



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 022**

51 Int. Cl.:
A61K 36/064 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05292721 .7**
96 Fecha de presentación : **16.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1693064**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54 Título: **Tratamiento de la pérdida de peso con *S. boulardii* en pacientes que padecen enfermedades intestinales inflamatorias.**

30 Prioridad: **23.12.2004 US 895455**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2010

73 Titular/es: **Biocodex**
7, avenue Gallieni
94250 Gentilly, FR

72 Inventor/es: **Hublot, Bernard;**
Groux, Hervé;
Bernasconi, Paul;
Levy, Rene y
Le Guern, Marie-Emmanuelle

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Tratamiento de la pérdida de peso con *S. boulardii* en pacientes que padecen enfermedades intestinales inflamatorias.

Fundamento de la invención

La presente invención se refiere a un uso terapéutico para tratar la pérdida de peso vinculada a las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Las enfermedades inflamatorias intestinales son estados recidivantes crónicos del tracto intestinal para los cuales no existe una terapia. Las formas más conocidas de EII son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (ver Carter y cols. (2004) Gut 53 (suplemento V):v1-v16 para una revisión).

La enfermedad de Crohn fue descrita por primera vez en 1932 y su prevalencia es tan elevada como de 75/100.000 en Gran Bretaña y Escandinavia. Afecta principalmente al íleon y/o al colon, de manera que un 60% de los pacientes sufre de una forma ileocólica de la enfermedad. Sus manifestaciones clínicas incluyen dolor abdominal, náuseas, diarrea, anorexia, dolor abdominal con la palpación y pérdida de peso.

Los tratamientos corrientes de las EII pretenden inducir y preservar la remisión y se basan principalmente en corticosteroides, como la prednisona, los aminosalicilatos, como la mesalazina, los inmunosupresores y los anticuerpos monoclonales anti-TNF, como el infliximab. Si un paciente no es capaz de responder a el tratamiento con fármacos y sufre una recaída, generalmente se precisa efectuar una intervención quirúrgica para eliminar la parte disfuncional del tracto intestinal.

La *Saccharomyces boulardii* (*Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*, Mallié y cols. (2001) J. Mycol. Med. 11:19-25) es una levadura no patógena termofílica. Desde el punto de vista clínico, la *S. boulardii* se utiliza esencialmente como un probiótico para la prevención a corto plazo o el tratamiento de la diarrea. Se ha utilizado en particular para el tratamiento de la diarrea asociada a los antibióticos (McFarland y cols. (1998) Am J. Gastroenterol.90:439-448) y para la prevención de diarrea asociada al *Clostridium difficile* (Surawicz y cols.(2000) Clin. Infect.Dis.31: 1012-1017). La *S. boulardii* también se ha utilizado junto con el tratamiento convencional para reducir la diarrea asociada a la enfermedad de Crohn (Plein y Hotz (1993)Z. Gastroenterol. 31:129-134).

La pérdida de peso en la enfermedad inflamatoria intestinal es multifactorial. Las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF α) de la mucosa inflamada intestinal tienen efectos graves que alteran el metabolismo normal (Jahnsen y cols.(2003)Am. J Gastroenterol.98:1556-1562). Sin embargo, actualmente no existen métodos terapéuticos eficaces para tratar específicamente la pérdida de peso en los pacientes con EII.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es conseguir un tratamiento de pérdida de peso en los pacientes que padecen enfermedades inflamatorias intestinales.

Resumen de la invención

La presente invención surge del hallazgo inesperado de que la *Saccharomyces boulardii* se podría utilizar para tratar la pérdida de peso en un modelo animal de enfermedad inflamatoria intestinal. Además, los inventores han demostrado que este efecto ventajoso en la prevención de la pérdida de peso es paralelo a una disminución específica previamente no reconocida inducida por la *Saccharomyces boulardii* de las lesiones inflamatorias del tracto intestinal, fundamentalmente distinta de los conocidos efectos anti-diarreicos de la *Saccharomyces boulardii*.

Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de la *Saccharomyces boulardii* para la fabricación de un medicamento adecuado para el tratamiento de la prevención de la pérdida de peso de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales.

Breve descripción de las figuras

Figura 1A, Figura 1B y Figura 1C

Las figuras 1A, 1B y 1C representan la evolución del peso (eje vertical, en gramos) de los ratones con EII que reciben diariamente 200 μ l de soluciones de *Saccharomyces boulardii*, en función del tiempo (eje horizontal, en semanas).

Figura 1A: los rombos representan los ratones con EII que no reciben *Saccharomyces boulardii*, los círculos negros representan los ratones con EII que han recibido una solución de 0,1 mg/ml de *Saccharomyces boulardii*, los triángulos negros representan los ratones que han recibido 1 mg/ml de *Saccharomyces boulardii* y las cruces representan los ratones que han recibido una dosis de 10 mg/ml de solución de *Saccharomyces boulardii* y los cuadrados blancos representan ratones normales.

Figura 1B: los rombos representan los ratones con EII que no reciben *Saccharomyces boulardii*, los círculos negros representan los ratones con EII que han recibido una solución de 0,001 mg/ml de *Saccharomyces boulardii*, los trián-

gulos negros representan los ratones que han recibido 0,01 mg/ml de *Saccharomyces boulardii* y las cruces representan los ratones que han recibido una dosis de 0,1 mg/ml de solución de *Saccharomyces boulardii*.

Figura 1C: los rombos representan los ratones con EII que no reciben *Saccharomyces boulardii*, los círculos negros representan los ratones con EII que han recibido una solución de 0,001 mg/ml de *Saccharomyces boulardii*, los triángulos negros representan los ratones que han recibido 0,1 mg/ml de *Saccharomyces boulardii* y las cruces representan los ratones que han recibido una dosis de 1 mg/ml de solución de *Saccharomyces boulardii*.

Descripción detallada de la invención

La levadura *Saccharomyces boulardii* es una variante de la *Saccharomyces cerevisiae*. Se describe con detalle en Mallie y cols. (2001) J. Mycol. Med. 11:19-25. En particular, los aislados de *Saccharomyces boulardii* se depositan conforme al tratado de Budapest en el Centro Nacional de Cultura de Microorganismos (Institut Pasteur, Paris, France), bajo el número de referencia 1-745 (28 de marzo, 1988) y en el American type Culture Collection (Rockville, USA) bajo el número de referencia 74012 (18 de julio, 1990). El *Saccharomyces boulardii* también se encuentra disponible como Ultra-Levure® (Laboratoires Biocodex, Gentilly, France).

Tal como se ha mencionado las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son estados caracterizados por unas lesiones inflamatorias crónicas del tracto intestinal posteriores a una activación del sistema inmunitario intestinal. Las manifestaciones de las EII hacen referencia al dolor abdominal, diarrea, anorexia y pérdida de peso.

La presente invención se refiere al uso de la *Saccharomyces boulardii* para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la pérdida de peso de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales.

En una configuración en particular del uso definido anteriormente, las enfermedades inflamatorias intestinales mencionadas se seleccionan entre la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, pouchitis o colitis indeterminada.

En una configuración más especial, la invención se refiere a un uso tal como se ha definido antes para tratar o prevenir la pérdida de peso de los pacientes con enfermedad de Crohn.

Conforme a una configuración preferida del uso anteriormente definido del tratamiento o la prevención de la pérdida de peso de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, la *Saccharomyces boulardii* se encuentra en la forma de un liofilizado.

La liofilización, o secado por congelación es un método de conservación en el cual las células de la levadura se congelan y luego se someten a una sublimación de su contenido en agua helada para tener un polvo de levadura seco que contiene preferiblemente menos de un 2% en agua, preferiblemente menos de un 1%. Los liofilizados se obtienen normalmente por secado al vacío de concentrados congelados de *Saccharomyces boulardii*. Se puede utilizar cualquier método de liofilización de hongos conocido por los expertos. Sin embargo, un método preferido es el siguiente.

Las células de *Saccharomyces boulardii* se cultivan en un medio nutritivo líquido (entre 4700 y 9500 litros) hasta que alcanzan un estado estacionario, lo que equivale a una concentración celular de $10 \pm 1\%$ (p/v). Las células se concentran luego por centrifugación hasta obtener un concentrado tipo crema que pesa entre 500 y 1300 kg dependiendo del volumen inicial del cultivo. Se añaden entre 65 kg y 170 kg de una solución de lactosa crioprotectora del 25% (p/p) a los concentrados, dependiendo del volumen inicial del cultivo. Luego los concentrados se congelan a -30°C por partes alícuotas de 2,4 kg durante unas 18,5 horas. Los concentrados congelados son liofilizados usando liofilizadores automatizados CS 1500 SRAIL (Argenteuil, France) o bien SMH 1000, SMH 1500 Y SMH 3600 USIFROID (Maurepas, France). Los liofilizados sólidos tipo torta obtenidos se trituran luego hasta obtener un polvo.

La ventaja es que la viabilidad y la vitalidad de las células de levadura recuperadas de los liofilizados es superior a la que se puede obtener siguiendo otros métodos convencionales.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un uso de tratar o impedir la pérdida de peso de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales tal como se ha definido antes, donde la *Saccharomyces boulardii* se encuentra en forma de un liofilizado como el obtenido conforme al método siguiente:

- cultivo de células de *Saccharomyces boulardii* (ATCC 74012 o CNCM 1-745) en un medio nutritivo hasta que las células alcancen un estado estacionario,
- concentración del cultivo de células de *Saccharomyces boulardii* y congelación del concentrado,
- secado al vacío del concentrado congelado.

En una configuración preferida del uso anteriormente mencionado, la *Saccharomyces boulardii* se administra por vía oral.

En otra configuración preferida del uso mencionado, la *Saccharomyces boulardii* se administra en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, bolsitas o suspensiones.

Incluso en otra configuración preferida del uso mencionado, la dosis diaria de *Saccharomyces boulardii*, en particular de la *Saccharomyces boulardii* liofilizada, se sitúa entre 1 mg/kg y unos 100 mg/kg y en particular es de unos 10 mg/kg.

En particular la *Saccharomyces boulardii* se administrará a los pacientes en dosis entre 100 mg/día y unos 1000 mg/día, y en particular en una dosis de 750 mg/día.

En una configuración preferida del uso mencionado, el *Saccharomyces boulardii* se administra junto con al menos otro fármaco especial par la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, como puede ser un fármaco del grupo constituido por corticosteroides, como la prednisolona, hidrocortisona o budesonida, los aminosalicilatos, como la sulfasalazina o mesalazina, los inmunosupresores como la azatioprina o 6-mercaptopurina, el metotrexato, la ciclosporina, talidomida, micofenolato mofetil y anticuerpos monoclonales anti-TNF α , como el infliximab.

Ejemplo 1

Prevención de la pérdida de peso por el Saccharomyces boulardii en un modelo animal de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

El modelo animal que se ha utilizado en los siguientes experimentos fue descrito inicialmente por Powrie y cols. (1993) Int. Immunol.5:1461-1467 y se ha utilizado ampliamente desde entonces (Powrie y cols. (1994) Immunity 1:553-562; Groux y cols.(1997)Nature 389:737-742) para estudios centrados en las enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn.

Brevemente, se inyectan por vía intraperitoneal a ratones inmunodeficientes del tipo C.B-17 *scid* aproximadamente $2,5 \cdot 10^5$ células T CD4+ que expresan la molécula CD45RB (células T CD4+CD45RB^{hi}), aislando dichas células T CD4+CD45RB^{hi} mediante el uso de un FACS de ratones BALB/C.

Estos ratones, llamados luego “ratones EII” presentan unas lesiones intestinales similares a las inducidas por la enfermedad de Crohn además de una pérdida de peso importante.

El estudio de los efectos de la administración oral de la *Saccharomyces boulardii* liofilizada en el peso de los ratones EII también fue realizado por los inventores. La evolución de la variación del peso es paralela a la evolución de la EII.

Diariamente se alimentaban a la fuerza grupos de 5 ratones EII con 200 μ l de soluciones de PBS (solución salina tampón de fosfato) que contienen *Saccharomyces boulardii* liofilizada (Ultra Levure®, Laboratoires Biocodex, France) en unas concentraciones que oscilan entre 0 y 10 mg/ml durante 4 semanas. También se incluía en el estudio un grupo de control no patógeno (es decir, no inyectado con células T CD4+CD45RB^{hi}).

Los resultados obtenidos de los 3 experimentos independientes se presentan en las siguientes tablas 1,2 y 3 y en las correspondientes figuras 1A,1B y 1C.

TABLA 1

Efecto de la administración de Saccharomyces boulardii en la variación del peso de ratones EII (experimento I)

Grupo	Concentración de la solución de <i>S.boulardii</i> (cantidad administrada)	Variación del peso después de 4 semanas
Control	-	+1g + 5%
Ratones EII	0 mg/ml (0 mg/kg)	-9,5g -47,5g

ES 2 333 022 T3

Ratones EII	0,1 mg/ml (1 mg/kg)	-5g	-25%
Ratones EII	1 mg/ml (10 mg/kg)	+0,5g	-2,5%
Ratones EII	10 mg/ml (100 mg/kg)	+1g	+5%

TABLA 2

Efecto de la administración de Saccharomyces boulardii en la variación del peso de ratones EII (experimento 2)

Grupo	Concentración de la solución de <u>S.boulardii</u> (cantidad administrada)	Variación del peso después de 4 semanas
Ratones EII	0 mg/ml (0 mg/kg)	-6,5 g -32,5%
Ratones EII	0,001 mg/ml (0,01 mg/kg)	-5,2 g -26%
Ratones EII	0,01 mg/ml (0,1 mg/kg)	-4,8 g -24%
Ratones EII	0,1 mg/ml (1 mg/kg)	-3,5 g -17,5%

TABLA 3

Efecto de la administración de Saccharomyces boulardii en la variación del peso de ratones EII (experimento 3)

Grupo	Concentración de la solución de <u>S.boulardii</u> (cantidad administrada)	Variación del peso después de 4 semanas
Ratones EII	0 mg/ml (0 mg/kg)	-6,5 g -32,5%
Ratones EII	0,001 mg/ml (0,01 mg/kg)	-5,2 g -26%
Ratones EII	0,1 mg/ml (1 mg/kg)	-3,5 g -17,5%
Ratones EII	1 mg/ml (10 mg/kg)	-2,2 g -11%

Los resultados obtenidos por los inventores indican que la administración de Saccharomyces boulardii a ratones EII da lugar a una potente reducción de la pérdida de peso. Por consiguiente, los pacientes que padecen enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn podrían beneficiarse de la administración del Saccharomyces boulardii en dosis entre 1 mg/kg y 100 mg/kg para reducir la pérdida de peso.

ES 2 333 022 T3

Además, se ha observado que estudios paralelos llevados a cabo en ratones normales a los que se les administran las soluciones anteriores de *Saccharomyces boulardii* no presentan efecto adverso alguno de dicha administración, incluso en grandes cantidades.

Ejemplo 2

Prevención de la inflamación intestinal por la Saccharomyces boulardii en paralelo con la prevención de la pérdida de peso en un modelo animal de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Puesto que los inventores han demostrado que la administración de *Saccharomyces boulardii* a ratones EII tiene un efecto ventajoso en la limitación de la pérdida de peso, éstos también han investigado si el *Saccharomyces boulardii* tiene un impacto favorable en el estado inflamatorio del colon.

Secciones de colon extraídas de ratones EII tratados tal como se ha descrito en el Ejemplo 1 se clasificaron en grados del 0 al 5, en un estudio a ciegas, con respecto a su estado inflamatorio.

Los grados siguientes afectaron a cada una de las secciones analizadas:

- Grado 0: normal;
- Grado 1: infiltración mucosal de leucocitos ligeramente dispersa que se asocia opcionalmente a un epitelio ligeramente hiperplásico;
- Grado 2: infiltración de leucocitos agrupada o algo dispersa que alcanza la submucosa, asociada a un epitelio erosionado y ligeramente hiperplásico;
- Grado 3: infiltraciones inflamatorias ligeramente transparietales, asociadas generalmente a úlceras y a una ligera hiperplasia;
- Grado 4: fuertes infiltraciones, generalmente transparietales, asociadas a úlceras y a una hiperplasia intensa;
- Grado 5: fuerte inflamación transparietal asociada a serias úlceras y a una pérdida de la glándula intestinal.

Los resultados obtenidos de los 3 experimentos independientes se presentan en las siguientes tablas 4, 5 y 6:

TABLA 4

Efecto de la administración de Saccharomyces boulardii en la inflamación intestinal de ratones EII (experimento 1)

Grupo	Concentración de la solución de <i>S.boulardii</i> (cantidad administrada)	Variación del peso después de 4 semanas
Ratones EII	0 mg/ml (0 mg/kg)	4±0,5
Ratones EII	0,1 mg/ml (1 mg/kg)	3,5±0,2
Ratones EII	1 mg/ml (10 mg/kg)	2,5±0,5
Ratones EII	10 mg/ml (100 mg/kg)	2,2±0,3

ES 2 333 022 T3

TABLA 5

Efecto de la administración de Saccharomyces boulardii en la inflamación intestinal de ratones EII (experimento 2)

Grupo	Concentración de la solución de <u>S.boulardii</u> (cantidad administrada)	Variación del peso después de 4 semanas
Ratones EII	0 mg/ml (0 mg/kg)	4,2±0,4
Ratones EII	0,001 mg/ml (0,01 mg/kg)	4,5±0,4
Ratones EII	0,01 mg/ml (0,1 mg/kg)	4,1±0,8
Ratones EII	0,1 mg/ml (1 mg/kg)	3,3±0,7

TABLA 6

Efecto de la administración de Saccharomyces boulardii en la inflamación intestinal de ratones EII (experimento 3)

Grupo	Concentración de la solución de <u>S.boulardii</u> (cantidad administrada)	Variación del peso después de 4 semanas
Ratones EII	0 mg/ml (0 mg/kg)	4,2±0,6
Ratones EII	0,01 mg/ml (0,1 mg/kg)	4±0,5
Ratones EII	0,1 mg/ml (1 mg/kg)	2,4±0,4
Ratones EII	1 mg/ml (10 mg/kg)	2,1±0,7

Los resultados obtenidos por los inventores indican que la administración de Saccharomyces boulardii a ratones EII da lugar a una reducción significativa de la inflamación del colon, que se correlaciona con la reducción en la pérdida de peso observada en el Ejemplo 1. Además, la dosis de Saccharomyces boulardii liofilizada eficaz para reducir la inflamación viene determinada por una dosis entre 1 mg/kg y 100 mg/kg.

Ejemplo 3

Prevención de la secreción de IFN- γ por la Saccharomyces boulardii en un modelo animal de enfermedad inflamatoria intestinal

Tras el hallazgo de que la S. boulardii tenía un impacto favorable en la prevención de la pérdida de peso y en el estado inflamatorio del colon, los inventores investigaron además el efecto de la S. boulardii en la producción de IFN- γ de la citoquina inflamatoria segregada por las células Th1 del colon.

Brevemente, las células de colon T eran purificadas de las secciones del colon inflamadas extraídas de los ratones EII tratados tal como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se cultivaban en presencia de mitógenos. La concentración de IFN- γ en los cultivos sobrenadantes de las células T purificadas se medía luego mediante ELISA.

ES 2 333 022 T3

Los resultados obtenidos de 3 experimentos independientes se presentan en las siguientes tablas 7, 8 y 9.

TABLA 7

*Efecto de la secreción de IFN- γ de la administración de S. bouldardii en ratones EII
(experimento 1)*

Grupo	Concentración de la solución de <u>S.bouldardii</u> (cantidad administrada)	Concentración de IFN- γ (ng/ml)
Ratones EII	0 mg/ml (0 mg/kg)	33
Ratones EII	0,1 mg/ml (1 mg/kg)	0
Ratones EII	1 mg/ml (10 mg/kg)	0
Ratones EII	10 mg/ml (100 mg/kg)	0

TABLA 8

*Efecto de la secreción de IFN- γ de la administración de S. bouldardii en ratones EII
(experimento 2)*

Grupo	Concentración de la solución de <u>S.bouldardii</u> (cantidad administrada)	Concentración de IFN- γ (ng/ml)
Ratones EII	0 mg/ml (0 mg/kg)	29
Ratones EII	0,001 mg/ml (0,01 mg/kg)	32
Ratones EII	0,01 mg/ml (0,1 mg/kg)	28
Ratones EII	0,1 mg/ml (1 mg/kg)	9

TABLA 9

*Efecto de la secreción de IFN- γ de la administración de S. bouldardii en ratones EII
(experimento 3)*

Grupo	Concentración de la solución de <u>S.bouldardii</u> (cantidad administrada)	Concentración de IFN- γ (ng/ml)
Ratones EII	0 mg/ml (0 mg/kg)	18
Ratones EII	0,01 mg/ml (0,1 mg/kg)	16
Ratones EII	0,1 mg/ml (1 mg/kg)	1
Ratones EII	1 mg/ml (10 mg/kg)	3

ES 2 333 022 T3

Los resultados obtenidos por los inventores indican que la administración de *S. boulardii* a ratones EII da lugar a una reducción significativa de la secreción de IFN- γ por las células T de colon del subtipo Th1, lo que se correlacionaba con la reducción observada en la inflamación y en la prevención de la pérdida de peso. Como se puede ver en los Ejemplos 1 y 2, la dosis eficaz de *S. boulardii* liofilizado oscila entre 1 y 100 mg/kg.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la pérdida de peso en los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales.
2. El uso conforme a la reivindicación 1, donde las enfermedades intestinales inflamatorias se seleccionan entre la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la pouchitis o la colitis indeterminada.
- 10 3. El uso conforme a la reivindicación 1 ó 2, donde la enfermedad intestinal inflamatoria es la enfermedad de Crohn.
4. El uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la *S. boulardii* está en forma de un liofilizado.
- 15 5. El uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la *S. boulardii* está en forma de un liofilizado como el obtenido conforme al método siguiente:
- cultivo de células de *S. boulardii* (ATCC 74012 ó CNCM I-745) en un medio nutritivo hasta que las células alcanzan una fase estacionaria,
 - 20 - concentración de las células *S. boulardii* y congelación del concentrado,
 - secado al vacío del concentrado congelado.
- 25 6. El uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la *S. boulardii* va a ser administrada por vía oral.
- 30 7. El uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la *S. boulardii* va a ser administrada en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, bolsitas o suspensiones.
8. El uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el medicamento se adapta para una dosis diaria de *S. boulardii* de 1mg/kg hasta 100 mg/kg.
- 35 9. El uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el medicamento se adapta para una dosis diaria de *S. boulardii* de 10 mg/kg.
10. *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) para utilizarla como un medicamento para tratar o prevenir la pérdida de peso en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias.
- 40 11. *S. boulardii* conforme a la reivindicación 10, donde las enfermedades inflamatorias intestinales se seleccionan del grupo formado por la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, pouchitis o colitis indeterminada.
12. *S. boulardii* conforme a la reivindicación 10 ó 11, donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn.
- 45 13. *S. boulardii* conforme a cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde la *S. boulardii* está en la forma definida en la reivindicación 4 ó 5.
- 50 14. *S. boulardii* conforme a cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, donde la *S. boulardii* va a ser administrada tal como se ha definido en la reivindicación 6 ó 7.
15. *S. boulardii* conforme a cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, donde el medicamento es tal como se ha definido en la reivindicación 8 ó 9.

