfocítica.

35 Una dieta basada en el suero de leche es cualquier dieta que comprende el suero de leche o por lo menos una fracción de las proteínas del mismo.

En consecuencia, una versión de la presente invención es el empleo del suero de leche o por lo menos una fracción de las proteínas del mismo, para la preparación de una composición para el tratamiento o la prevención de la linfocitopenia.

40 Mientras que el timo alcanza habitualmente su tamaño completo en la etapa de la pubertad, inmediatamente después tiene tendencia a reducir su tamaño. La atrofia del timo es por consiguiente una condición bien conocida que tiene lugar por ejemplo con la edad. La consecuencia de esta atrofia es, como se ha descrito más arriba, que mientras el stock de linfocitos T se forma en la etapa temprana de la vida, esta función disminuye en los adultos.

45 La composición preparada mediante el empleo de la presente invención está dirigida al consumo por individuos adultos y /o de edad avanzada.

50 La atrofia del timo puede también tener lugar como respuesta a varias condiciones fisiológicas o patológicas, como por ejemplo, varias condiciones de inflamación, infecciones bacterianas y víricas, el estrés físico y emocional, la quimioterapia y/o la exposición a toxinas.

El tamaño del timo parece ser también dependiente del estatus nutritivo. La mala nutrición puede conducir a un tamaño reducido del timo y de su actividad.

55 En consecuencia, la composición preparada mediante el empleo de la presente invención puede aplicarse con éxito en particular en individuos con una salud deteriorada, por ejemplo en todas las condiciones mencionadas más arriba. Puede emplearse también como medida preventiva, por ejemplo, en sujetos con riesgo de desarrollar una salud deteriorada.

60 Además, mientras que en el tiempo inmediatamente después del nacimiento, el sistema inmunológico humano está todavía inmaduro, durante el primer año de vida, el timo actúa exclusivamente en la maduración de los linfocitos T, por ejemplo, sirviendo para la diferenciación de los linfocitos T inmaduros de los linfocitos T inmunológicamente competentes.

La atrofia del timo juega también un papel en un amplio margen de enfermedades que ponen en peligro la vida, incluyendo la inmunodeficiencia, el cáncer y la autoinmunidad; severas infecciones incluyendo el AIDS; por lo cual la composición de la presente invención puede aplicarse en estas condiciones.

5 La composición puede además emplearse para aumentar la eficacia de las vacunas; la de revertir los estados de inmunosupresión, como por ejemplo, una terapia para después de una quimioterapia o radiación; para soportar el trasplante de un órgano; para restaurar las respuestas inmunológicas antitumorales; para restaurar la inmunidad antimicrobiana, por ejemplo, contra las bacterias, los virus, los hongos, los parásitos; y/o para normalizar los estados de inmunodesregulación de las células T, por ejemplo en la autoinmunización, como por ejemplo, en la esclerosis múltiple, o la artritis reumatoide del lupus, la alergia, y/o la dermatitis/psoriasis.

La composición descrita en la presente invención puede emplearse para mantener o restablecer la función de los linfocitos.

15 Además, la composición puede emplearse para tratar o prevenir la linfocitopenia en un estado de obesidad; la inmunodeficiencia, por ejemplo, después de la quimioterapia o la infección por HIV; los trastornos autoinmunológicos, por ejemplo, la lupus erytomatosus sistémica (SLE), la esclerosis múltiple (MS) ó la dermatomiositis (DM); el estrés, por ejemplo, el estrés crónico o social; las infecciones, por ejemplo las infecciones bacterianas o víricas; la intoxicación; o combinaciones de las mismas.

20 Generalmente, la composición de la presente invención puede aplicarse a cualquier adulto u organismo de edad avanzada que tenga un timo. De preferencia, la composición preparada mediante el empleo de la presente invención, va dirigida a los humanos, animales domésticos, animales de compañía y/o ganado.

25 Puede emplearse para administración oral, entérica, tópica o parenteral.

La composición puede proporcionarse en cualquier forma adecuada para el consumo. De preferencia, la composición puede ser un medicamento, un producto alimenticio, un producto alimenticio para animales domésticos, un aditivo para la comida, un nutracéutico o una bebida.

30 Se descubrió que las formulaciones basadas en el suero de leche tenían los efectos más arriba descritos. Puede emplearse cualquier formulación que comprenda o que consista en suero de leche, proteínas del suero de leche, o fracciones de las mismas.

35 La fracción de las proteínas del suero de leche (aproximadamente un 10% de los sólidos secos totales dentro del suero de la leche), comprenden cuatro fracciones principales de proteínas. Estas son la beta-lactoglobulina, la alfa-lactoalbúmina, la albúmina del suero bovino y las inmunoglobulinas.

40 Si se emplea la proteína del suero de leche, la fuente de proteínas del suero de leche puede ser el suero de leche ácido, el suero de leche dulce, las proteínas aisladas del suero de leche o mezclas de las mismas. De preferencia, sin embargo, la fuente de proteínas se basa sobre la proteína aislada del suero de leche o del suero de leche dulce modificado. El suero de leche dulce puede encontrarse fácilmente como un subproducto de la fabricación del queso y se emplea frecuentemente en la fabricación de fórmulas para bebés basadas sobre la leche de vaca.

45 El suero de leche o las proteínas del suero de leche pueden obtenerse por ejemplo, a partir de fuentes humanas, fuentes bovinas, a partir del cordero, de la cabra, o del camello.

50 La fracción de proteína del suero de leche es la proteína de suero de leche enzimáticamente hidrolizada, por lo menos en parte. En consecuencia, el hidrolizado de proteína de leche puede emplearse como fracción de la proteína del suero de leche. El hidrolizado de proteína de suero de leche puede adquirirse fácilmente en el comercio a partir de varias fuentes. Un posible ejemplo de hidrolizado de proteína de suero desde (WPI) es el Peptamen®, el cual puede obtenerse de la firma Nestlé Nutrition.

55 El empleo de la proteína de suero de leche hidrolizada tiene por ejemplo la ventaja de que esta fracción de proteína es hipoalergénica. Típicamente, la proteína de suero de leche hidrolizada hipoalergénica puede tener un grado de hidrólisis (DH) entre 8 y 20, con mayor preferencia entre 9 y 16. Un grado particularmente preferido de hidrólisis es de 14. La proteína de leche puede hidrolizarse de cualquier manera adecuada conocida en la técnica, por ejemplo como está descrito en la patente europea n° 322.589, el contenido de la cual se incorpora a la presente por referencia. Si la fracción de suero de leche empleada como material de partida está substancialmente exenta de lactosa, se ha descubierto que la proteína sufre mucho menos el bloqueo de la lisina durante la hidrólisis y por consiguiente el procesado térmico. Esto permite que la extensión del bloqueo de la lisina se reduzca desde aproximadamente un 15% en peso de la lisina total hasta menos de aproximadamente un 10% en peso de la lisina; por ejemplo, aproximadamente un 7% en peso del bloqueo de la lisina, lo cual mejora en gran manera la calidad nutritiva de la fuente de proteína.

65

El "grado de hidrólisis" (DH) significa el porcentaje de nitrógeno en forma de alfa-amino nitrógeno libre, comparado con el nitrógeno total medido mediante el método TNBS descrito por Adler-Nissen et al., en "Determination of the Degree of Hydrolysis of Food Protein Hydrolysates by Trinitrobenzenesulfonic acid" (Determinación del grado de hidrólisis del hidrolizado de proteína comestible por el ácido trinitrobenzénico) (J. Agric. Food Chem. 1979. 27:1256). Se trata de una medida de la extensión a la cual la proteína ha sido hidrolizada.

El suero de leche o por lo menos una fracción de la proteína de la misma, puede además, suplementarse, por ejemplo con aquellos aminoácidos respecto de los cuales tiene un bajo contenido (principalmente la histidina y la arginina). En consecuencia, el suero de la leche o por lo menos una fracción de la proteína de la misma, por ejemplo el suero de leche dulce o el aislado de proteína del suero de leche, pueden suplementarse con arginina libre en una cantidad desde 0,1 hasta un 3% en peso del contenido de proteína total de la composición y/o histidina libre en una cantidad desde 0,1 hasta un 3% en peso del contenido total de proteína de la composición.

El suero de leche puede también suplementarse con varios aminoácidos para los cuales se ha demostrado una creciente necesidad asociada a condiciones patológicas. Esto es de particular importancia si la composición de la presente solicitud tiene que aplicarse en condiciones de enfermedad. Por ejemplo en la patente EP 94 402 420 "Composition à base d'acides amines pour le traitement d'infections" (Composición a base de aminoácidos para el tratamiento de infecciones), se demostró el beneficio de una dieta enriquecida en cisteína, treonina, serina y aspartato/asparagina y en la patente EP 1638418 "Amino acids supplementation to restore intestinal flora" (Suplementación con aminoácidos para restaurar la flora intestinal), el beneficio de una mezcla de treonina, serina, prolina y cisteína. Además, es bien conocido que la glutamina es importante (aminoácidos indispensables condicionalmente) en un buen número de condiciones patológicas, por lo que puede ser también de interés añadir glutamina al suero de leche puesto que no contiene ningún alto nivel de glutamina.

Por ejemplo, la fracción de proteína de suero de leche puede contener arginina en el margen de 2 – 3 % en peso del contenido total de proteína de la composición.

Sin embargo, si el contenido de arginina es demasiado alto, esto puede tener un impacto negativo sobre el sabor de la composición final.

El suero de leche o por lo menos una fracción de proteína del mismo, representa de preferencia por lo menos un 30% en peso, de preferencia por lo menos un 50% en peso, con más preferencia por lo menos un 70% en peso, incluso con mayor preferencia por lo menos un 90% en peso y con la mayor preferencia por lo menos un 95% en peso del contenido total de proteína de la composición.

De preferencia, la composición contiene minerales en cantidades correspondientes a no más del 100% del nivel máximo recomendado de ingesta diaria de minerales por 100 g de proteína de suero de leche.

Puede contener también minerales en cantidades correspondientes a no más de un 100% del nivel máximo recomendado de ingesta diaria de minerales por dosis diaria.

Por ejemplo, en una versión preferida, la composición puede contener menos de 35 mg de zinc por 100 g de proteína de suero de leche.

La tabla que sigue a continuación muestra la ingesta diaria recomendada y el nivel máximo recomendado de ingesta diaria de minerales para el zinc para las personas sanas. La tabla representa una información tomada del Dietary Reference Intakes (Ingesta Dietética de Referencia) para el calcio, el fósforo, el magnesio, la vitamina D y el fluoruro (1997); ingesta dietética de referencia para la tiamina, la riboflavina, la niacina, la vitamina B6, el folato, la vitamina B12, el ácido pantoténico, la biotina y la colina (1998); ingesta dietética de referencia para la vitamina C, la vitamina E, el selenio y los caratenoides (2000); ingesta dietética de referencia para la vitamina A, la vitamina K, el arsénico, el boro, el cromo, el cobre, el yodo, y el hierro, el manganeso, el molibdeno, el níquel, el silicio, el vanadio, y el zinc (2001). A estas informaciones se accede mediante la web [www.nap.edu](http://www.nap.edu) proporcionada por The National Academies (Academia Nacional).

Epoca de la vida	Ingesta diaria de Zn recomendada	Nivel máximo recomendado de ingesta diaria de Zn
Bebés	(mg/d)	(mg/d)
0 – 6 meses	2	4
7 – 12 meses	3	5
Niños		
1 – 3 años	3	7
4 – 8 años	5	12
Varones		
9 – 13 años	8	23

14 – 18 años	11	34
19 – 30 años	11	40
31 – 50 años	11	40
50 – 70 años	11	40
> 70 años	11	40
Hembras		
9 – 13 años	8	23
14 – 18 años	9	34
19 – 30 años	8	40
31 – 50 años	8	40
50 – 70 años	8	40
> 70 años	8	40
Embarazo		
≤ 18 años	12	34
19 – 30 años	11	40
31 – 50 años	11	40
Lactancia		
≤ 18 años	13	34
19 – 30 años	12	40
31 – 50 años	12	40

La composición puede consistir solamente en proteína. Puede sin embargo, comprender también una fracción de lípidos y/o una fracción de hidratos de carbono. Los lípidos y los hidratos de carbono pueden tener un impacto positivo, por ejemplo sobre el sabor y la sensación en boca. Contribuyen también significativamente al perfil nutritivo de la composición.

Si la composición es un producto comestible, por ejemplo una composición nutritiva como por ejemplo, una composición nutritiva completa, un alimento funcional, una fórmula de alimentación, un alimento funcional, o un nutracéutico, es preferible que la composición contenga también, junto al suero de leche o fracción de proteína de suero de leche, una fracción de hidrato de carbono y una fracción de lípido.

Por ejemplo, el suero de leche o por lo menos una fracción de proteína del mismo, puede estar comprendido en la composición, en una cantidad que corresponde aproximadamente a un 5 - 100 % de las calorías de la composición, de preferencia aproximadamente un 7 – 50 % de las calorías de la composición, incluso con mayor preferencia aproximadamente un 10 - 30 % de las calorías de la composición, que se derivan de la proteína de suero de leche.

La fracción de hidratos de carbono puede estar comprendida en la composición en una cantidad que corresponde aproximadamente a un 5 - 100 % de las calorías de la composición, de preferencia aproximadamente a un 10 – 90 % de las calorías de la composición, incluso con mayor preferencia aproximadamente a un 40-85% de las calorías de la composición, se derivan de los hidratos de carbono. Puede emplearse cualquier hidrato de carbono adecuado, por ejemplo, la sucrosa, la lactosa, la glucosa, la fructosa, los sólidos del jarabe de trigo, las maltodextrinas, y mezclas de los mismos. La fracción de carbohidratos comprende de preferencia la maltodextrina.

La fracción de lípidos puede estar comprendida en la composición en una cantidad que corresponde aproximadamente a un 2 - 100 % de las calorías de la composición, de preferencia aproximadamente 4 – 50 % de las calorías de la composición incluso con más preferencia aproximadamente 5 – 40 % de las calorías de la composición pueden ser derivadas de los lípidos. La fracción de lípidos puede comprender triglicéridos de cadena media (MCT), por ejemplo proporcionada en forma de aceite de coco y/o aceite de almendra de palma, de preferencia en una cantidad de 60 - 80% en peso de la fuente de lípidos. Un alto contenido de MCT puede permitir que la composición pueda ser fácilmente absorbida por el individuo que hay que tratar. La fracción de lípidos puede tener un ratio n6 : n3 en el margen de 1 : 1 – 10 : 1. Puede añadirse DHA.

La composición puede comprender además otro agente estimulante inmunitario y/o un agente para aliviar el dolor.

Puede estar presente un probiótico en la composición. "Probiótico" significa preparaciones de células microbianas o componentes de células microbianas con un efecto beneficioso sobre la salud o el bienestar del anfitrión. (Salminen et al. 1999 Trends Food Sci. Technol. (Tendencias en la tecnología de la ciencia alimentaria) 10:107) Pueden emplearse todos los microorganismos probióticos de acuerdo con la presente invención. De preferencia, el probiótico puede seleccionarse del grupo formado por el Bifidobacterium, el Lactobacillus, el Lactococcus, el Enterococcus, el Streptococcus, el Ascomicota, el Deuteromicota, el Debariomyceto, el Kluveromyceto, el Sacaromiceto, el Yarrowia, el Cigosacaromiceto, el Candida y el Rhodotorula, en particular seleccionados del grupo formado por el Bifidobacterium longum, el Bifidobacterium lactis, el Bifidobacterium animalis, el Bifidobacterium breve, el

Bifidobacterium infantis, el Lactobacillus acidophilus, el Lactobacillus casei, el Lactobacillus salivarius, el Lactococcus lactis, el Lactobacillus reuteri, el Lactobacillus rhamnosus, el Lactobacillus paracasei, el Lactobacillus johnsonii, el Lactobacillus plantarum, el Lactobacillus salivarius, el Enterococcus faecium, el Saccharomyces cerevisia, el Saccharomyces boulardii y el Lactobacillus reuteri o mezclas de los mismos, de preferencia seleccionados del grupo formado por el Lactobacillus johnsonii (NCC533; CNCM I-1225), el Bifidobacterium longum (NCC490; CNCM I-2170), el Bifidobacterium longum (NCC2705; CNCM I-2618), el Bifidobacterium lactis (2818; CNCM I-3446), el Lactobacillus paracasei (NCC2461; CNCM I-2116), el Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC53103), el Lactobacillus rhamnosus NCC4007; CGMCC 1.3724), el Enterococcus faecium SF 68 (NCIMB 10415) y mezclas de los mismos.

La composición descrita en la presente invención puede comprender también un compuesto prebiótico. "Prebiótico" significa sustancias alimenticias que promueven el crecimiento de los probióticos en los intestinos. No se escinden en el estómago y/o el intestino superior ni son absorbidos en el tracto GI de la persona que los ingiere, pero son fermentados por la microflora gastrointestinal y/o por los probióticos. Los prebióticos están definidos por ejemplo por Gibson & Roberfroid 1995 J. Nutr. 125:1401).

Los prebióticos que pueden emplearse de acuerdo con la presente invención no están particularmente limitados e incluyen todas las sustancias alimenticias que promueven el crecimiento de los probióticos en los intestinos. De preferencia, pueden seleccionarse del grupo formado por los oligosacáridos, opcionalmente conteniendo fructosa, galactosa, manosa; fibras dietéticas, en particular fibras solubles, fibras de soja; inulina; o mezclas de los mismos. Los prebióticos preferidos son los fructo-oligosacáridos (FOS), los galacto-oligosacáridos (GOS), los isomalto-oligosacáridos, los xilo-oligosacáridos, los oligosacáridos de soja, la glicosilucrosa (GS), la lactosucrosa (LS), la lactulosa (LA), los palotinoso-oligosacáridos (PAO), los malto-oligosacáridos (MOS), las gomas y/o los hidrolizados de las mismas, las pectinas y/o los hidrolizados de las mismas.

Por ejemplo, puede añadirse un agente estabilizante, un agente saborizante, un agente colorante y/o un lubricante. La composición puede contener hidrocoloides protectores (como por ejemplo, gomas, proteínas, almidones modificados), aglutinantes, agentes formadores de película, agentes / materiales de encapsulación, materiales de pared / cubierta, compuestos de matrices, revestimientos, emulsionantes, agentes surfactantes, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, soportes, rellenos, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, auxiliares de procesado (disolventes), agentes de flujo, agentes enmascaradores del sabor, agentes para dar peso, agentes gelificantes, agentes formadores de gel, antioxidantes y antimicrobianos. Pueden contener también aditivos farmacéuticos convencionales y adyuvantes, excipientes y diluyentes, incluyendo, pero sin limitar, el agua, la gelatina de cualquier origen, las gomas vegetales, el ligninsulfonato, el talco, los azúcares, el almidón, la goma arábica, los aceites vegetales, los polialquilenglicoles, los agentes saborizantes, los conservantes, los estabilizantes, los agentes emulsionantes, los tampones, los lubricantes, los colorantes, los agentes humectantes, los rellenos, y similares.

La composición descrita en la presente invención puede ser administrada en una cantidad suficiente para curar por lo menos parcialmente o detener los síntomas de la atrofia del timo y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una "dosis terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para este propósito dependerán de un número de factores conocidos por los expertos de la técnica como por ejemplo la severidad de la condición y el peso y el estado general del paciente. En aplicaciones profilácticas, las composiciones de acuerdo con la invención se administran al paciente susceptible de, o de otra forma en riesgo de, atrofia del timo, en una cantidad que es suficiente para por lo menos reducir parcialmente el riesgo de desarrollar la atrofia del timo. Dicha cantidad se define como una "dosis profiláctica efectiva". De nuevo, las cantidades precisas dependen de un número de factores específicos del paciente como por ejemplo el estado de salud del paciente, y el peso.

De preferencia, sin embargo, el suero de leche o la fracción de proteína del suero de leche, se administra en dosis diarias en el margen de 5 a 150 g. Por ejemplo, para una nutrición entérica total en pacientes críticamente enfermos, las normativas del ESPEN sugieren que se administre 1500 kcal por día en las fases iniciales de la patología y alrededor de 2000 kcal por día durante la fase de recuperación. Considerando que el contenido de proteína de la mayoría de productos del mercado está entre un 15 y un 25% del contenido total de calorías, un margen entre 50 y 100 g de proteína por día en la fase aguda y entre 75 y 125 g de proteína por día, dará resultado.

Por otro lado, los suplementos nutritivos contendrían típicamente solamente de 10 a 20 g de proteínas.

Los expertos en la técnica comprenderán que pueden combinar libremente todas las características de la presente invención descritas en la presente, sin desviarse de la finalidad de la invención, como se ha descrito. En particular, las características descritas para los empleos de la presente invención pueden aplicarse a la composición de la presente invención y viceversa.

Otras ventajas y características de la presente invención son aparentes a partir de los siguientes ejemplos y figuras.

Figura 1. Una HI indujo una atrofia del timo, la cual no fue corregida por la dieta entérica de control (HI-CED). De forma interesante la dieta que contenía el hidrolizado de proteína de suero de leche (HI-WPH) restableció el peso del timo.

5 Ejemplo 1:

Una composición típica que puede emplearse en la presente invención es como sigue:

10	Nutriente	por litro
	Proteína (gm):	40
	Proteína (% de kcal):	16%
	Hidratos de carbono (gm):	127
	Hidratos de carbono (% de kcal):	51%
15	Grasa (gm):	39
	Grasa (% de kilocalorías)	33%
	H <sub>2</sub> O libre	85%
20	Vitamina A (UI)	4300 (incluye aproximadamente un 37 % de actividad de vitamina A como beta caroteno)
	Beta-caroteno (mg):	ver más arriba
	Vitamina D (UI):	272
	Vitamina E (UI):	30
25	Vitamina K (mcg):	50
	Vitamina C (mg):	340
	Tiamina-B1 (mg):	2
	Riboflavina-B2 (mg):	2,4
	Niacina (mg):	28
	Vitamina B6 (mg):	4
30	Acido fólico (mcg):	540
	Acido pantoténico (mg):	14
	Vitamina B12 (mcg):	8
	Biotina (mcg):	133 %
	Colina (mg):	400
35	Taurina (mg):	452
	L-carnitina (mg):	100
	Sodio (mg):	100
	Sodio (mEq):	560
	Potasio (mg):	24,3
40	Potasio (mEq):	1500
	Cloruro (mg):	38,5
	Cloruro (mEq):	1000
	Calcio (mg):	28,2
	Calcio (mEq):	800
45	Fósforo (mg):	40
	Magnesio (mg):	700
	Hierro (mg):	300
	Yodo (mcg):	18
	Cobre (mg):	148
50	Zinc (mg):	2
	Manganeso (mg):	24
	Selenio (mcg):	2,8
	Molibdeno (mcg):	50
	Cromo (mcg):	120
55		40

Ejemplo 2

Se empleó un modelo de HI de percusión de fluido. Las ratas fueron randomizadas en 3 grupos: (1) ratas que recibieron la dieta entérica de control (CED), (2) ratas que presentaban una HI, que recibieron la dieta entérica de control (HI-CED) y (3) ratas que presentaban una HI que recibieron una dieta que contenía un hidrolizado de proteína de suero de leche (HI-WPH). Las dietas entéricas fueron infundidas continuamente durante 4 días después de la HI y fueron isocalóricas, isonitrogenadas e isovolúmicas. Después del sacrificio de los animales, se separó el timo y se pesó. Los resultados están mostrados en la figura 1 y en la tabla 1:



Tabla 1

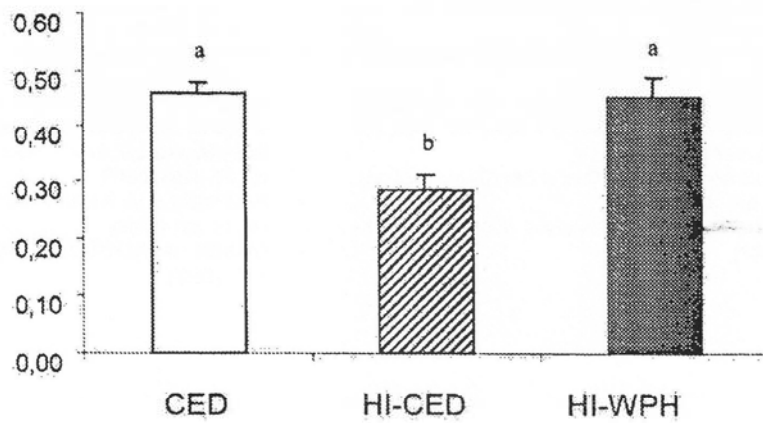
	Peso corporal (g)	Pesos del timo (g)	Peso relativo del timo (%)
CED	320 ± 8	0,46 ± 0,02 <sup>a</sup>	0,14 ± 0,01 <sup>a</sup>
HI-CED	318 ± 5	0,30 ± 0,03 <sup>b</sup>	0,09 ± 0,01 <sup>b</sup>
HI- WPH	339 ± 9	0,47 ± 0,04 <sup>a</sup>	0,14 ± 0,01 <sup>a</sup>
Media ± SEM ; ANOVA + prueba de Newman Keuls ( a ≠ b, p < 0,01).			

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición que contiene suero de leche o por lo menos una fracción de proteína del mismo, para emplear en el tratamiento o prevención de la linfocitopenia en adultos y/o individuos de edad avanzada.
- 10 2. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en donde la composición está dirigida a los humanos, animales domésticos, animales de compañía y/o el ganado; se pretende que sea para administración oral, entérica, tópica, o parenteral; y es por ejemplo un medicamento, un producto alimenticio, un producto para la alimentación de animales domésticos, un aditivo alimenticio, un nutraceutico o una bebida.
- 15 3. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en donde la fracción de proteína del suero de leche se ha obtenido a partir de fuentes humanas, bovinas, del cordero, de la cabra o del camello y/o consiste en hidrolizado de proteína de suero de leche.
- 20 4. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en donde la fracción de proteína de suero de leche es, por lo menos en parte, proteína de suero de leche enzimáticamente hidrolizada.
- 25 5. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en donde la fracción de proteína de suero de leche contiene arginina en el margen de 2 – 3% en peso.
- 30 6. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en donde la composición contiene minerales en cantidades correspondientes a no más del 100% de la ingesta mineral recomendada diariamente por 100 g de proteína de suero de leche, en particular menos de por lo menos 35 mg de zinc por 100 g de proteína de suero de leche.
- 35 7. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, para aumentar la eficacia de las vacunas.
- 40 8. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en donde el suero de leche o por lo menos una fracción de proteína del mismo, están comprendidos en la composición en una cantidad que corresponde aproximadamente a un 5 - 100 % de las calorías de la composición, de preferencia aproximadamente a un 7 – 50 % de las calorías de la composición, incluso con más preferencia aproximadamente a un 10 - 30% de las calorías de la composición se derivan de la proteína de suero de leche.
- 45 9. Composición para emplear de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la fracción de hidratos de carbono comprende la maltodextrina, y/o la fracción lípida comprende triglicéridos de cadena media (MCT), proporcionada por ejemplo en forma de aceite de coco y/o aceite de almendra de palma, de preferencia en una cantidad del 60 - 80% del peso de la fuente de lípidos y tiene un ratio n6 : n3 en el margen de 1:1 – 10:1.
- 50 10. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en un estado de mala nutrición; obesidad; deficiencia inmunológica, por ejemplo después de la quimioterapia o infección HIV; trastornos autoinmunitarios, por ejemplo el lupus sistémico eritematoso (SLE), la esclerosis múltiple (MS), ó la dermatomiositis (DM); el estrés, por ejemplo el estrés crónico o social; infecciones, por ejemplo las infecciones bacterianas o víricas, una intoxicación; o combinaciones de los mismos.
- 55 11. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en donde la composición comprende además otro agente de estimulación inmunológica; y/o un probiótico seleccionado de preferencia del grupo formado por los lactobacillus, las bifidobacterias, y/o las levaduras; y/o un compuesto prebiótico.
12. Composición para emplear de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en donde la composición comprende además un agente para aliviar el dolor, un agente estabilizante, un agente saborizante, un agente colorante y/o un lubricante.

Figura 1:

## Peso del timo (g)



Media  $\pm$  SEM ; ANOVA + Duncan. (a  $\neq$  b, p < 0,05).