

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-517067

(P2004-517067A)

(43) 公表日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 35/20  
A 6 1 K 31/7032  
A 6 1 K 33/06  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 19/02

F I

A 6 1 K 35/20  
A 6 1 K 31/7032  
A 6 1 K 33/06  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 19/02

テーマコード (参考)

4 C O 8 6  
4 C O 8 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-542423 (P2002-542423)  
(86) (22) 出願日 平成13年11月15日 (2001.11.15)  
(85) 翻訳文提出日 平成15年5月14日 (2003.5.14)  
(86) 国際出願番号 PCT/NZ2001/000256  
(87) 国際公開番号 W02002/040051  
(87) 国際公開日 平成14年5月23日 (2002.5.23)  
(31) 優先権主張番号 508234  
(32) 優先日 平成12年11月15日 (2000.11.15)  
(33) 優先権主張国 ニュージーランド (NZ)

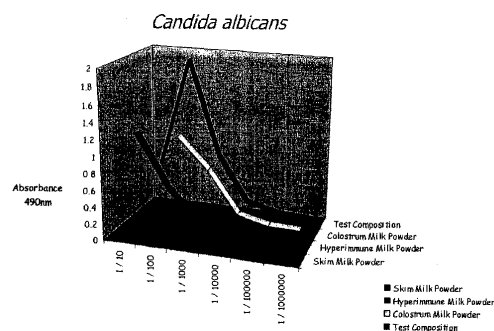
(71) 出願人 503174796  
フォンテラ コオペレイティブ グループ  
リミテッド  
ニュージーランド、オークランド、オーク  
ランド エアポート、レオナルド イシッ  
ト ドライブ 103  
(74) 代理人 100077665  
弁理士 千葉 剛宏  
(74) 代理人 100116676  
弁理士 宮寺 利幸  
(72) 発明者 ウィリアムズ、チャールズ、エドワード  
ニュージーランド、デュンディン、パイン  
ヒル、キャンベル ロード 96

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 初乳基材組成物

## (57) 【要約】

組成物は、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とを、病原性有機体のブロードスペクトルに対して病原体結合の結合スペクトルを示すに十分な量で含有する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とを、病原性有機体のブロードスペクトルに対して病原体結合の結合スペクトルを示すに十分な量で含有することを特徴とする組成物。

## 【請求項 2】

請求項 1 記載の組成物において、さらに、抗微生物結合活性を示すに十分な量のガングリオシドを含有することを特徴とする組成物。

## 【請求項 3】

請求項 1 又は 2 記載の組成物において、さらに、他の乳脂質、リン脂質、及び / 又は乳炭水化物もしくは乳炭水化物誘導体を含有することを特徴とする組成物。 10

## 【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物において、さらに、骨の健康を維持するのに日常要求される必要量のカルシウムを含有することを特徴とする組成物。

## 【請求項 5】

請求項 4 記載の組成物において、カルシウムが乳由来のカルシウムであることを特徴とする組成物。

## 【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物において、重量割合で、50% ~ 95% の初乳又は初乳由来生成物と、5% ~ 50% の HIM 又は HIM 由来生成物と、0% ~ 10% のガングリオシドその他の成分とを含有し、HIM 又は HIM 由来生成物とガングリオシドその他の成分の合計量が組成物全体の 50% を超えないことを特徴とする組成物。 20

## 【請求項 7】

請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物において、50 ~ 93% の初乳又は初乳由来生成物と、5 ~ 45% の超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物と、2 ~ 4% のガングリオシド含有成分と、0.1 ~ 1% のカルシウムとを実質的に含有することを特徴とする組成物。

## 【請求項 8】

請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物において、ガングリオシド含有成分は、1 日当たり 5 ~ 50 mg の適量のガングリオシドを十分に含有するものであることを特徴とする組成物。 30

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物において、初乳が超免疫性初乳であることを特徴とする組成物。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物において、初乳又は初乳由来生成物が、牛の初乳の粉末であることを特徴とする組成物。

## 【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物において、初乳粉末は、リン脂質被覆を有することを特徴とする組成物。 40

## 【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物において、超免疫性初乳又は超免疫性乳由来生成物は、牛の超免疫性乳蛋白質粉末又は脱脂粉乳であることを特徴とする組成物。

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物において、リン脂質又はガングリオシド含有成分は、牛乳由来の誘導体であることを特徴とする組成物。

## 【請求項 14】

請求項 3 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物において、ガングリオシドは、ガングリオシド GM<sub>3</sub> と GD<sub>3</sub> とを含有するものであることを特徴とする組成物。

## 【請求項 15】

請求項 1 ~ 6 及び 8 ~ 15 (請求項 7 に従属しない場合) のいずれか 1 項に記載の組成物において、実質的に 65 ~ 70 % の初乳蛋白質粉末と、実質的に 24 ~ 30 % の超免疫性乳粉末と、実質的に 2 ~ 4 % のガングリオシド含有成分と、実質的に 0.5 ~ 1.5 % の乳カルシウムとを含有することを特徴とする組成物。

【請求項 16】

乳及び / 又は初乳からの誘導体であって、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物と、ガングリオシドとを含有し、機能的に調和がとれ、抗炎症活性が向上したことを特徴とする組成物。

【請求項 17】

請求項 16 記載の組成物において、実質的に 50 ~ 93 % の初乳又は初乳由来生成物と、  
実質的に 5 ~ 45 % の超免疫性乳又は超免疫性乳由来成分と、実質的に 2 ~ 4 % のガング  
リオシド含有成分とを含有することを特徴とする組成物。 10

【請求項 18】

請求項 16 又は 17 記載の組成物において、さらに、乳カルシウムを好ましくは実質的に  
1.5 % の割合で含有することを特徴とする組成物。

【請求項 19】

請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物において、ガングリオシド含有成分は、  
1 日当たり 5 ~ 50 mg の適量のガングリオシドを十分に含有するものであることを特徴  
とする組成物。

【請求項 20】

感染関連疾患の治療方法又は感染関連疾患に対する予防方法であって、初乳又は初乳由来  
生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とを、病原性有機体のブロードスペクト  
ルに対して病原体結合の結合スペクトルを示すに十分な量で含有する組成物を使用するこ  
とを特徴とする治療方法又は予防方法。 20

【請求項 21】

請求項 20 記載の方法において、組成物は、さらに、ガングリオシド及びカルシウムを含  
有することを特徴とする治療方法又は予防方法。

【請求項 22】

請求項 20 又は 21 記載の方法において、組成物は、55 % ~ 95 % の初乳又は初乳由来  
生成物と、5 ~ 45 % の超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物と、2 ~ 4 % のガングリオ  
シド含有成分と、0.1 ~ 1 % のカルシウムとを含有することを特徴とする治療方法又は  
予防方法。 30

【請求項 23】

請求項 20 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法において、感染関連疾患がヘリコバクテ  
ー・ピロリであることを特徴とする治療方法又は予防方法。

【請求項 24】

請求項 20 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法において、感染関連疾患が過敏性腸症候群  
もしくは疾患、又は関節炎状態であることを特徴とする治療方法又は予防方法。

【請求項 25】

感染関連疾患の治療組成物を製造する際、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超  
免疫性乳由来生成物とを使用することを特徴とする使用方法。 40

【請求項 26】

請求項 25 記載の使用方法において、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫  
性乳由来生成物とを、病原性有機体のブロードスペクトルに対して病原体結合の結合スペ  
クトルを示すに十分な量で含有させることを特徴とする使用方法。

【請求項 27】

請求項 25 又は 26 記載の使用方法において、組成物は、さらに、ガングリオシド及びカ  
ルシウムを含有することを特徴とする使用方法。

【請求項 28】

請求項 25 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の使用方法において、感染関連疾患は、ヘリコバ 50

クター・ピロリに関連する疾患、過敏性腸症候群もしくは疾患、又は関節炎状態であることを特徴とする使用方法。

【請求項 29】

請求項 25～27 のいずれか 1 項に記載の使用方法において、感染関連疾患は、クロストリジウム・ディフィシレに関連する疾患であることを特徴とする使用方法。

【請求項 30】

請求項 29 記載の使用方法において、感染関連疾患は、過敏性腸症候群であることを特徴とする使用方法。

【請求項 31】

炎症疾患の治療組成物を製造する際に、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とを使用することを特徴とする使用方法。 10

【請求項 32】

請求項 31 記載の使用方法において、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とは、機能的に調和し、抗炎症活性が向上する割合に選定されることを特徴とする使用方法。

【請求項 33】

請求項 31 又は 32 記載の使用方法において、組成物は、さらに、ガングリオシド及びカルシウムを含有することを特徴とする使用方法。

【請求項 34】

請求項 31～33 のいずれか 1 項に記載の使用方法において、炎症疾患は、関節炎であることを特徴とする使用方法。 20

【請求項 35】

請求項 25～34 のいずれか 1 項に記載の使用方法において、初乳は、超免疫性初乳であることを特徴とする使用方法。

【請求項 36】

例及び図面を参照して本明細書中で実質的に開示される組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、胃腸疾患や関節疾患を含む感染関連の疾患の管理等の臨床応用に使用される初乳基材組成物に関する。 30

【0002】

背景技術

胃腸器官が、例えば、バクテリア、ウィルス、イースト菌、あるいは、急性感染（すなわち、例えば、サルモネラ菌、赤痢菌、又は急性ウィルス感染による胃腸炎）を引き起こす寄生性の病原体か、又は、カンピロバクター・ジェジュニ、クロストリジウム・ディフィシレ、エルシニア・エンテロコリチカ等を含む慢性感染を引き起こす寄生性の病原体に感染することは、一般的である。通常は、ホスト自身の免疫機構がこれらの病原体を処理している。しかしながら、ある状況下では、例えば、エルシニア・エンテロコリチカやヘリコバクター・ピロリ等の病原体は、胃又は腸内に定着して増殖し、深刻な疾患を引き起こす。 40

【0003】

健康な動物では、病原性の微細有機組織体による感染は、免疫機構によって制御される。免疫グロブリンは、免疫機構に不可欠な役割を果たす。全動物種における最も一般的な免疫グロブリンは、免疫グロブリン G（IgG）である。臨床試験により、病原性及び腸性の有機組織体の双方に対して効果的な特殊な抗体が牛乳中に存在することが判明した。

【0004】

全哺乳動物種において、免疫機構は、新しく生まれる動物に対し、母親から子供に受動的な免疫性が供与されることで伝承される。人間や類人猿では、IgG とその抗体とが妊娠期間の 2 / 3 の時期に胎盤を介して胎児へと伝えられる。この伝達は選択的であり、他の 50

免疫グロブリンは移動しないようである。牛では、受動的な免疫性は、免疫グロブリンの分泌を介して供与される。特にIgGは、子牛を出産して最初の2～3日間に雌牛が出す初乳に含まれ、子牛の胃腸器官を介してこれらの免疫グロブリンが摂取される。この摂取は選択的であり、IgGは、他の免疫グロブリンと比べて、腸壁にて良好に通過しているようである。

#### 【0005】

牛乳中の抗体は、病原性微細有機組織体によって引き起こされる疾患から胃腸器官を局所的に保護する効果があることが示されている。試験により、牛乳中に存在する特殊な抗体が、病原体、腸管毒素原性大腸菌、クリプトスポリジウム、ロタウィルス、フレクスナー赤痢菌に効果があることが判明した。

10

#### 【0006】

特有の抗原によって超免疫化された超免疫性乳(HIM)は、乳牛から得られ、選択された抗原に対して活性な特殊の抗体(すなわち、タイター(titer))の濃度が高められる。そのような方法によって、生物学的に機能する抗体及び免疫変調体の量が増加した独特の乳製品が創出される。HIMは、病原体によって引き起こされる疾患に対する肉体の自発的な抵抗力を高め、これによりある種の疾患を回避することに有用であることが知られている。

#### 【0007】

HIMは、また、抗炎症作用を有し、関節炎の治療に有用である可能性があることも知られている。

20

#### 【0008】

ガングリオシド、特にGM<sub>3</sub>及びGD<sub>3</sub>は、人の細胞の原形質膜にとって鍵となる成分であり、特に、神経系統で豊富である。これらは、細胞-細胞認識において、細胞情報伝達や細胞増殖で重要な役割を果たす。ガングリオシドは、極性錯体リン皮質であり、且つ糖鎖と結合したセラミド基幹を有する。糖鎖は、酸性の糖であるN-アセチル-神経アミネート(シアル酸)を含有する。

#### 【0009】

ガングリオシドは、人間の乳と牛乳にとって重要な成分である。人間の胸から出る乳における種々のガングリオシドの割合は、授乳期間中、時期とともに変化する。例えば、GD<sub>3</sub>は初期段階で多く含まれ、一方、GM<sub>3</sub>は、授乳とともに増加し、およそ1ヶ月後に主たるガングリオシドとなる。ガングリオシドは、3つの主要な物理的機能；ある種の病原体をブロックする効果；神経細胞の成長や修復を促進する効果；細胞増殖と分化を規則化する役割；を有するようである。腸管毒素原性大腸菌、ロタウィルス、ヘリコバクター・ピロリ等の病原体が癒着することを抑制する能力は、腸管での腸溶性感染を回避することや、抗潰瘍試薬として有用である。イドタらは、Biosci. Biotech. Biochem. 59(1): 69-72(1995)において、ガングリオシドGM<sub>3</sub>とGD<sub>3</sub>とが、腸管毒素原性大腸菌と人の腸細胞との結合を低減させることを報告している。

30

#### 【0010】

人間の脳内でガングリオシドが高濃度である場合や、神経細胞増殖における効果は、脳梗塞やアルツハイマー病からの快復に有用である。人間の脳内でガングリオシドが低濃度である場合、例えば、ラットの挙動で確認された不可逆的な損傷と関連する。さらに、ガングリオシドを外的に投与した場合、実験的なアレルギー性神経炎に対して部分的に保護することが分かっており、また、猫での実験において、ガングリオシドは、神経系の修復を加速させる。細胞増殖/発達の点から、ガングリオシドGM<sub>3</sub>は、上皮細胞増殖因子(EGF)と結合し、EGF依存性受容体のチロシンへの自発的なリン酸化反応と細胞増殖を阻害する。ガングリオシド式のレベルが低下することに関連して、EGF受容体のチロシン残留物への自発的なリン酸化反応が増加するとともに、EGFの細胞増殖が促進される。

40

#### 【0011】

O-アセチル化GM<sub>3</sub>が、傷のない腫瘍細胞の免疫学的な活性を向上させるということを示唆する結果も得られている。ガングリオシドは、細胞増殖と分化の効力ある薬理的調節

50

因子である。組織培養媒体にガングリオシドを直接添加することは、細胞周期における G 1 相の長さを延伸させることによる成長抑制を引き起こすとともに、線維芽細胞増殖因子と血小板由来増殖因子との存在下で、細胞増殖を阻害する。

【 0 0 1 2 】

牛の初乳は、（多数の科学的検証で肌や微細組織 / 筋肉を癒し修復することを支援することが示された）増殖因子や、抗菌薬基質（例えば、ラクトフェリン）、ミネラル、ビタミン等、栄養的に重要な成分や、生物的に活性な成分が豊富であることが知られている。牛の初乳に含まれる主要な増殖因子と他の蛋白質は、下記の表 1 に示すとおりである。

【 0 0 1 3 】

【表 1】

10

表1

増殖因子	
IGF-1	50-2000ng/ml
IGF-2	200-600ng/ml
TGF-beta1	18ng/g
TGF-beta2	863ng/ml
免疫性／抗菌性の酵素	
IgG1	52-87g/L
IgG2	1.6-2.1g/L
IgM	3.7-6.1g/L
IgA	3.2-6.2g/L
ラクトフェリン	1.5-5mg/MI
リゾチーム	0.14-0.7mg/
ラクトペル オキシダーゼ	11-45mg/L

20

30

【 0 0 1 4 】

超免疫性初乳は、これまで述べたように、H I Mを製造した場合と同様の方法で牛から得られる。

40

【 0 0 1 5 】

関節炎は、痛みや腫れ等として現れる、関節や結合組織の変性を含む変性状態である。滑膜（結合組織）が厚くなり、関節が腫れて赤くなるとともに、触ると痛くなる。

【 0 0 1 6 】

初乳中には、抗炎症保護となる調節因子や増殖因子が多数存在する。この保護は、部分的には、幾種類かの関節炎のような 2 次疾患に関連するものとして知られている微生物病原体の消失と調和によるものである可能性がある。

【 0 0 1 7 】

従来、胃腸器官の疾患、炎症疾患、骨疾患等の病気の治療は、製薬剤を使用することによって行われてきたが、これには、潜在的な副作用を招く懸念がある。

50

## 【 0 0 1 8 】

本発明の目的は、上記した問題の少なくともいくつかを低減又は克服する組成物を提供することにある。特に、胃腸器官の疾患、炎症疾患、骨疾患を含む感染関連の疾患を治療することに有益な機能的特徴を有する成分の組み合わせを含有する栄養分基材組成物を製造することを1つの目的とする。

## 【 0 0 1 9 】

本発明の他の目的は、下記に例示的に説明される実施例によって明らかにされるであろう。

## 【 0 0 2 0 】

発明の要旨

本発明の一実施形態によれば、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とを、病原性有機体のブロードスペクトルに対して病原体結合の結合スペクトルを示すに十分な量で含有する組成物が提供される。

## 【 0 0 2 1 】

組成物は、さらに、抗微生物結合活性を示すに十分な量のガングリオシドを含有することが好ましい。

## 【 0 0 2 2 】

組成物は、さらに、他の脂質及び/又は乳炭水化物もしくは乳炭水化物誘導体を含有することが好ましい。

## 【 0 0 2 3 】

別の好適な形態では、組成物は、さらに、骨の健康を維持するのに日常要求される必要量のカルシウムを含有する。

## 【 0 0 2 4 】

カルシウムは、乳由来のカルシウムであることが好ましい。

## 【 0 0 2 5 】

組成物は、重量割合で、50%~95%の初乳と、5%~50%のHIMと、0%~10%の乳脂質(例えば、ガングリオシド)その他の成分とを含有し、HIMと乳脂質/その他の成分の合計量が組成物全体の50%を超えないことが好ましい。

## 【 0 0 2 6 】

好ましい実施の形態では、組成物は、50~93%の初乳又は初乳由来生成物と、5~45%の超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物と、2~4%のガングリオシド含有成分と、0.1~1%のカルシウムとを実質的に含有する。

## 【 0 0 2 7 】

好ましくは、初乳又は初乳由来生成物は60%、HIM(超免疫性乳)又はHIM由来生成物は35%、ガングリオシド含有成分は3%、カルシウムは1.5%である。

## 【 0 0 2 8 】

ガングリオシド含有成分は、1日当たり5~50mgの適量のガングリオシドを十分に含有するものであることが好ましい。

## 【 0 0 2 9 】

初乳又は初乳由来生成物として好適なものは、牛の初乳の粉末である。

## 【 0 0 3 0 】

初乳粉末は、リン脂質被覆を有することが好ましい。

## 【 0 0 3 1 】

初乳は、超免疫性初乳であることが好ましい。

## 【 0 0 3 2 】

超免疫性初乳又は超免疫性乳由来生成物として好適なものは、牛の超免疫性乳蛋白質粉末又は脱脂粉乳である。

## 【 0 0 3 3 】

ガングリオシド含有成分として好適なものは、牛乳由来の誘導体である。

## 【 0 0 3 4 】

10

20

30

40

50

ガングリオシドは、ガングリオシド  $GM_3$  と  $GD_3$  とを含有するものであることが好ましい。

【0035】

他の実施の形態においては、組成物は、実質的に65～70%の初乳蛋白質粉末と、実質的に24～30%の超免疫性乳粉末と、実質的に2～4%のガングリオシド含有成分と、実質的に0.5～1.5%のカルシウムとを含有する。

【0036】

本発明の別の実施形態によれば、乳及び/又は初乳からの誘導体であって、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とガングリオシドとを含有し、機能的に調和がとれ、抗炎症活性が向上した組成物が提供される。

10

【0037】

好ましくは、組成物は、実質的に50～93%の初乳又は初乳由来生成物と、実質的に5～45%の超免疫性乳又は超免疫性乳由来成分と、実質的に2～4%のガングリオシド含有成分とを含有する。

【0038】

組成物は、さらに、乳カルシウムを含有することが好ましい。この場合、乳カルシウムの好ましい割合は、実質的に1.5%である。

【0039】

ガングリオシド含有成分は、1日当たり5～50mgの適量のガングリオシドを十分に含有するものであることが好ましい。

20

【0040】

本発明のまた別の実施形態によれば、感染関連疾患の治療方法又は感染関連疾患に対する予防方法であって、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とを、病原性有機体のブロードスペクトルに対して病原体結合の結合スペクトルを示すに十分な量で含有する組成物を使用する方法が提供される。

【0041】

組成物は、さらに、ガングリオシド及びカルシウムを含有することが好ましい。

【0042】

組成物は、重量割合で、55%～95%の初乳又は初乳由来生成物と、5～45%の超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物と、2～4%のガングリオシド含有成分と、0.1～1%のカルシウムとを含有することが好ましい。

30

【0043】

感染関連疾患の好適な例としては、ヘリコバクター・ピロリ又はクロストリジウム・ディフィシレに関連する疾患が挙げられる。

【0044】

感染関連の疾患の他の例としては、過敏性腸症候群もしくは疾患、又は関節炎状態が挙げられる。

【0045】

本発明のさらに別の実施形態によれば、感染関連疾患の治療組成物を製造する際に、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とを使用することが提供される。

40

【0046】

好ましくは、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とは、病原性有機体のブロードスペクトルに対して病原体結合の結合スペクトルを示すに十分な量で含有される。

【0047】

組成物は、さらに、ガングリオシド及びカルシウムを含有することが好ましい。

【0048】

感染関連疾患の好適な例としては、ヘリコバクター・ピロリ又はクロストリジウム・ディフィシレに関連する疾患、過敏性腸症候群もしくは疾患、又は関節炎状態が挙げられる。

50



## 【 0 0 4 9 】

本発明のさらにまた別の実施形態によれば、炎症疾患の治療組成物を製造する際に、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とを使用することが提供される。

## 【 0 0 5 0 】

好ましくは、初乳又は初乳由来生成物と、超免疫性乳又は超免疫性乳由来生成物とは、機能的に調和し、抗炎症活性が向上する割合に選定される。

## 【 0 0 5 1 】

組成物は、さらに、ガングリオシド及びカルシウムを含有することが好ましい。

## 【 0 0 5 2 】

炎症疾患の好適な例としては、関節炎が挙げられる。

## 【 0 0 5 3 】

本発明のさらにまた別の実施形態によれば、本明細書中で関連する例を参照して実質的に開示される組成物が提供される。

## 【 0 0 5 4 】

本発明の他の形態は、下記に詳細が説明される実施例によって明らかにされるであろう。

## 【 0 0 5 5 】

発明の詳細な説明

本発明は、直接的には、主に、胃腸疾患や関節疾患を含む様々な関連感染の疾患の治療に適用される組成物の提供に関する。治療は予防的措置を含み、発現した兆候への対応でもある。

## 【 0 0 5 6 】

初乳とH I Mとを組み合わせた（又は各々から誘導された生成物を組み合わせた）場合、各々の成分を単独で使った場合に比してバクテリアが引き起こす幅広い範囲の感染に対し、効果があることが示された。幾種類かのバクテリアの事例では、その効果は、個々の成分のいずれかを単独で使った場合に比して著しく大きい。他のバクテリアの事例では、組成物における初乳 / H I M成分が著しく少ない場合においても略同様の効果が得られる。

## 【 0 0 5 7 】

組成物にガングリオシドを添加することが特に好ましい。ガングリオシドは乳脂質であり、特に、上記したように、G M<sub>3</sub> 又はG D<sub>3</sub> が増加した場合は、健康上有益な成分である。

## 【 0 0 5 8 】

他の添加物には、カルシウム、特に乳誘導物、他の乳脂質、リン脂質、乳炭水化物及び誘導体が含まれる。

## 【 0 0 5 9 】

好ましい形態においては、組成物中のH I M（他の成分が存在するのであれば、H I Mと他の成分との合計）は、初乳又は初乳由来生成物との均衡を整えるため、50重量%を超えてはならない。製品における初乳の好適な量は、重量割合で50%～95%であることが好ましく、60%～80%であることがより好ましく、60%～75%であることが最も好ましい。H I Mは5%～50%で存在しなければならず、より好ましくは10%～45%、最も好ましくは15%～40%である。勿論、他の範囲の組み合わせであってもよい。

## 【 0 0 6 0 】

初乳は、免疫を与えられていない健康な放牧牛由来のもので、乳脂から分離され、低温殺菌され、蛋白質粉末の形態にスプレードライされることによって得られる。超免疫性牛からの初乳（すなわち、超免疫性初乳）を使用することは、選択肢の1つである。さらなる好適な形態では、初乳が乳りん脂質で被覆されている。これには、-脂質、特に、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジル・エタノールアミン、スフィンゴミエリンで被覆されることが含まれる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 1 】

牛の初乳は、多くの病原体に対して特殊な結合をすることが判明した。その病原体には、カンジダ・アルビカンス、O 1 5 7 大腸菌、ヘリコバクター・ピロリ、プロピオニバクテリウム・アクネス、肺炎桿菌、黄色ブドウ球菌、化膿連鎖球菌、ミュータンス連鎖球菌、エルシニア・エンテロコリチカ、表皮ブドウ球菌、ネズミチフス菌、サルモネラ腸炎菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター・ジェジュニ、リステリア菌が含まれる。

## 【 0 0 6 2 】

加えて、牛の初乳は、ビタミン、ミネラル、増殖因子（すなわち、I g G）、および免疫性 / 抗菌性酵素が豊富である。超免疫性初乳を使用することは、初乳中に存在して生物学的に機能する抗体及び免疫モジュレータの量を最大化する。

10

## 【 0 0 6 3 】

初乳は、さらに、抗炎症特性を示す多くの異なる成分を含有する。例えば、ラクトフェリン、プロリンリッチポリペプチド、リゾチーム、増殖因子（すなわち、I g G）を含み、その中の幾種類かは、抗細菌活性をも示す成分である。その上、本発明に係る組成物に使用される牛の初乳は、T N F - や I L - 6 等の炎症前段階細胞質分裂を阻害する免疫性効果を有する。

## 【 0 0 6 4 】

免疫性乳は、特有の抗体によって超免疫化された乳牛と、生物的に機能する増加された量の抗体と免疫モジュレータとを含有する独特の乳製品を創生する方法から得られる。

## 【 0 0 6 5 】

H I M 中の免疫体は、次の病原体：緑膿菌、エアロバクター・エアロゲネス、ヘモフィルス・チピヒムリウム、ストレプトコッカス・ミチス、プロテウス・ブルガリス、シゲラ・ディゼンテリエ、ディプロコックス・ピニューモニエ、放線菌（真菌）、ストレプトコッカス・サンゲイス、ストレプトコッカス・サリバリウス、化膿連鎖球菌（タイプ 1、3、5、8、12、14、18、22）と特殊な結合をすることが示された。

20

## 【 0 0 6 6 】

これらの病原体は、多くの疾患状態や生理学的な障害、例えば、食中毒、胃腸潰瘍、肌や肺の感染症、鵝口瘡、虫歯、歯茎の疾患、外科的感染症、呼吸器官の疾患、腸疾患、出血性疾患の誘引因子となる。

## 【 0 0 6 7 】

下欄に、典型的な病原体と、それに関する疾患との相互関係を示す。本発明に係る組成物は、この種の疾患を治療し、及び / 又は発生を抑制するために使用される。

30

## 【 0 0 6 8 】

## 【 表 2 】

表1

病原体	引き起こされる疾患
カンジダ・アルビカンス	カンジダ症、鵝口瘡
O147H7大腸菌	食中毒
クロストジウム・ ディフィシレ	消化疾患
エンテロバクター・ アエロゲネス	肌や肺の感染。 菌は大腸においても発見される
エルシニア・ エンテロコリチカ	消化疾患
プロテウス・ブルガリス	内臓疾患の可能性
フレクスナー菌	消化疾患の可能性
ネズミチフス菌	食中毒
細菌状の シータイオミクロニアン	菌は大腸においても発見される
細菌状のフラギリス	菌は大腸においても発見される

10

20

30

40

50

## 【0069】

ガングリオシド、特に、 $GM_3$ と $GD_3$ は、上記したように、腸、脳、細胞増殖／成長等、広範囲にわたって健康上有益である。その抗粘着性／抗細菌性（すなわち、エルシニア・エンテロコリチカやヘリコバクター・ピロリ、シゲラ毒素等の様々な細菌毒素）活性は、さらに、HIMと組み合わせられた初乳の臨床的な有益さをさらに向上又は補助するであろう。

## 【0070】

ELISAグラフ（図7参照）では、特に、本組成物に添加されたガングリオシド生成物に、選択された微細有機体との結合効果が生じないことが示されている。ガングリオシドは、抗細菌性を有するものの、微細有機体と結合はしない。寧ろ、活性は抗粘着性効果によるものであると認識されている（上記のイドタらの文献を参照）。従って、ガングリオシド成分の作用は、HIM又は初乳の微細有機体への結合作用に影響を及ぼすものではない。組成物の効果が、ガングリオシド生成物が添加されることなく引き起こされることは、初乳とHIMとの間に結合効果における相乗作用が創生されることを意味する。

## 【0071】

次のグラフ（図9～図11）は、結合効果が、示される成分の結合の効果が純粋に加算されると仮定した場合を図示したものである。しかしながら、図9～図11においては、HIMと初乳とを組み合わせた相乗作用を支持しており、仮定した場合に比して著しく大きな結合効果が認められる。

## 【0072】

H I Mと初乳の組成物の向上した結合効果（図に示されるように）が観測されるのは、ガングリオシドの作用によるものである。この種の効果は、到底推察し得たものではなく、これ自身、相乗効果である。この点で、H I Mと初乳（又はその誘導生成物）との組み合わせにガングリオシドを添加することは、本発明に係る別の形態をなす。

【0073】

適切な抗細菌性結合活性（と潜在相乗作用）を供するために、本発明に係る組成物におけるガングリオシドの濃度は、日常の摂取量が5～50mgに達する程度であることが好ましい。ガングリオシドは、組成物の0.02～0.5%であると好適である。組成物中のガングリオシドの量に依存するので、成分を含有するガングリオシドは、従って、組成物のおよそ10%までとされる。より好ましい範囲は、2%～4%である。

10

【0074】

ガングリオシド生成物は、乳から直接的に抽出された非遺伝子学的改質生成物として調製される。生成物（又はガングリオシド含有成分）は、濃縮されたガングリオシドGM<sub>3</sub>及びGD<sub>3</sub>を含有する。

【0075】

組成物は、さらに、他の脂質及び炭水化物を含有する。脂質としては、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルコリンが例示される。炭水化物としては、ガラクトオリゴ糖、シアリルラクトース、シアリル化オリゴ糖が例示される。しかしながら、これらに限定されるものではない。

【0076】

本発明に係る組成物に使用されるカルシウムもまた、乳誘導体である。組成物におけるカルシウムの好ましい含有量は、およそ0.1%～2%である。0.1%～1.5%がより好ましい。

20

【0077】

初乳と超免疫性乳蛋白質濃縮物は、胃腸病原体に対する特殊な結合活性及び供与作用を示し、さらに、この結合活性及び供与作用は、ガングリオシドのシアル酸結合作用によって助長される。このことは、本発明に係る組成物が、特に、急性及び慢性の胃腸疾患の治療に向いていることを意味する。胃腸の疾患は、例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、慢性憩室症、炎症性腸疾患、偽膜性大腸炎、抗生物質起因性下痢、旅行者下痢、若年性下痢、クリプトスポリジウム菌起因性下痢等である。

30

【0078】

初乳と超免疫性乳とを組み合わせることにより、適切な割合では、病原性有機体に対してブロードスペクトルの活性を有し、予測し得、また、予想し得なかった臨床的有益さをも有する生成物が製造される。各々の成分のバクテリア的な作用は予想し得るが、組み合わせの活性のレベルは予想し得るものではなく、治療上の有益性とコスト的な有益性とを示すものである。

【0079】

組成物の主たる成分の典型的な組成範囲は、以下のようである。

【0080】

【表3】

40

成分	最小%	最大%
初乳	50	95
超免疫性乳	5	50
ガングリオシド ／その他の成分	0	10

10

## 【 0 0 8 1 】

H I Mとその他の成分との合計量は、組成物の 5 0 %を超えない。容易に諒解されるように、範囲は単なる例示である。

## 【 0 0 8 2 】

実験例と試験とを説明し、本発明による組成物を使用した治療の効果の重要性を示す。組成物の主たる各成分（H I Mと初乳）の有益な効果が明らかとなる一方で、その組み合わせによる予期せぬ効果を開示する。この点で、組成物におけるH I Mと初乳成分との間に直接的又は間接的な相乗相互作用が引き起こされるという仮説が立てられる。

20

## 【 0 0 8 3 】

実施例 1

初乳乳蛋白質粉末 7 0 %、超免疫性乳粉末 2 4 %、ガングリオシド含有成分 4 %、乳清粉末、ラクトース、乳カルシウム 1 . 5 %を含有する試験組成物を調製した。調製した試験組成物の最終的な組成の詳細を表 2 に示す。

## 【 0 0 8 4 】

## 【 表 4 】

表2 試験組成物の成分

組成物		m/m
蛋白質(d.b.)		76.0%
脂肪分		2.5%
ラクトース		12.0%
灰分		7.5%
水分		4.9%
超免疫グロブリンG (HPLC-蛋白質Gからの 決定値)		>15%
ガングリオシド		0.036%
カルシウム		2.15%
IGF-1	最小	500±50ng/g
スフィンゴミエリン	最小	0.0325%
ホスファチジルコリン	最小	0.0600%
ホスファチジル エタノールアミン	最小	0.0350%
ホスファチジルセリン	最小	0.0075%

10

20

30

## 【0085】

## 体外での結合試験

試験組成物中の初乳乳粉末、脱脂粉乳粉末、HIMの、カンジダ・アルビカンズ、ネズミチフス菌、リコバクター・ピロリ、大腸菌、クロストリジウム・ディフィシレ、肺炎桿菌等の様々なバクテリア又はイースト病原体に対する結合試験を行った。結果を図1～図8に示す。結論として、試験組成物は、これらの病原体と短時間で特殊な結合をなすことが判明した。

## 【0086】

## 体外での抗炎症特性

上皮細胞の単層、特に腎臓の細胞の漏れやすさの度合いを測定することで、密着結合を検定した。腸又は腎臓のような上皮の一般的な特性は、細胞が堅固な障壁を形成していることであるが、この障壁の機能が悪化すると、上皮が漏れやすくなることがある。このような状況は、炎症によって引き起こされる。

## 【0087】

検定では、試験組成物を使用して、又は使用しないで細胞を培養し、その後、これらを漏れやすくする化合物に変化させる。漏れやすさの上昇が観察され、変化に先んじるベースラインから変化することで活性が判別される。活性が低い一群ほど漏れやすさが小さく、従って、細胞が試料を一層保護するようになる。

40

50

## 【0088】

この検定で、H I Mの活性は、炎症用の様々なマウスにおける抗炎症特性を比較することで調査され、良好な相関関係があることが判明した。従って、密着結合検定は、乳試料における抗炎症活性によって良好な判断検定となる。

## 【0089】

試験組成物では、H I M、牛初乳、対照を比較した。各試料をリン酸塩緩衝生理食塩水で10重量%とし、カゼインを除去するため、遠心分離を100000gで1時間行った。乳清分級分を密着結合検定で試験した。M D C K細胞をトランスウェル ( T r a n s w e l l ) の合流 ( c o n f l u e n c e ) で成長させ、10%の乳清を48時間添加した。対照細胞には乳清を添加しなかった。細胞単層の層方向に沿う経上皮電気抵抗を、E G T Aによる変化前と変化後1時間にそれぞれ測定した。全試料につき同一のものを4個試験した。

10

## 【0090】

結果を表3に示す。

## 【0091】

## 【表5】

表3

試料	活性(単位)
牛の初乳	-5
試験組成物	-11
超免疫性乳	-13
対照	35

20

30

## 【0092】

対照と比較すると、各試料には、著しい保護活性がある。H I Mの活性は、初乳に比して著しく大きい。試験組成物は、超免疫性乳を僅かに24%しか含有していないのにも関わらず、統計的には、初乳に比して著しく優れ、H I Mよりもやや効果が小さいのみであった。試験組成物では、超免疫性乳の活性が、超免疫性乳単体の場合に比して向上することが明らかとなった。この向上は、著しいものである。

40

## 【0093】

結局、本発明に係る試験組成物は、広範囲の疾患に対して予測し得ない臨床的な有益さをもたらす特定の抗細菌性結合、及び/又は抗炎症活性を有する各成分の組み合わせである。疾患としては、感染関連の疾患、特に、胃腸、炎症、骨に関する病気が例示される。この有益さは、組み合わせによるものとしても予測し得なかったものである。

## 【0094】

さらに、組成物は、人間が日常的に摂取することが必要とされる平均量に十分なカルシウ

50

ムを含有する。その上、広範囲のビタミンとミネラルを含有し、しかも、蛋白質と炭水化物とを釣り合いの取れた量で含む。組成物は、それ単独で、又は、一般的な薬剤とともに使用され、疾患の予防や治療に有益である。

【 0 0 9 5 】

本発明に係る組成物の他の典型的な化学的調合分量を表 4 に示す。

【 0 0 9 6 】

【 表 6 】

表4

組成物		代表的数値	%m/m
蛋白質(d.b.)		77	%
脂肪分		2	%
ラクトース		13	%
灰分		7	%
水分		5	%
超免疫グロブリンG (HPLC-蛋白質Gからの 決定値)		17	
IGF-1	最小	500±50	ng/g
カルシウム		2.2	%
ガングリオシド		0.079	%
スフィンゴミエリン		0.28	%
ホスファチジルコリン		0.0600	%
ホスファチジル・ エタノールアミン	最小	0.035	%
ホスファチジルセリン	最小	0.0075	%

10

20

30

【 0 0 9 7 】

表 2 及び表 4 の組成物は、組成物の乳蛋白質を濃縮することによって得られた組成物である。当業者にとって、脱脂粉乳を使用してもよいことは容易に諒解し得るであろう。

40

【 0 0 9 8 】

#### 実施例 2

図 1 ~ 図 8 を参照し、試験組成物と対照（脱脂粉乳粉末）との比較と、試験組成物における代表的な 2 つの成分とを示す。図面は、様々な試料の様々な病原体に対する体外での結合の効果を示すものである。

【 0 0 9 9 】

図面から諒解されるように、試験組成物は、他の試料に比して著しく優れた効果を示す。試験組成物における初乳及び H I M の量は、各々の比較試料に存在する初乳及び H I M の量に比して著しく少ないので、これは驚くべきことである。

【 0 1 0 0 】

50



図 7 を参照すると、ガングリオシド試料は、カンジダ・アルビカンス病原体に対して、殆ど又は全く結合効果を示さない。このことは、本明細書中で既に述べたとおりである。

#### 【 0 1 0 1 】

##### 実施例 3

腹腔疾患及び I D B ( ショロン ( C h r o h n s ) 疾患と潰瘍性大腸炎 ) に関連し、胃腸病学クリニックにより、パイロット試験を行った。現状の治療で効果が見られない 2 0 名の患者に対して行った。試験期間は、6 ~ 8 週間とした。投薬量は、2 日に 1 度、2 0 g とした。4 5 % 以上が急激に回復した。3 4 % 以上が、従来の標準的な治療方法で再現 / 再発した後、治療的な効果が達成されたと臨床的に評価された。

#### 【 0 1 0 2 】

6 0 % の初乳、3 5 % の H I M 、3 % のガングリオシド含有成分、1 . 5 % の乳カルシウムを含有する本発明に係る組成物の摂取前後における症候の評価は、下記のとおりである。

#### 【 0 1 0 3 】

##### 【表 7】

前	後
<ul style="list-style-type: none"> <li>・食道及び下流の内臓のキャンピング(CAMPING)／痙攣</li> <li>・肌の病斑</li> <li>・激しい便秘と下痢</li> <li>・倦怠感</li> <li>・かなりの頻度の便通</li> <li>・痛み</li> <li>・不眠症又は睡眠障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・頻度が減少し、通常の一般的な排便</li> <li>・通常の睡眠パターン</li> <li>・鎮痛</li> <li>・気分の高揚</li> <li>・他の薬剤への依存が減少</li> </ul>

#### 【 0 1 0 4 】

本発明に係る組成物は、タブレットやカプセル、又は粉末の形態で供給され、液体とともに投与され得る。製品を予防又は治療のいずれに使用するかに依存し、また、症状の性質にも依存するが、効果的な投薬量は、1 日につきおよそ 1 g ~ 4 0 g である。胃腸の病気の場合には、好適な投与量は、1 日につき 1 0 ~ 3 0 g であり、1 日に 2 回、空腹時の投与を基本とする。組成物を胃潰瘍に使用する場合、粘液溶解薬とともに投与することが適切であり好ましい。組成物を投与することにより、一般的な抗潰瘍薬の量を低減又は不投与とすることができる。

#### 【 0 1 0 5 】

ここでの記述は、本発明に関して、特定の成分と量とを参照して説明した例であり、上記の例の均等物も本明細書に示されたものとする。

#### 【 0 1 0 6 】

本発明において、例を参照して説明した実施形態に対し、添付の特許請求の範囲における本発明の主旨を逸脱することのない範囲で種々の変更や改変を加え得ることは、容易に諒解し得るであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

【 0 1 0 7 】

【図 1】種々の組成物の、カンジダ・アルビカンスに対する体外結合の比較を示す。

【図 2】種々の組成物の、ネズミチフス菌に対する体外結合の比較を示す。

【図 3】種々の組成物の、肺炎桿菌に対する体外結合の比較を示す。

【図 4】種々の組成物の、クロストリジウム・ディフィシレに対する体外結合の比較を示す。

【図 5】種々の組成物の、O 1 5 7 大腸菌に対する体外結合の比較を示す。

【図 6】種々の組成物の、ヘリコバクター・ピロリに対する体外結合の比較を示す。

【図 7】種々の組成物の、カンジダ・アルビカンスに対する体外結合のさらなる比較を示す。

【図 8】種々の組成物の、ネズミチフス菌に対する体外結合のさらなる比較を示す。

【図 9】理論計算値に対する組成を示す。

【図 10】理論計算値に対する組成を示す。

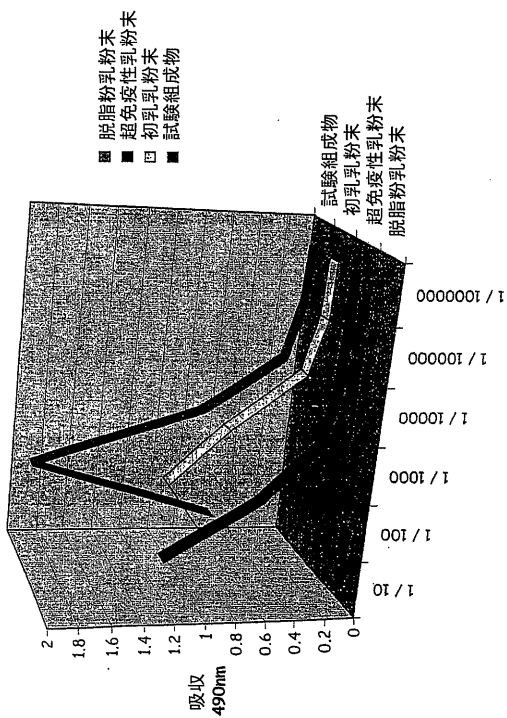
【図 11】理論計算値に対する組成を示す。

10

【 図 1 】

FIGURE 1

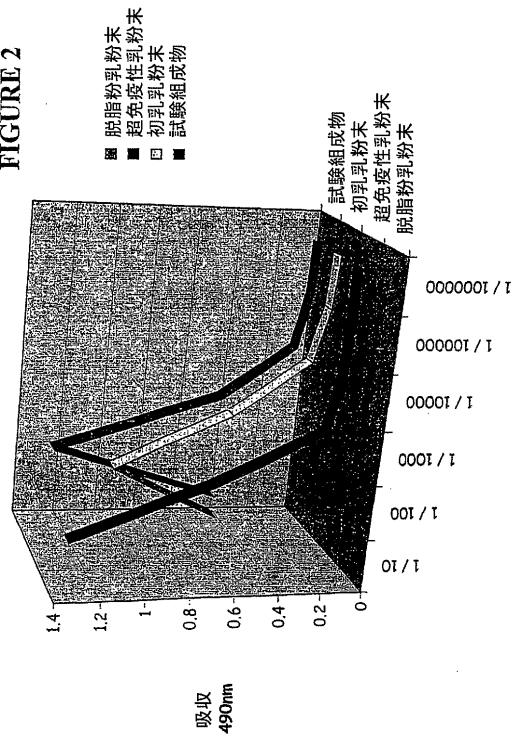
カンジダ・アルビカンス



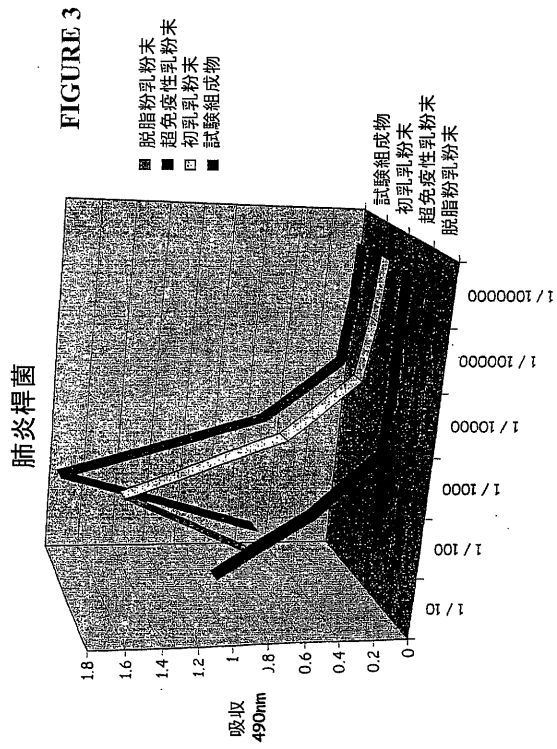
【 図 2 】

FIGURE 2

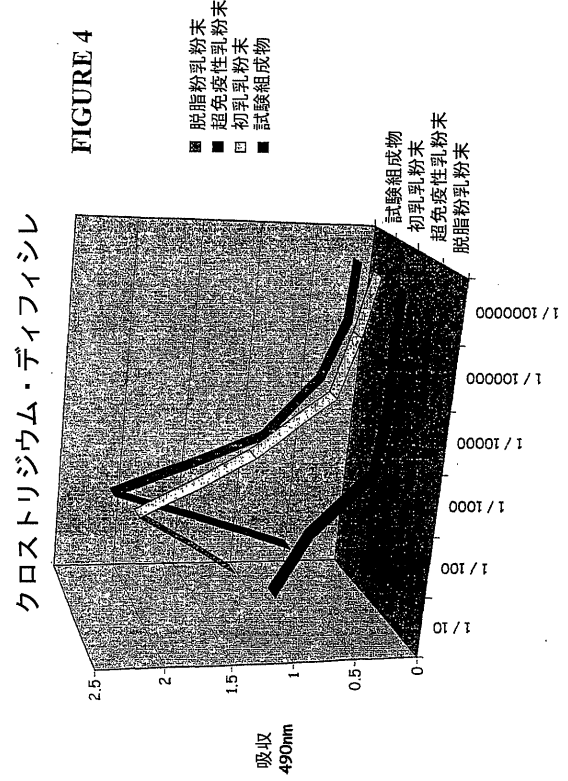
ネズミチフス菌



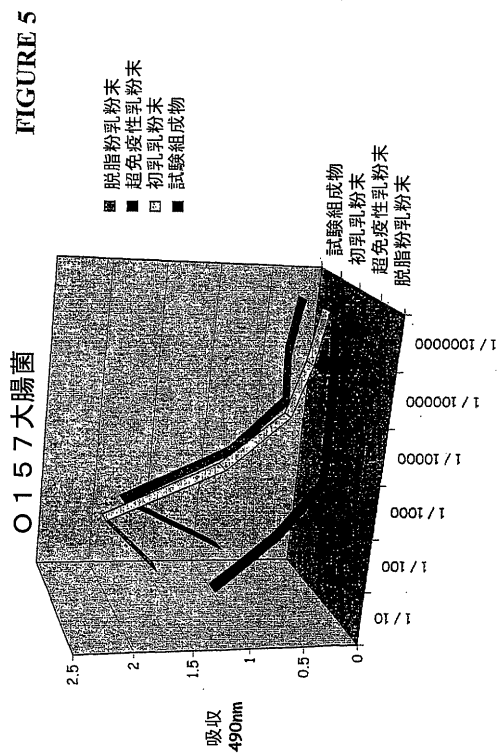
【 図 3 】



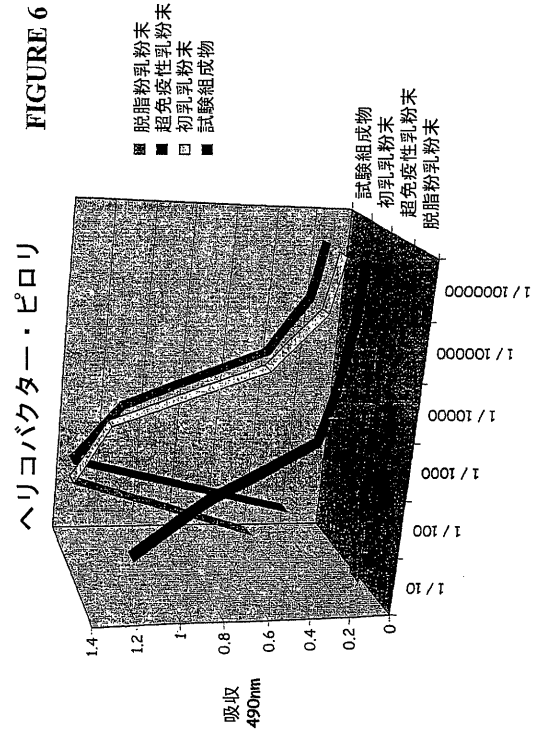
【 図 4 】



【 図 5 】



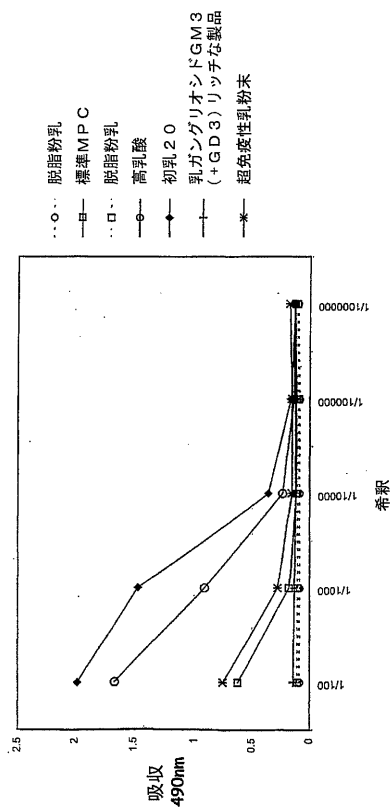
【 図 6 】



【圖 7】

FIGURE 7

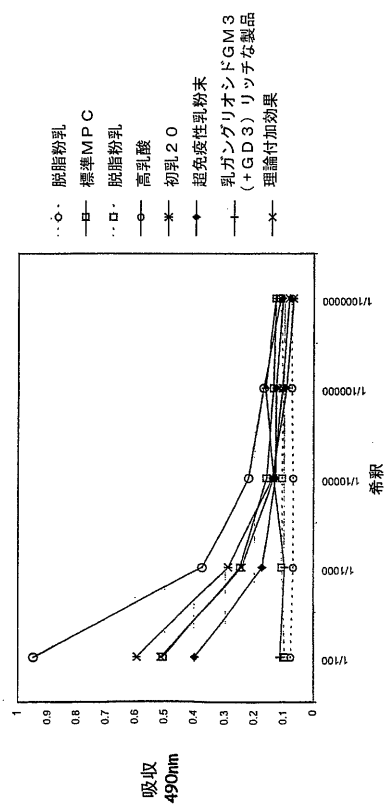
高乳酸中のカンジダ・アルビカンスに対する1 g Gのレベル



【 図 9 】

FIGURE 9

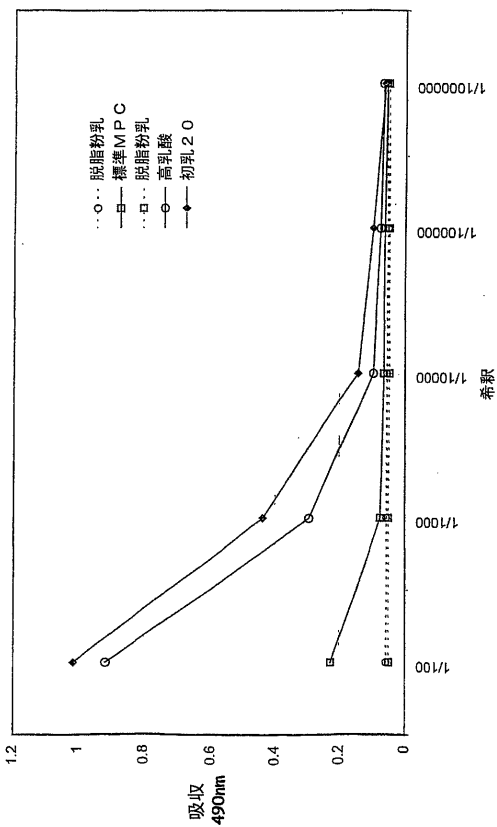
高乳酸中の細菌状フラギリスに対する I g G のレベル



【 図 8 】

FIGURE 8

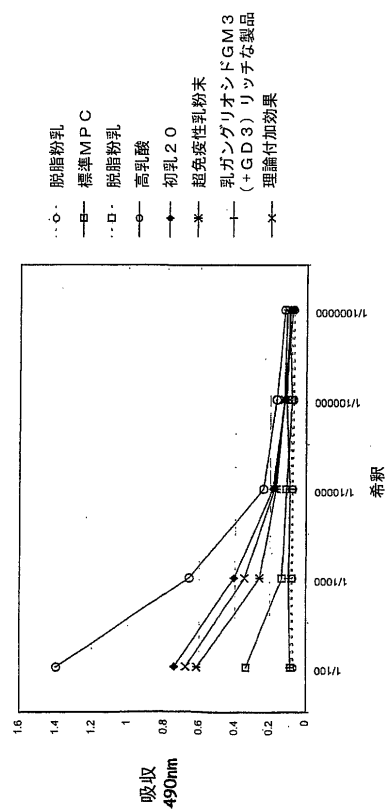
高乳酸中のネズミチフス菌に対する Ig G のレベル



【 図 1 0 】

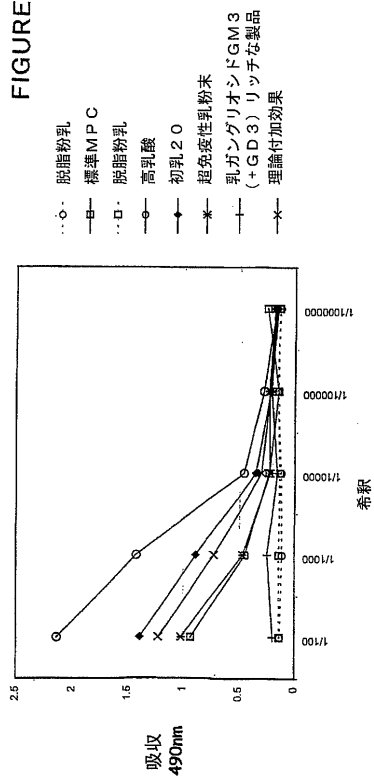
FIGURE 10

高乳酸中のエルシニア・エンテロコリチカに対する 1 g G のレベル



【図 11】

高乳糖中のクロストリジウム・ディフィシレに対する1gのレベル



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
23 May 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/40051 A1(51) International Patent Classification: A61K 45/06,  
39/395, A61P 29/00, 31/04, 1/00

(21) International Application Number: PCT/NZ01/00256

(22) International Filing Date:  
15 November 2001 (15.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

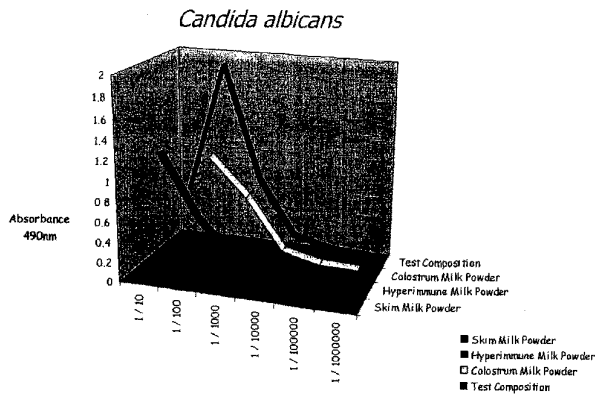
(30) Priority Data:  
508234 15 November 2000 (15.11.2000) NZ(71) Applicant (for all designated States except US):  
FONTERRA CO-OPERATIVE GROUP LIMITED  
[NZ/NZ]; 103 Leonard Isitt Drive, Auckland Airport,  
Auckland (NZ).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WILLIAMS,  
Charles, Edward [ZA/NZ]; 31 Bramley Drive, Flagstaff,Hamilton (NZ). HOBMAN, Peter, Graeme [NZ/NZ];  
59 Malcolm Street, Hamilton (NZ). YARROW, Simon,  
Stephen [NZ/NZ]; 17 Banbury Crescent, Hamilton (NZ).(74) Agents: HAWKINS, Michael, Howard et al.; Baldwin  
Shelston Waters, PO Box 852, Wellington 6001 (NZ).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT  
(utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE  
(utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE,  
EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

[Continued on next page]

(54) Title: COLOSTRUM-BASED COMPOSITION



(57) Abstract: A composition including colostrum or a colostrum-derived product and hyperimmune milk (HIM) or a hyperimmune milk-derived product, in amounts sufficient to provide a combined spectrum of pathogen-binding activity against a broad-spectrum of pathogenic organisms.

WO 02/40051 A1

---

**WO 02/40051 A1**

(BF, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

**Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

WO 02/40051

1

PCT/NZ01/00256

**COLOSTRUM-BASED COMPOSITION****Field of the Invention**

5        This invention relates to a colostrum-based composition having clinical application in the management of infection-associated disease, including gastrointestinal and joint diseases.

**Background**

10        Infection of the gastrointestinal tract is common, for example, with bacteria, viruses, yeast or parasitic pathogens which can evoke acute infection (e.g. gastroenteritis involving, for example, Salmonella, Shigella or acute viral infections) or chronic infections such as those  
15        involving *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile* and *Yersinia enterocolitica*. Generally, the host's own immune system can deal with the presence of such pathogens. However, in some circumstances such pathogens, for example *Yersinia enterocolitica* and *Helicobacter pylori*, can become established in the stomach and bowel  
20        flora and cause serious disease.

      In healthy animals infection with pathogenic micro-organisms is controlled through the immune system. Immunoglobulins play an integral role in the immune system. The most prevalent  
25        immunoglobulin in all species of animals is immunoglobulin G (IgG). Clinical trials have demonstrated that specific antibodies exist in bovine milk which are effective against both enteropathogenic and enterogenic organisms.

30        In all species of mammals immunoglobulins are passed from the mother to its young to provide passive immunity to a newborn animal. In humans and apes IgG and its complement of antibodies pass across the placental barrier to the foetus during the second two-thirds of gestation. This passage appears to be selective in that other



immunoglobulins are not transferred. In cattle, passive immunity is provided through the secretion of immunoglobulins, and in particular IgG, in colostrum produced by the cow in the first few days after birth of the calf, and the absorption of those immunoglobulins through the gastrointestinal tract of the calf. This absorption appears to be selective, in that there is a preferential passage of IgG through the gut wall, in comparison with other immunoglobulins.

Bovine milk antibodies have been shown to be an effective means of providing local protection within the gastrointestinal tract against disease caused by pathogenic micro-organisms. Trials have shown that specific antibodies in bovine milk are effective against enteropathogenic and enterotoxigenic *Escherichia coli*, *cryptosporidium*, rotavirus and *Shigella flexneri*.

Hyper Immune Milk (HIM) can be obtained from dairy cows that have been hyperimmunised by proprietary antigens to increase the concentration of specific antibodies (i.e titres) that are active against the chosen antigen. Such methods create unique milk products containing enhanced quantities of biologically functional antibodies and immune modulators. HIM is known to be beneficial for the prevention of certain diseases by fortifying the body's natural resistance to disease-causing antigens.

HIM is also recognised to contain components that appear to have anti-inflammatory activity and may have efficacy in the treatment of joint disease.

Gangliosides, particularly GM<sub>3</sub> and GD<sub>3</sub>, are a key component of the plasma membrane of all human cells, and are particularly abundant in the nervous system. They play an important role in cell to cell recognition, cell signalling and cell growth. Gangliosides are polar complex phospholipids and comprise a ceramide backbone coupled to

a sugar chain. The sugar chain contains an acidic sugar, N-acetyl-neuraminic acid (sialic acid).

5           Gangliosides are important components of human and bovine milk. At different times during lactation the proportion of different gangliosides in human breast milk varies. For example, GD<sub>3</sub> predominates initially, whilst GM<sub>3</sub> increases during lactation to become the main ganglioside after about one month. Gangliosides appear to have three major physiological functions; they block the effect of  
10 certain pathogens; they promote nerve cell growth and repair; and they may have a role in the regulation of cell growth and differentiation. Their ability to prevent the adherence of pathogens such as *E. coli*, rotavirus and *Helicobacter pylori* makes them of potential benefit in the prevention of enteric infections in the intestinal tract and as anti-ulcer  
15 agents. Idota *et al*, in Biosci, Biotech, Biochem. 59(1): 69-72 (1995) demonstrated that gangliosides GM<sub>3</sub> and GD<sub>3</sub> reduced the binding of *E. coli* to human intestinal cells.

20           The high concentration of gangliosides in the human brain and their effects on nerve cell growth make them of potential benefit in promoting learning and for recovery from stroke and Alzheimer's disease. Lower concentrations of gangliosides in the brain have been associated with irreversibly impaired learning behaviour in rats, for example. Further, the exogenous administration of gangliosides has  
25 been shown to provide partial protection against experimental allergic neuritis, and gangliosides accelerate nervous system repair *in vivo* in a cat model. In terms of cell growth/development, ganglioside GM<sub>3</sub> binds to epidermal growth factor (EGF) and inhibits EGF-dependent receptor tyrosine autophosphorylation and cell growth. Decreased  
30 levels of ganglioside expression were associated with increased EGF receptor autophosphorylation on tyrosine residues and increased EGF-stimulated cellular proliferation.

There is also evidence to suggest that O-acetylated GMs may enhance immunological activity of intact tumour cells. Gangliosides are potent pharmacological regulators of cell growth and differentiation. The direct addition of gangliosides to tissue culture medium causes growth inhibition by extending the length of the G1 phase of the cell cycle and blocks cellular proliferation in the presence of fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor.

Bovine colostrum is also known to be rich in other nutritionally important and biologically active components, such as growth factors (that have been shown in numerous scientific studies to assist with skin and microscopic tissue/muscle healing and repair), antimicrobial substances (e.g. lactoferrin), minerals and vitamins. Some of the major growth factors and other proteins in bovine colostrum are shown in Table 1 below.

**Table 1**

Growth Factors	
IGF-1	50 - 2000 ng/ml
IGF-2	200 - 600 ng/ml
TGF-beta 1	18 ng/g
TGF-beta 2	863 ng/ml
Immune/Antibacterial enzymes	
IgG1	52 - 87 g/L
IgG2	1.6 - 2.1 g/L
IgM	3.7 - 6.1 g/L
IgA	3.2 - 6.2 g/L
Lactoferrin	1.5 - 5 mg/ML
Lysozyme	0.14 - 0.7 mg/
Lactoperoxidase	11-45 mg/L

Hyper Immune Colostrum can be obtained from cows in a similar

manner to that used to produce HIM, as discussed previously.

Arthritis is a degenerative condition involving degeneration of the joints and connective tissue, marked by pain and swelling.

- 5    Synovial membranes (connective tissue) thicken and the joints swell and are red and tender.

- 10    There are numerous regulatory and growth factors present in colostrum which offer anti-inflammatory protection. This protection may be in part due to the elimination and/or neutralisation of microbial pathogens which are known to be associated with secondary diseases such as some forms of arthritis.

- 15    The traditional approach to the management of disorders of the gastrointestinal tract, inflammatory disease and bone disease relies on the use of pharmaceutical compositions, with their associated potential side effects.

- 20    It is an object of the present invention to provide a composition which reduces or overcomes at least some of the abovementioned problems or which will at least provide the public with a useful alternative. One particular object may be to produce a nutritional-based composition including a combination of components selected to have a functional profile of benefit in the management of infection-associated disease including gastrointestinal, inflammatory or bone disease.

- 25    Other objects of the present invention may become apparent from the following description which is given by way of example only.
- 30

#### Summary of the Invention

According to one aspect of the present invention there is

WO 02/40051

6

PCT/NZ01/00256

provided a composition including colostrum or a colostrum-derived product and hyperimmune milk or a hyperimmune milk-derived product, in amounts sufficient to provide a combined spectrum of pathogen-binding activity against a broad-spectrum of pathogenic organisms.

5

Preferably, the composition further includes a ganglioside, in an amount sufficient to provide anti-microbial binding activity.

Preferably, the composition further includes other milk lipids and/or milk carbohydrates or milk carbohydrate derivations.

10

In a further preferred form, the composition further includes calcium in an amount sufficient to provide the recommended daily requirement for bone health.

15

Preferably, the calcium is milk derived calcium.

Preferably, the composition includes by weight between about 50% and 95% colostrum, 5% and 50% HIM and 0% and 10% milk lipids (eg gangliosides) and other components, wherein the amount of HIM plus milk lipid/other compounds cannot exceed 50% of the total composition.

20

In one preferred form the composition includes substantially 50-93% colostrum or colostrum-derived product, 5-45% hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived product, 2-4% ganglioside-containing component and 0.1-1% calcium.

25

Preferably, the colostrum or colostrum derived product is present in an amount of 60% and the HIM or HIM derived product at 35%, ganglioside component 3% and calcium 1.5%

30

Preferably, the ganglioside-containing component includes

WO 02/40051

7

PCT/NZ01/00256

sufficient gangliosides to provide a dosage of 5-50 mg/day.

Preferably, the colostrum or colostrum-derived product is bovine colostrum powder.

5

Preferably, the colostrum powder is phospholipid coated.

Preferably, the colostrum is hyper immune colostrum.

10 Preferably, the hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived product is bovine hyperimmune milk protein powder or skim milk powder.

15 Preferably, the ganglioside-containing component is derived from bovine milk.

Preferably, the gangliosides include ganglioside GMs and GDs.

20 In another preferred form the composition includes substantially 65-70% colostrum milk protein powder, substantially 24-30% hyperimmune milk powder, substantially 2-4% ganglioside-containing component and substantially 0.5-1.5% milk calcium.

25 According to a further aspect of the present invention there is provided a composition derived from milk and/or colostrum, including colostrum or colostrum-derived product, hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived product and gangliosides, in proportions selected to provide a functionally balanced composition and enhanced anti-inflammatory activity.

30

Preferably the composition includes substantially 50-93% colostrum or colostrum-derived product, substantially 5-45% hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived product and

substantially 2-4% ganglioside-containing component.

Preferably, the composition further includes milk calcium.  
Preferably, in a proportion of substantially 1.5%.

5

Preferably, the ganglioside-containing component includes  
sufficient gangliosides to provide a dosage of 5-50 mg/day.

According to a further aspect of the present invention there is  
provided a method of treatment of an infection-associated disease or  
prophylaxis against an infection-associated disease, using a  
composition including colostrum or a colostrum-derived product and  
hyperimmune milk or a hyperimmune milk-derived product in amounts  
sufficient to provide a combined spectrum of pathogen-binding activity  
against a broad-spectrum of pathogenic organisms.

Preferably, the composition further includes gangliosides and  
calcium.

Preferably, the composition includes substantially 55-95%  
colostrum or colostrum-derived product, 5-45% hyperimmune milk or  
hyperimmune milk-derived product, 2-4% ganglioside-containing  
component and 0.1-1% calcium.

Preferably, the infection-associated disease is an *H. pylori* or  
*Clostridium difficile* associated disease.

Alternatively, the infection-associated disease is irritable bowel  
syndrome or disease, or an arthritic condition.

30

According to a further aspect of the present invention there is  
provided the use of a composition including colostrum or a colostrum-  
derived product and hyperimmune milk or a hyperimmune milk-derived

product, in the manufacture of a composition for the management of an infection-associated disease.

5 Preferably, the colostrum or colostrum-derived product and hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived product is included in amounts sufficient to provide a combined spectrum of pathogen-binding activity against a broad-spectrum of organisms.

10 Preferably, the composition further includes gangliosides and calcium.

Preferably, the infection-associated disease is an *H. pylori* associated disease, irritable bowel syndrome or an arthritic condition.

15 According to a further aspect of the present invention there is provided the use of a composition including colostrum or a colostrum-derived product and hyperimmune milk or a hyperimmune milk-derived product in the manufacture of a composition for use in the management of an inflammatory disease.

20 Preferably the colostrum or a colostrum-derived product and hyperimmune milk or a hyperimmune milk-derived product is included in proportion selected to provide a functionally balanced composition and enhanced anti-inflammatory activity.

25 Preferably, the composition further includes gangliosides and calcium.

Preferably, inflammatory disease is an arthritic condition.

30 According to a further aspect of the present invention there is provided a composition substantially as herein described and with reference to the accompanying examples.



Other aspects of the present invention may become apparent from the following description which is given by way of example only.

5 **Brief Description of the Figures**

**Figure 1:** Shows a comparison of the *in vitro* binding of various compositions to *Candida albicans*;

10 **Figure 2:** shows a comparison of the *in vitro* binding of various compositions to *Salmonella typhimurium*;

**Figure 3:** shows a comparison of the *in vitro* binding of various compositions to *Klebsiella pneumoniae*;

**Figure 4:** shows a comparison of the *in vitro* binding of various compositions to *Clostridium difficile*;

15 **Figure 5:** shows a comparison of the *in vitro* binding of various compositions to *Escherichia coli* 0157;

**Figure 6:** shows a comparison of the *in vitro* binding of various compositions to *Helicobacter pylori*.

20 **Figure 7:** shows a further comparison of the *in vitro* binding of various compositions to *Candida albicans*.

**Figure 8:** shows a further comparison of the *in vitro* binding of various compositions to *Salmonella typhimurium*.

25 **Figures 9-11:** show compositions against a theoretical calculation.

**Detailed Description of Invention**

30 The invention is generally directed to the provision of a composition that has application in the management of a variety of infection-associated diseases, including gastrointestinal and joint diseases. The management may be prophylactic or may be in

response to existing symptoms.

It has been found that by combining colostrum and HIM (or products derived from these) an effect on a broad range of infection causing bacteria is observed that exceeds the effect the individual components have when used alone. In some bacterial cases, the effect is greater than either individual component and in others, the effect is the same or similar when using significantly lower amounts of the colostrum/HIM components in the composition.

10

A particularly preferred additive to the composition is a ganglioside containing component. Gangliosides are milk lipids and the health benefits of such a component, particularly if GMs or GDs enhanced, have been discussed previously herein.

15

Other additions include calcium, particularly milk derived, and other milk lipids, phospholipids and milk carbohydrates and derivatives.

In a preferred form the composition should not include more than 50% by weight of HIM (plus other components if any) with the balance being made up of colostrum or colostrum-derived product. It is preferred that the amount of colostrum in the product is between 50% and 95% by weight, more preferably between 60% and 80% and most preferably between 60% and 75% by weight. The HIM should be present between 5% and 50%, more preferably between 10% and 45%, and most preferably between 15% and 40%. Of course, other combinations of ranges could also be used.

Colostrum was derived from healthy non-immunised pasture-fed cows, separated from the cream, pasteurised and spray dried to form a protein powder. The use of colostrum from hyperimmunised cows (ie hyper immune colostrum) is also an option. In a further preferred form the colostrum powder was coated with milk phospholipids, the beta-

30

lipid coating including, in particular: phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine and sphingomyelin.

Bovine colostrum has been demonstrated to show specific binding against many pathogens, including *Candida albicans*, *E.Coli* O157, *Helicobacter pylori*, *Propionibacterium acnes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mutans*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, and *Listeria monocytogenes*.

In addition, bovine colostrum is rich in vitamins, minerals, growth factors (eg IgG) and immune/antibacterial enzymes. Use of hyperimmune colostrum will maximise the content of biologically functional antibodies and immune modulators present in the colostrum.

Colostrum also contains numerous different components which offer anti-inflammatory properties, including lactoferrin, proline-rich polypeptide, lysozyme and growth factors (eg IgG), some of which also have anti-microbial activity. In addition, the bovine colostrum employed in the composition of the present invention has an immunomodulatory effect by blocking pro-inflammatory cytokines such as TNF-alpha and IL-6.

Immune milk was obtained from dairy cows hyperimmunised by proprietary antigens and methods that create unique milk products that contain enhanced quantities of biologically functional antibodies and immune modulators.

The immunoglobulins in HIM have been shown to specifically bind the following pathogens: *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Haemophilus typhimurium*, *Streptococcus mitis*, *Proteus*

*vulgaris*, *Shigella dysenteriae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Actinomyces* (fungus), *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus pyogenes* (types 1,3,5,8,12,14,18,22).

5        These pathogens are known to be contributory factors in many disease states or physiological disorders, including food poisoning, gastrointestinal ulcers, skin and lung infection, thrush, dental caries and gum disease, surgical infections, respiratory tract disease, bowel disease and haemorrhagic disease.

10

      The following list correlates typical pathogen and the diseases related to them. The composition according to the present invention can be used to treat and/or control such occurrences.

15    **Table 1**

Pathogen	Causes Disease
Candida Albicans	Candidiasis, thrush
E. coli O147H7	Food poisoning
Clostridium difficile	Digestive disease
Enterobacter aerogenes	Skin and lung infection. Species also found in large intestine
Yersinia enterocolitica	Digestive disease
Proteus vulgaris	Possible bowel disease
Shigella Flexneri	Possible digestive disease
Salmonella typhimurium	Food poisoning
Bacterioides thetaiomicrocin	Species found in large intestine
Bacterioides fragilis	Species found in large intestine

20        Gangliosides, particular GM<sub>3</sub> and GD<sub>3</sub>, as discussed above, have been shown to have a range of health benefits, relating to gut health, brain health and cell growth/development. It is possible that their anti-adherence/anti-microbial (e.g. with *E. coli* and *H. pylori* and various microbial toxins such as Shiga toxin) activity may further enhance or

supplement the clinical benefits of colostrum combined with HIM.

The ELISA graphs (see Figure 7 herein) show that the particular ganglioside product added to the present composition has no apparent  
5 binding effect on the selected micro-organisms on its own. Gangliosides have an antimicrobial effect but do not bind to the micro-organism. Rather the activity is understood to be an anti-adherence effect (see *Idota et al* above). Thus the action of the ganglioside component should not affect the micro-organism binding action of the  
10 HIM or colostrum. This suggests that the composition's effects occur without input from the ganglioside product, showing that the synergies in binding effect are created between the colostrum and HIM.

The following graphs (Figures 9-11) illustrate the binding effect  
15 that would be expected if the effect of combining the ingredients shown was purely additive. However, it can be seen in Figures 9-11 that in fact a greater binding effect has been achieved than would be expected, again supporting the synergistic aspect of the HIM and colostrum combination.

20 It is possible that the observed enhanced binding effect of the HIM and colostrum composition (as seen in the Figures) could be due to the effect of the ganglioside. Such an effect would be very unexpected and would, in itself, constitute a synergistic effect. To  
25 this extent the combination of HIM and colostrum (or derived products) together with a ganglioside constituting another aspect of the present invention.

To provide appropriate anti-microbial binding activity (and  
30 possible synergies) a concentration of gangliosides in a composition of the invention to achieve a daily dosage of 5 to 50 mg is preferred. The gangliosides are preferably present in an amount of between about 0.02% to 0.5% of the composition. The ganglioside containing component may therefore amount up to about 10% of the

composition, depending on the amount of ganglioside in the component. More preferably the range will be between 2% to 4% ..

5 A ganglioside product was prepared as a non-genetically modified product extracted directly from milk. The product (or ganglioside-containing component) contains concentrated gangliosides GM<sub>3</sub> and GD<sub>3</sub>.

10 The composition can also contain other lipids and carbohydrates. Examples of lipids are: sphingomyelin, phosphatidylserine, phosphatidylcholine. Examples of carbohydrates are: galacto oligosaccharides, sialyl lactose, sialated oligosaccharides. These examples are not intended to be limiting.

15 Calcium employed in the compositions of the invention was also milk-derived. The preferred content is between about 0.1% to 2% of the composition. More preferably between 0.1% to 1.5%.

20 The specific binding activity and complimentary action against gastrointestinal pathogens by colostrum and hyperimmune milk protein concentrates, further assisted by the sialic acid binding actions of gangliosides, means that compositions of the invention are targeted towards the treatment of acute and chronic gastrointestinal disease in particular. For example, gastric ulcers, duodenal ulcers, ulcerative  
25 colitis, Crohn's disease, chronic diverticulosis, irritable bowel disease, pseudomembranous colitis, antibiotic associated diarrhoea, travellers diarrhoea, juvenile diarrhoea, and cryptosporidiosis associated diarrhoea.

30 By combining colostrum and hyper-immune milk, in appropriate proportions, a product is produced which has a broad-spectrum of activity against pathogenic organisms, with both predictable and potentially unexpected clinical benefits. The bacterial action of the

individual components is expected but the level of the activity of the combination is unexpected and offers therapeutic and cost advantages.

- 5           Typical composition ranges for the major components of the composition will be:

Component	Minimum %	Maximum %
Colostrum	50	95
Hyperimmune Milk	5	50
Ganglioside/Other Components	0	10

- 10           The total amount of HIM plus other components should not exceed 50% of the composition. As will be readily apparent the ranges are indicative only.

- 15           As will be shown in the examples and trials completed, the effects of treatment using a composition according to the present invention are significant. While the main individual components of the composition (HIM and colostrum) have known beneficial effects, it is unexpected that the combination would have the efficacy shown herein. To this extent it is hypothesised that there may be a synergistic interaction occurring between the HIM and colostrum components of the composition either directly or indirectly.
- 20

#### Example 1

- 25           A test composition was prepared including 70% colostrum milk protein powder, 24% hyperimmune milk powder, 4% ganglioside-containing component, whey powder, lactose and 1.5% milk calcium. Further details of the chemical makeup of the resultant composition are shown in Table 2.

**Table 2: Composition of Trial Composition**

COMPOSITION		m/m
Protein (d.b.)		76.0%
Fat		2.5%
Lactose		12.0%
Ash		7.5%
Moisture		4.9%
Immunoglobulin G (determined by HPLC-Protein G)		> 15%
Gangliosides		0.036%
Calcium		2.15%
IGF-1	Min	500±50 ng/g
Sphingomyelin	Min	0.0325%
Phosphatidyl choline	Min	0.0600%
Phosphatidyl ethanolamine	Min	0.0350%
Phosphatidyl serine	Min	0.0075%

**In vitro Binding Studies**

5

Binding studies were performed to compare the binding of the test composition, colostrum milk powder, skim milk powder and HIM with various bacterial and yeast pathogens including *Candida albicans*, *Salmonella typhimurium*, *Helicobacter pylori*, *E.Coli* spp *Clostridium difficile* and *Klebsiella pneumonia*. The results are shown in Figures 1-8. In summary, the test composition demonstrated a very high rate of specific binding with these species.

10

**In Vitro Anti-Inflammatory Properties**

15

The Tight Junction assay measures the degree of leakiness of a monolayer of epithelial cells, particularly kidney cells. A normal characteristic of epithelium, like the intestine or kidney, is that the cells form a tight barrier, but this barrier function is sometimes



compromised making the epithelium leaky. Such is the situation occurring during inflammation.

5 In the assay, cells are incubated with or without a test sample and are then challenged with a compound to make them leaky. Any increase in leakiness is measured and activity reported as change from the baseline prior to challenge. The lower the activity unit the less leaky the cells become and hence the more protective the sample.

10 The activity of HIM in this assay has been compared with its anti-inflammatory properties in various mouse models of inflammation, and a good correlation found. Thus, the Tight Junction assay provides a good screening assay for anti-inflammatory activity in milk samples.

15 The test composition was compared in this assay with HIM, bovine colostrum and a control. Each of the samples were made to 10% (w/v) with phosphate buffered saline and then centrifuged at 100,000g for one hour to remove caseins. The whey fraction was tested in the Tight Junction assay. MDCK cells were grown to  
20 confluence on Transwell and the whey was added at 10% for 48 hours. Control cells had no whey added. Transepithelial electrical resistance across the cell monolayer was measured before and one hour after challenge with EGTA. All samples were tested in quadruplicate.

25

The results are shown in Table 3.

**Table 3**

Sample	Activity (units)
Bovine colostrum	-5
Test composition	-11
Hyperimmune milk	-13
Control	35

In comparison with the control, each of the samples had  
5 significant protective activity. The activity of HIM was significantly  
greater than that of bovine colostrum. The test composition was  
statistically significantly superior to the bovine colostrum, and only a  
little less effective than the HIM, notwithstanding that the test  
composition included only 24% hyperimmune milk. It seems clear that  
10 the test composition has increased the protective activity of the  
hyperimmune milk on a per unit basis. This increase is considered  
significant.

In summary, the test composition of the invention includes a  
15 combination of ingredients each of which has particular anti-microbial  
binding and/or anti-inflammatory activity which may combine to  
produce particular and unexpected clinical benefits in a broad range of  
diseases, including infection-associated diseases, and particularly  
gastrointestinal, inflammatory and bone related disorders. Such  
20 benefits are an unexpected result of the combination used.

Furthermore, the composition may include sufficient calcium for  
the average required daily human intake; and includes a broad range of  
vitamins and minerals, and has a balanced protein/carbohydrate mix.  
25 The composition may be of benefit for the prophylaxis or treatment of  
disease, alone or in combination with conventional pharmaceuticals.

Another typical chemical makeup of the composition according

to the invention is as shown in Table 4.

**Table 4**

Composition		Typical	% m/m
Protein (d.b.)		77	%
Fat		2	%
Lactose		13	%
Ash		7	%
Moisture		5	%
Immunoglobulin G (determined by HPLC-Protein G)		17	
IGF-1	min	500 ± 50	ng/g
Calcium		2.2	%
Gangliosides		0.079	%
Sphingomyelin		0.28	%
Phosphatidyl choline		0.0600	%
Phosphatidyl ethanolamine	min	0.0350	%
Phosphatidyl serine	min	0.0075	%

5

The compositions of Tables 2 and 4 show a composition produced using milk protein concentrate versions of the composition. As will be readily apparent to the skilled person, skim milk versions can also be used.

10

**Example 2**

With reference to Figures 1-8, a comparison of the test composition with a control (skim milk powder) and the two major components of the test composition, are shown. The Figures show the effects of the various samples in *in vitro* binding of a variety of pathogens.

15

As can be seen, the test composition shows significant benefits

in comparison to the other samples. This is surprising because the test composition contains significantly less colostrum and HIM than is present in the respective comparative samples.

- 5           With reference to Figure 7 it can be seen that a ganglioside sample has little or no binding effect on the pathogen *Candida albicans*. This has been discussed previously herein.

### Example 3

- 10           A pilot study was conducted by a gastroenterology clinic concentrating on Coeliac disease and IDB (Crohn's disease and ulcerative colitis). It involved 20 patients who were not responding to current therapies. The time period of study was 6-8 weeks. Dosage  
15           was 20 g twice daily. More than 45% were dramatically improved. More than 34% were clinically assessed as achieving therapeutic cure after recurrence/relapse with previous standard therapy.

- 20           Assessment of symptoms before and after consuming a composition according to the invention containing 60% colostrum, 35% HIM, 3% ganglioside containing component, and 1.5% milk calcium:

Before	After
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oesophageal and lower bowel cramping/spasms</li> <li>▪ Skin lesions</li> <li>▪ Severe constipation or diarrhoea</li> <li>▪ Fatigue</li> <li>▪ High frequency of bowel movement</li> <li>▪ Pain</li> <li>▪ Insomnia or lack of sleep</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Regular and normal stools with decreased frequency</li> <li>▪ Normal sleep pattern</li> <li>▪ Lack of pain</li> <li>▪ Higher energy/mood improvement</li> <li>▪ Decreased reliance on other medication</li> </ul>

The composition of the present invention may be formulated in a tablet or capsule, or may be supplied in powder form for administration as a beverage. Depending on whether the product is to be used for prophylaxis or as treatment, and depending on the nature of the specific indication, it is envisaged that the effective dosage range may be from about 1g to 40g per day. In the management of gastrointestinal disorders, a preferred dosage regimen may preferably be in the range 10-30g per day, with administration on a twice daily basis, on an empty stomach. Where the composition is used for stomach ulcers it is anticipated that it should preferably be administered in combination with a mucolytic agent. Use of the composition may enable a reduction in dosage or elimination of a conventional anti-ulcer medication.

15

Where in the foregoing description reference has been made to specific components or integers of the invention having known equivalents then such equivalents are herein incorporated as if individually set forth.

20

Although this invention has been described by way of example and with reference to possible embodiments thereof it is to be understood that modifications or improvements may be made thereto without departing from the scope or spirit of the invention as defined in the appended claims.

25

CLAIMS

1. A composition including colostrum or a colostrum-derived  
5 product and hyperimmune milk (HIM) or a hyperimmune milk-  
derived product, in amounts sufficient to provide a combined  
spectrum of pathogen-binding activity against a broad-spectrum  
of pathogenic organisms.
- 10 2. The composition according to claim 1 further including a  
ganglioside component in an amount sufficient to provide  
anti-microbial binding activity.
3. The composition according to claim 1 or claim 2 further  
15 including other milk lipids, phospholipids and/or milk  
carbohydrates or carbohydrate derivatives.
4. The composition according to any one of claims 1 to 3 further  
including calcium in an amount sufficient to provide the  
20 recommended daily requirement for bone health.
5. The composition according to claim 4 wherein the calcium is  
milk derived calcium.
- 25 6. The composition according to any one of preceding claims  
wherein the composition includes, by weight, between about  
50% and 95% colostrum or colostrum derived product;  
between about 5% and 50% HIM or HIM derived product; and  
between 0% and 10% of gangliosides and other components;  
30 wherein the amount of HIM or HIM derived product and  
gangliosides and other products, does not exceed 50% of the  
total composition.

WO 02/40051

24

PCT/NZ01/00256

7. The composition according to any one of claims 4 to 6 wherein  
the composition includes substantially 50-93% colostrum or  
colostrum-derived product, 5-45% hyperimmune milk or  
hyperimmune milk-derived product, 2-4% ganglioside-containing  
5 component and 0.1-1% calcium.
8. The composition according to any one of claims 3 to 7 wherein  
the ganglioside-containing component includes sufficient  
gangliosides to provide a dosage of 5-50 mg/day.
- 10 9. The composition according to any one of the preceding claims  
wherein the colostrum is hyperimmune colostrum.
10. The composition according to any one of the preceding claims  
15 wherein the colostrum or colostrum-derived product is bovine  
colostrum powder.
11. The composition according to any one of the preceding claims  
wherein the colostrum powder is phospholipid coated.
- 20 12. The composition according to any one of the preceding claims  
wherein the hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived  
product is bovine hyperimmune milk protein powder or skim  
milk powder.
- 25 13. The composition according to any one of the preceding claims  
wherein the phospholipid or the ganglioside-containing  
component is derived from bovine milk.
- 30 14. The composition according to any one of claims 3 to 13  
wherein the gangliosides include ganglioside GM<sub>2</sub> and GD<sub>2</sub>.
15. The composition according to any one of claims 1 to 6 and 8 to

- 15 (when not dependent on claim 7) wherein the composition includes substantially 65-70% colostrum milk protein powder, substantially 24-30% hyperimmune milk powder, substantially 2-4% ganglioside-containing component and substantially 0.5-1.5% milk calcium.
- 5
16. A composition derived from milk and/or colostrum, including colostrum or colostrum-derived product, hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived product and a ganglioside-containing component, in proportions selected to provide a functionally balanced composition and enhanced anti-inflammatory activity.
- 10
17. The composition according to claim 16 wherein the composition includes substantially 50-93% colostrum or colostrum-derived product, substantially 5-45% hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived product and substantially 2-4% ganglioside-containing component.
- 15
18. The composition according to claim 16 or claim 17 further including milk calcium, preferably in a proportion of substantially 1.5%.
- 20
19. The composition according to any one of claims 16 to 18 wherein the ganglioside-containing component may include sufficient gangliosides to provide a dosage of 5-50 mg/day.
- 25
20. A method of treatment of an infection-associated disease or of prophylaxis against an infection-associated disease, using a composition including colostrum or a colostrum-derived product and hyperimmune milk or a hyperimmune milk-derived product in amounts sufficient to provide a combined spectrum of pathogen-binding activity against a broad-spectrum of pathogenic organisms.
- 30



21. The method according to claim 20 wherein the composition further includes gangliosides and calcium.
- 5 22. The method according to claim 20 or claim 21 wherein the composition includes substantially 55-95% colostrum or colostrum-derived product, 5-45% hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived product, 2-4% ganglioside-containing component and 0.1-1% calcium.
- 10 23. The method according to any one of claims 20 to claim 22 wherein the infection-associated disease is a *H. pylori* associated disease.
- 15 24. The method according to any one of claims 20 to claim 22 wherein the infection-associated disease is irritable bowel syndrome or disease, or an arthritic condition.
- 20 25. The use of a composition including colostrum or a colostrum-derived product and hyperimmune milk or a hyperimmune milk-derived product, in the manufacture of a composition for the management of an infection-associated disease.
- 25 26. The use according to claim 25 wherein the colostrum or colostrum-derived product and hyperimmune milk or hyperimmune milk-derived product are included in amounts sufficient to provide a combined spectrum of pathogen-binding activity against a broad-spectrum of organisms.
- 30 27. The use according to claim 25 or 26 wherein the composition further includes gangliosides and calcium.

WO 02/40051

27

PCT/NZ01/00256

28. The use according to any one of claims 25 to claim 27 wherein the infection-associated disease is an *H. pylori* associated disease, irritable bowel syndrome or an arthritic condition.
- 5 29. The use according to any one of claims 25 to claim 27 wherein the infection-associated disease is a *Clostridium difficile* associated disease.
30. The use according to claim 29 wherein the infection associated  
10 disease is irritable bowel syndrome.
31. The use of a composition including colostrum or a colostrum-derived product and hyperimmune milk or a hyperimmune milk-derived product in the manufacture of a composition for use in  
15 the management of an inflammatory disease.
32. The use according to claim 31 wherein the colostrum or a colostrum-derived product and hyperimmune milk or a hyperimmune milk-derived product are included in proportion  
20 selected to provide a functionally balanced composition and enhanced anti-inflammatory activity.
33. The use according to claim 31 or claim 32 wherein the  
25 composition further includes gangliosides and calcium.
34. The use according to any one of claims 31 to 33 wherein the inflammatory disease is an arthritic condition.
35. The use according to anyone of claims 25 to 34 wherein the  
30 colostrum is hyperimmune colostrum.

WO 02/40051

28

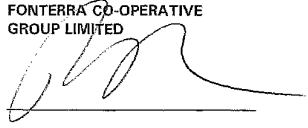
PCT/NZ01/00256

36. A composition containing colostrum and hyperimmune milk substantially as herein described and with reference to the accompanying examples and Figures.

5

10

FONTERRA CO-OPERATIVE  
GROUP LIMITED



15

TJ:503263/142

CSPEC02695

WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

1/11

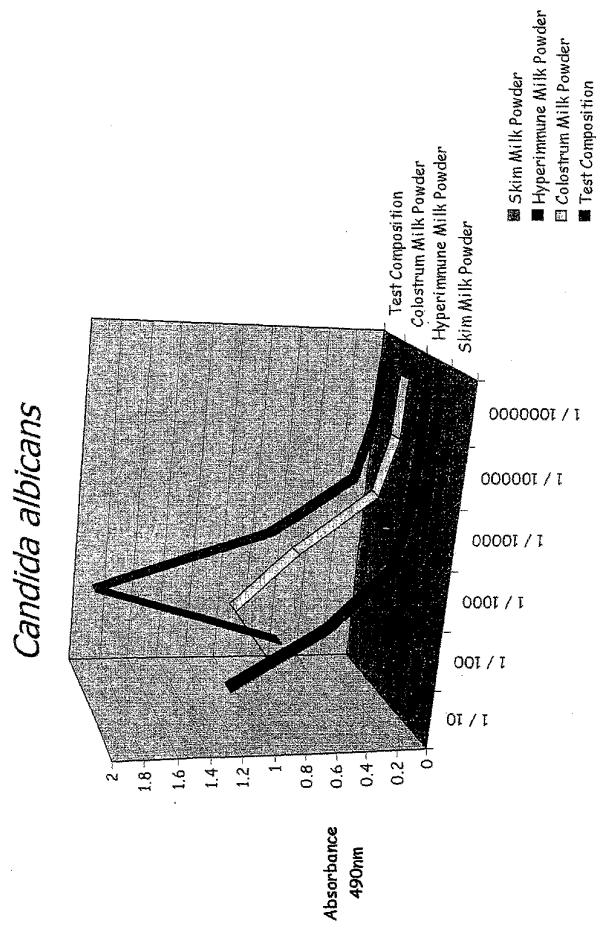


FIGURE 1

WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

2/11

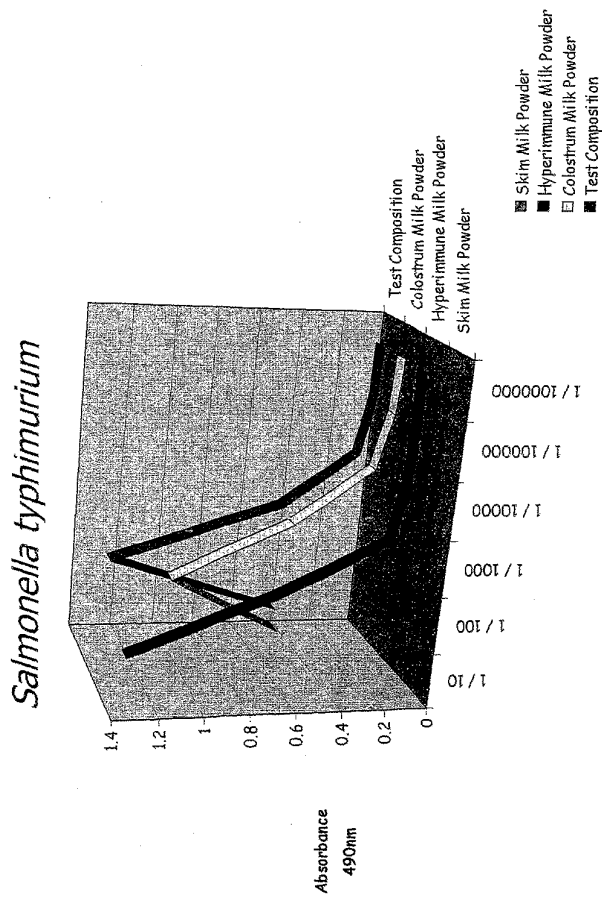


FIGURE 2

WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

3/11

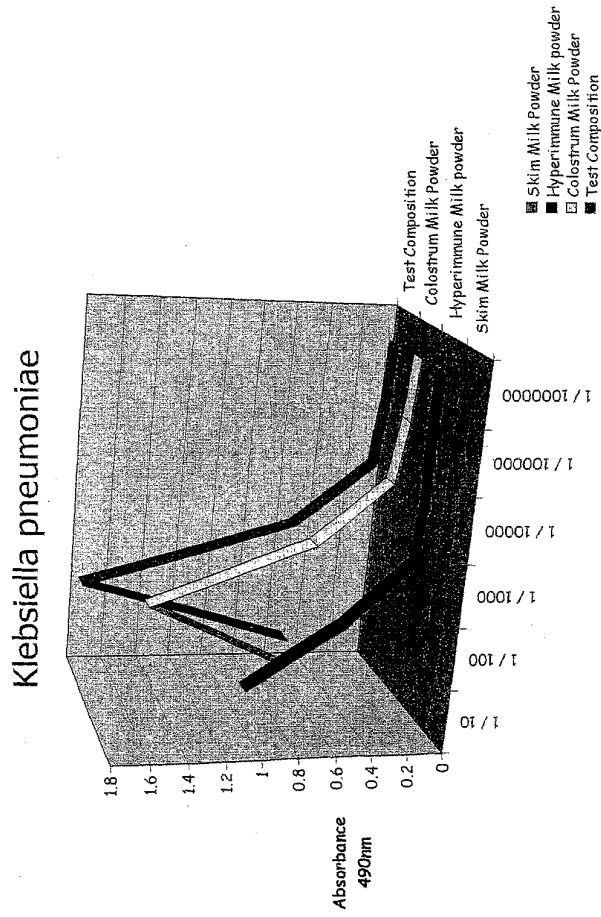


FIGURE 3

WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

4/11

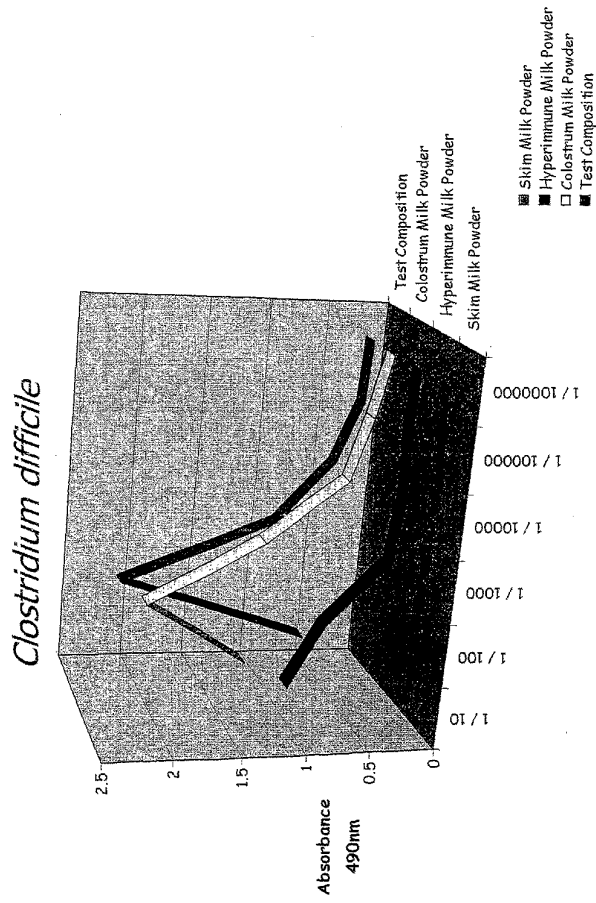


FIGURE 4

WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

5/11

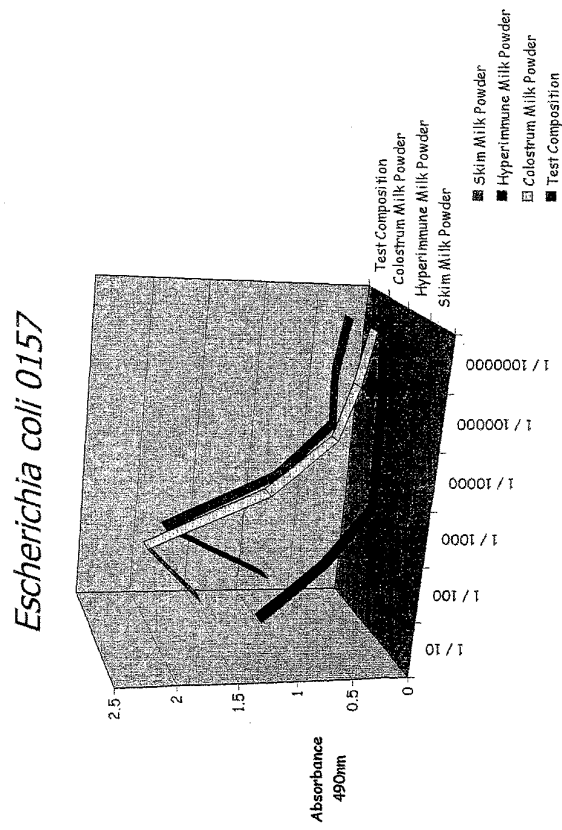


FIGURE 5



WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

6/11

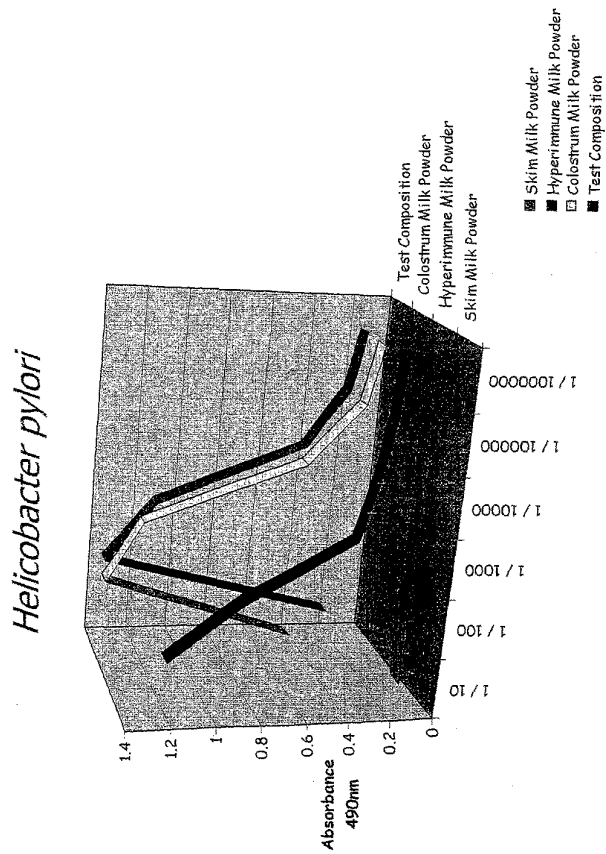


FIGURE 6

WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

7/11

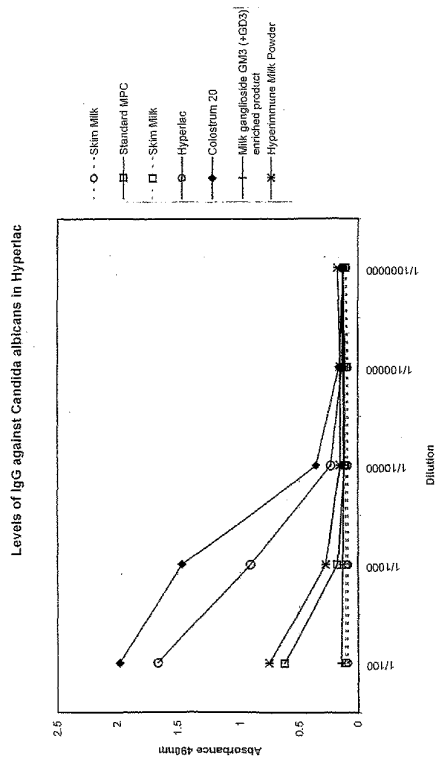


FIGURE 7

WO 02/40051

8/11

PCT/NZ01/00256

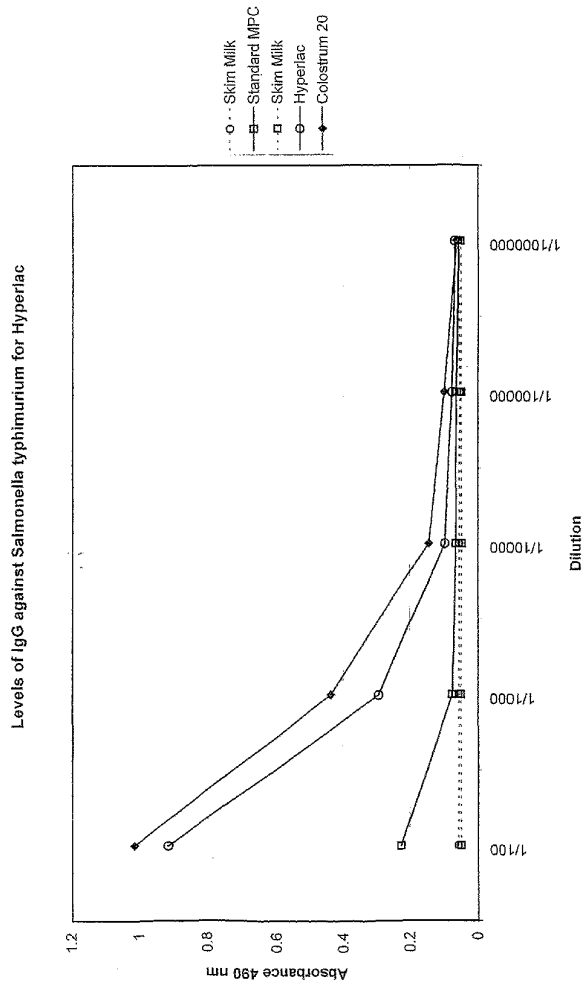


FIGURE 8

WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

9/11

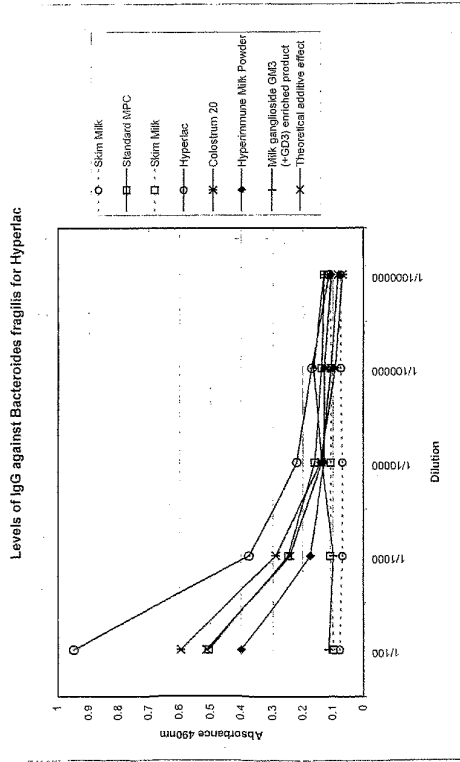


FIGURE 9

WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

10/11

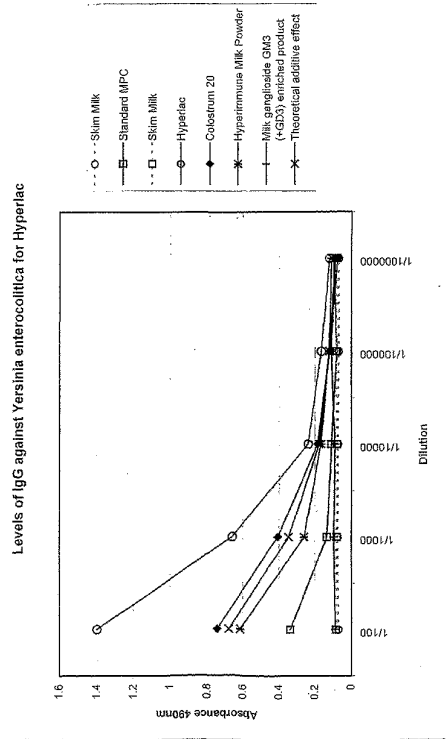


FIGURE 10

WO 02/40051

PCT/NZ01/00256

11/11

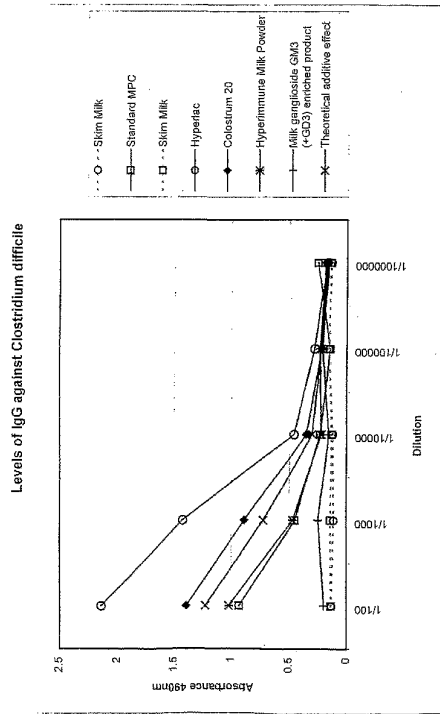


FIGURE 11

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/NZ01/00256</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl. <sup>7</sup> : A61K 45/06, A61K 39/395, A61P 29/00, A61P 31/04, A61P 1/00,		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Electronic database below		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPAT, CAPLUS: colostrum, peptide+, modified, antigen+, hyperimmun+, milk.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 200145735 A (MERIAL) 28 June 2001 Claims 28-41	1-36
X	Korhonen, H. et al. "Bovine Milk Antibodies for Health", Br. J. Nutr. (November 2000) 84 (suppl. 1) S135-S146 Whole article	1-36
A	CA 2089630 A (BIOTECNIA S.A.) 6 May 1994	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>25 January 2002</b>		Date of mailing of the international search report <b>11 MAR 2002</b>
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer  <b>G.J. McNEICE</b> Telephone No.: (02) 6283 2055

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family membersInternational application No.  
**PCT/NZ01/00256**

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member	
WO	200145735	AU	200131656
CA	2089630	US	972437/92
END OF ANNEX			



## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ホブマン、ピーター、グラエム  
オーストラリア、ヴィック 3 0 5 2、メルボルン、パークビル、パーク ドライブ 3 6

(72) 発明者 ヤロー、サイモン、ステファン  
ニュージーランド、ハミルトン、ハミルトン イースト、フォックス ストリート 6 6

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA06 HA04 MA01 MA02 MA03 MA04 MA07 NA14  
ZA68 ZA96 ZB11 ZB35  
4C087 AA01 AA02 BB39 CA03 CA07 MA02 NA14 ZA68 ZA96 ZB11  
ZB35