

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. Oktober 2012 (11.10.2012)



W I P O I P C T



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2012/136522 AI**

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**  
C07K 16/02 (2006.01) C07K 16/12 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2012/055456
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**  
28. März 2012 (28.03.2012)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**  
10 201 1 006 781.7 5. April 2011 (05.04.2011) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** MAT-MALTA ADVANCED TECHNOLOGIES LIMITED [MT/MT]; The Mayfair Complex, St. George's Bay, STJ 33 11 St. Julians (MT).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** WESJOHANN, Jan [DE/DE]; Hogenbögen 42, 49429 Visbek (DE).
- (74) **Anwälte:** DORFF, Gernot et al; c/o Eisenführ, Speiser & Partner, Postfach 10 60 78, 28060 Bremen (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

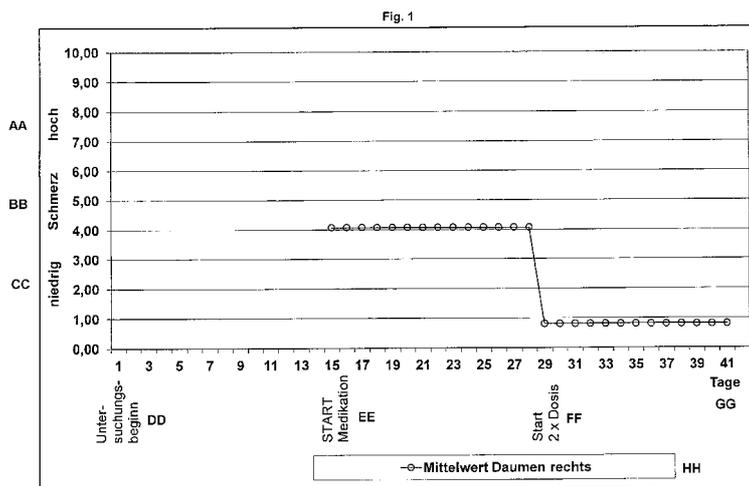
(84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz V)

(54) **Title:** ANTIBODY PRODUCT COMPRISING N SPECIFIC ANTIBODIES

(54) **Bezeichnung :** ANTIKÖRPERPRODUKT, UMFASSEND N SPEZIFISCHE ANTIKÖRPER



AA high  
BB pain  
CC low  
DD commencement of experiment  
EE commencement of medication  
FF commencement of 2 x dosage  
GG days  
HH average right-hand thumb

(57) **Abstract:** Antibody product comprising n specific antibodies, characterized in that a) the n specific antibodies each have an antibody content of at least 6/n% by weight based on the total antibody content of the antibody product and b) 2, 3 or more of the n-specific antibodies are directed against lipopolysaccharide-expressing microorganisms and c) the total content of the n specific antibodies is  $\geq 7\%$  by weight based on the total antibody content of the antibody product.

(57) **Zusammenfassung:** Antikörperprodukt, umfassend n spezifische Antikörper, dadurch gekennzeichnet, dass a) die n spezifischen Antikörper jeweils einen Antikörper-Anteil von mindestens 6/n Gew.-% bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes besitzen, und b) 2, 3 oder mehr von den n spezifischen Antikörpern gegen Lipopolysaccharidexprimierende

Mikroorganismen gerichtet sind, und c) der Gesamtanteil der n spezifischen Antikörper  $\geq 7$  Gew.-% bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes beträgt.

WO 2012/136522 A1

---

Antikörperprodukt, umfassend n spezifische Antikörper

---

#### Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte Antikörperprodukte, umfassend n spezifische Antikörper.

Heutzutage werden Krankheiten des menschlichen Körpers mit einer Fülle von therapeutischen Mitteln behandelt. Ebenso wird eine große Zahl von Mitteln für die Prophylaxe von Krankheiten eingesetzt. Trotz dieser Vielzahl an Behandlungsoptionen besteht ein permanenter Bedarf an neuen Therapie- und Prophylaxemitteln, der Entwicklung neuer Therapieverfahren sowie der Verbesserung und Weiterentwicklung bekannter Therapieverfahren.

10 Bei bestimmten Erkrankungen (z.B. bei chronischen Schmerzsyndromen) ist aus dem Stand der Technik bisher bekannt, dass bei der Behandlung Antikörper gegen Endotoxine eingesetzt werden können. Endotoxine sind Zerfallsprodukte von Bakterien, die im Menschen zahlreiche physiologische Reaktionen auslösen können.

Aus dem Stand der Technik ist bisher ebenso bekannt, dass Antikörper gegen Endotoxine auch im natürlichen Antikörperspektrum von bovinem Kolostrum enthalten sind.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird als bovines Kolostrum Erstmilch für Säugtiere, die von der weiblichen Milchdrüse produziert wird, um das Neugeborene in den ersten Tagen optimal zu ernähren, bezeichnet. Es wird auch als Vormilch, Kolostralmilch oder Biestmilch (bei Kühen) bezeichnet und besteht aus Proteinen, Enzymen, Vitaminen, Mineralien, Wachstumsfaktoren, Aminosäuren und Antikörpern.

Nach langjähriger klinischer Erfahrung mit bovinem Kolostrum bei chronischen Schmerzsyndromen wurden jedoch wesentliche Defizite bei der Anwendung der verfügbaren Präparate beobachtet: Der Anteil der Patienten mit exzellenter Wirkung unter ökonomisch und biologisch vertretbaren Tagesdosierungen der Präparate war gering. Der Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen durch z. B. Milch- bzw. Lactose-Unverträglichkeit hoch.

Eine Anreicherung der Anti-Endotoxin-Antikörper im bovinen Kolostrum durch Impfmaßnahmen der trächtigen Kühe wurde aus ökonomischen Gründen nicht realisiert.

Weiterhin existiert im Stand der Technik ein Immunglobulinpräparat gegen den Erreger *Pseudomonas aeruginosa* zur oralen Behandlung und Prophylaxe typischer bronchopulmonaler Infektionen bei Kindern mit Zystischer Fibrose (Mukoviszidose). Es wird auf der Basis von IgY hergestellt, wobei die Hennen gegen *Pseudomonas* geimpft sind (E. Nilsson et al., *Pediatr Pulmonol.*, 2008, Aug 4; E. Nilsson et al., *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 2007, Sep 1, 856(1-2):75-80, Epub 2007 Jun 2; H. Kollberg et al., *Pediatr Pulmonol.*, 2003, Jun, 35(6):433-40).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, Therapie- und Prophylaxemittel zur Verfügung zu stellen, die eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber den bislang bekannten Präparaten besitzen und die vorzugsweise nicht zu Nebenwirkungen durch Milch- bzw. Lactose-Unverträglichkeit führen.

Eine weitere (Teil-) Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Verfahren zu Herstellung der erfindungsgemäßen Therapie- und Prophylaxemittel zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegenden Aufgabenstellungen werden gelöst durch die Gegenstände der unabhängigen Ansprüche bzw. des Verfahrensanspruchs.

Zusammenfassung der Erfindung

Demnach betrifft eine erste Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ein Antikörperprodukt, umfassend n spezifische Antikörper

wobei

- 5           a) die n spezifischen Antikörper jeweils einen Antikörper-Anteil von mindestens 6/n Gew.-% bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes besitzen und
- b) 2, 3 oder mehr von den n spezifischen Antikörpern gegen Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganismen gerichtet sind und
- 10           c) der Gesamtanteil der n spezifischen Antikörper  $\geq 7$  Gew.-% bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes beträgt.

Eine weitere Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung eines Antikörperproduktes gemäß der vorliegenden Erfindung umfassend die Schritte:

- 15           a) Immunisieren von n Gruppen von Tieren mit jeweils nur einer Mikroorganismusspezies und/oder einem Teil der jeweils nur einem Mikroorganismusspezies, wobei bei jeder n Gruppen eine andere Mikroorganismusspezies und/oder ein Teil der anderen Mikroorganismusspezies eingesetzt wird und wobei wenigstens 2 der Mikroorganismusspezies und/oder Teile der Mikroorganismusspezies Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganismusspezies
- 20           sind oder aus diesen stammen.
- b) Gewinnen einer Antikörper-enthaltenden Fraktion aus jeder der n Gruppen,
- c) Mischen der Antikörper-enthaltenden Fraktionen,
- d) gegebenenfalls Aufkonzentrieren des Antikörper-Anteils in den Antikörper-enthaltenden Fraktionen und/oder in der Mischung der Antikörper-enthaltenden Fraktionen.
- 25

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

In eigenen durchgeführten Studien hat sich überraschenderweise gezeigt, dass ein Antikörperprodukt gemäß der vorliegenden Erfindung zur Therapie und Prophylaxe von vielen Erkrankungen geeignet ist bzw. in besonderem Maße Therapie und Prophylaxe  
5 von vielen Erkrankungen verbessert.

Wie sich ebenso aus den Studien ergeben hat, können anscheinend viele Erkrankungen , insbesondere chronische Erkrankungen, durch einen gemeinsamen Mechanismus beeinflusst werden.

Die Studien haben überraschenderweise gezeigt, dass viele der untersuchten Krankheiten, zumindest teilweise durch eine fehlerhafte biologische Barriere gegen bakterielle  
10 Toxine, insbesondere Endotoxine, entstehen und unterhalten werden können. Neben der fehlerhaften mechanischen Barrierefunktion der Schleimhäute des Verdauungstrakts (Goebel A. et al., Rheumatology, 2008) kann zudem auch eine fehlerhafte Verarbeitung der als Antigen erkannten Toxine durch Immunzellen (Waaga-Gasser A. M. et al., Inter-  
15 national Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2009) als weitere Voraussetzung für das Entstehen vieler Krankheitssymptome von Krankheiten benannt werden.

Jedoch ist es vor dem Hintergrund des Standes der Technik nicht zu erwarten gewesen, dass erfindungsgemäße Antikörperprodukte Therapie und Prophylaxe von vielen Erkran-  
kungen verbessern können .

Den gemeinsamen Mechanismus betreffend hat sich ergeben , dass die fehlerhafte  
20 Verarbeitung der bakteriellen Antigene darin besteht, dass in den Antigen-aufnehmenden Immunzellen der Schleimhäute (insbesondere in den Monocyten) nicht in ausreichendem Maße der „organisierte Zelltod“, d. h. die Apoptose in Gang gesetzt wird. Die Apoptose führt normalerweise zur lokalen Neutralisierung der Toxine innerhalb der Immunbarriere  
25 des Verdauungstrakts.

Bei Patienten mit fehlerhafter mechanischer und immunologischer Barrierefunktion befinden sich gegenüber Patienten mit intakter Barrierefunktion im Venenblut Immunzellen im  
Übermaß, die immer noch Bakterientoxine aus dem Verdauungstrakt präsentieren. Diese  
Immunzellen sind nach der Toxinaufnahme nicht - wie es normalerweise zu erwarten  
30 gewesen wäre - in Apoptose gegangen. In enger Korrelation zu diesem Befund im zellu-

lären Immunsystem findet sich eine für diesen Krankheitsmechanismus typische Konstellation einer defekten humoralen Immunantwort im Serum bzw. Plasma der Patienten wieder.

5 Überraschenderweise konnte nun ein gegenüber den bislang bekannten Präparaten weitaus höherer therapeutischer und/oder prophylaktischer Effekt bei erfindungsgemäßen Antikörperprodukten bei Patienten mit einer oder mehreren spezifischen Erkrankungen in den durchgeführten Studien gezeigt werden. Die Patienten der Studien litten überwiegend neben einem idiopathischen Schmerzsyndrom an einer oder mehreren weiteren Krankheiten (Co-Morbiditäten).

10 Die Ergebnisse der durchgeführten klinischen Studien mit Antikörperprodukten gemäß einer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung zeigen zudem erstmals Heilwirkungen bei Co-Morbiditäten dieser Studienpatienten. Es wurde weiterhin erstmals und überraschend belegt, dass Endotoxin nicht nur bei der Auslösung und Aufrechterhaltung chronischer (bisher idiopathischer) Schmerzsyndrome sondern auch bei typischen Symptomen  
15 bekannter Krankheiten eine pathogenetische Rolle spielen kann.

Eine erfindungsgemäße Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist ein Antikörperprodukt, umfassend n spezifische Antikörper

dadurch gekennzeichnet, dass

- 20 a) die n spezifischen Antikörper jeweils einen Antikörper-Anteil von mindestens 6/n Gew.-% bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes besitzen und
- b) 2, 3 oder mehr von den n spezifischen Antikörpern gegen Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganismen gerichtet sind und
- 25 c) der Gesamtanteil der n spezifischen Antikörper  $\geq 7$  Gew.-%, vorzugsweise  $\geq 8$  Gew.-%, weiter bevorzugt  $\geq 10$  Gew.-% besonders bevorzugt  $\geq 15$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes beträgt.

Überraschenderweise besteht ein größerer therapeutischer und/oder prophylaktischer Effekt bei einem erfindungsgemäßen Antikörperprodukt gegenüber den bislang bekannten Präparaten.

Erfindungsgemäße Antikörperprodukte zeigen weitere Vorteile auf: sie weisen ein geringeres Nebenwirkungspotential auf als herkömmliche Therapieansätze, wobei jedoch bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Antikörperprodukte eine hohe Effektivität gegeben ist. Dies gilt insbesondere auch für die weiter unten beschriebenen bevorzugten Ausgestaltungsformen.

Ein weiterer positiver Effekt, der sich bei der Behandlung mit erfindungsgemäßen Antikörperprodukten zeigt, ist die Verbesserung der Schlafqualität und der Stimmung betroffener Patienten. Außerdem hat sich gezeigt, dass erfindungsgemäße Antikörperprodukte häufig auch Heilungsprozesse unterstützen können.

Zudem führen erfindungsgemäße Antikörperprodukte bei ihrer Verwendung vorzugsweise nicht zu Nebenwirkungen durch z. B. Milch- bzw. Lactose-Unverträglichkeit.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Antikörper oder Antikörper-Teil ein Protein aus der Klasse der Globuline mit zumindest einer spezifischen Antigenbindungsstelle (Paratop). Antikörper werden *in vivo* als Reaktion auf bestimmte Antigene gebildet.

Als Antigene werden Stoffe bezeichnet, die nach Einführung in den Organismus von Menschen und Tieren eine spezifische Immunantwort hervorrufen, die sich unter anderem in der Bildung von Antikörpern äußert.

Ein Antigen kann mehrere Epitope (Antigen-Determinante; Antigen-Bindungsstelle) aufweisen, an die jeweils unterschiedliche Antikörper binden können. Deswegen kommt es *in vivo* immer zur Bildung eines Gemisches von Antikörpern unterschiedlicher Spezifität (polyklonale Antikörper), auch wenn mit einem einheitlichen Antigen immunisiert wurde. Umgekehrt spricht man von monoklonalen Antikörpern bei solchen von einheitlicher Mono- oder Bispezifität.

Ein bestimmtes Antigen induziert in der Regel die Bildung nur weniger, ganz bestimmter, dazu passender Antikörper, die über spezifische, nicht-kovalente Bindung zumeist nur diesen Fremdstoff erkennen.

Antigene im Sinne des vorliegenden Textes sind insbesondere Mikroorganismen (Spezies) oder Teile davon.

Lipopolysaccharide sind Verbindungen aus fettähnlichen (Lipo-) Bestandteilen und Zucker-Bestandteilen (Polysacchariden). Sie sind z.B. in der äußeren Membran gramnegativer Bakterien enthalten und wirken als Antigene. Beim Zerfall der Bakterien werden Teile der Lipopolysaccharide frei und wirken toxisch. Diese Teile werden als Endotoxine  
5 bezeichnet.

Unter Kreuzreaktivität ist die Bindung eines Antikörpers an zwei unterschiedliche Antigene, die aber über eine identische oder sehr ähnliche Bindungsstelle (Epitop) verfügen, an die der Antikörper binden kann, zu verstehen. Bei der Herstellung von Antikörpern wird z.B. ein Antigen eingesetzt, das über eine Vielzahl von Epitopen verfügt, so dass eine  
10 Mischung aus verschiedenen Antikörpern erhalten wird. Bei der Verwendung dieser Antikörpermischung reagieren die Antikörper bei einer Kreuzreaktivität nicht nur gegen das ursprüngliche Antigen, sondern auch gegen Antigene anderen Ursprungs.

Im Rahmen der Erfindung erfolgt die Parameterbestimmung wie nachfolgend beschrieben.

#### 15 **1.) Bestimmung des Gesamt-Antikörper-Anteils eines Antikörperproduktes:**

Der Gesamt-Antikörper-Anteil eines Antikörperproduktes kann durch die Anwendung allgemein zur Verfügung stehender Kit-Systeme bestimmt werden. Das „ChickenIgG ELISA Quantitation Kit“ der Firma Bethyl Laboratories Inc. eignet sich bevorzugt für die Bestimmung des totalen IgG-Anteils einer Formulierung. Das Kit kann routinemäßig  
20 angepasst werden, um z.B. den totalen IgY-Anteil oder IgA-Anteil (etc.) einer Formulierung zu bestimmen. In solchen Fällen kann es bevorzugt sein, jeweilige Antikörperanteile (IgA, IgG, IgMetc) gesondert zu bestimmen und für die Bestimmung des Gesamtantikörperanteils die einzelnen Bestimmungen aufzusummieren.

#### **2.) Bestimmung von n:**

25 I. Bestimmung einer Anzahl (x) von Antigenen, gegen die in einem Antikörperprodukt Antikörper enthalten sind, wobei der jeweilige Antikörper-Anteil, der gegen ein Antigen gerichtet ist,  $\geq 0,5$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, ist.

Es ist im Regelfall sinnvoll, diesen Schritt für jedes Antigen, bevorzugt für jede Mikroorganismusspezies getrennt vorzunehmen.

- II. Beispielhafte, bevorzugte Bestimmung des Anteils der Antikörper, die gegen eines der (x) Antigene gemäß I. gerichtet sind, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes:

Für die Bestimmungen I. und II. wird eine Probe des Antikörperproduktes jeweils über eine Säule (oder ein Batch) geleitet, die mit einem ausgewählten Antigen im Überschuss gegenüber dem Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes präpariert ist. Die Bedingungen sind so gewählt, dass im Wesentlichen nur spezifische Bindungen der Antikörper erfolgen. Ein Antigen, das  $\geq 0,5$  Gew.-% Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, bindet, wird bei der Bestimmung der Anzahl (x) berücksichtigt. Ein Antigen, das  $< 0,5$  Gew.-% Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, bindet, wird bei der Bestimmung der Anzahl (x) nicht berücksichtigt.

Gemäß II. erfolgt die Bestimmung des individuellen Anteils eines Antikörpers in dem Antikörperprodukt gerichtet gegen ein Antigen der (x) Antigene in Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes.

- III. Durchführung eines iterativen Verfahrens:

Variante a): Jeder Antikörper-Anteil gerichtet gegen ein Antigen der (x) Antigene hat einen Anteil von  $\geq 6/(x)$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes. Dann gilt  $(x) = n$ .

Variante b): Ein oder mehrere Antikörper-Anteil(e) gerichtet gegen ein jeweils unterschiedliches Antigen der (x) Antigene hat/haben einen Anteil von  $< 6/(x)$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes.

Die Anzahl (x) von zu berücksichtigenden Antigenen verringert sich dann um die Anzahl (y) der Antikörper-Anteil(e), die einen Anteil von  $< 6/(x)$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes haben.

5 Zu Überprüfen sind nun die Antikörper-Anteile gerichtet gegen ein jeweils unterschiedliches Antigen der (x-y) Antigene, ob jeder Antikörper-Anteil gerichtet gegen ein jeweils unterschiedliches Antigen der (x-y) Antigene einen Anteil von  $\geq 6/(x-y)$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, hat:

1. Falls dies der Fall ist, dann gilt  $(x-y) = n$ .
2. Falls dies nicht der Fall ist, wird Variante b) *mutatis mutandis* erneut durchgeführt bis jeder Antikörper-Anteil gerichtet gegen ein Antigen der (x,) Antigene einen Anteil von  $\geq 6/(x,)$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, hat.

15 **3.) Bestimmung des Gesamtanteils der n spezifischen Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes:**

Für die Bestimmung des Gesamtanteils der n spezifischen Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, werden die erhaltenen Gew.-%-Werte der n spezifischen Antikörper unter 2.) II. aufsummiert. Die aufsummierten Gew.-%-Werte dieser n spezifischen Antikörper entsprechen dem Gesamtanteil der n spezifischen Antikörper in Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes.

Bezüglich der Parameterbestimmung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ferner bevorzugt:

**4.) Bevorzugte Bestimmung des Gesamtanteils der n spezifischen Antikörper:**

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgt die Bestimmung des Gesamtanteils der n spezifischen Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, indem nach erfolgter Bestimmung von n gemäß 2.), vorzugsweise nach erfolgter Bestimmung von n gemäß 5.) (siehe unten), weiter bevorzugt nach erfolgter Bestimmung von n gemäß 6.) (siehe unten) eine Probe des Antikörperproduktes über eine Säule (oder ein Batch) geleitet wird, die mit allen Antigenen, gegen die die n spezifischen Antikörper gerichtet sind, jeweils im Überschuss gegenüber dem

Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes präpariert ist. Die Bedingungen sind so gewählt, dass im Wesentlichen nur spezifische Bindungen der Antikörper erfolgen. Es erfolgt die Bestimmung des Anteils der Antikörper im Antikörperprodukt (in Gew.-%), bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, der gebunden hat.

Der Vorteil der bevorzugten Bestimmung des Gesamtanteils der n spezifischen Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes liegt in der Beachtung einer möglicherweise auftretenden Kreuzreaktivität (Bindung eines der n spezifischen Antikörper des Antikörperproduktes bei Überleitung je einer Probe des Antikörperproduktes über verschiedene Säulen, die mit je einem ausgewählten Antigen präpariert sind (gemäß 2.) II). Die Aufsummierung der gemäß 2.) II erhaltenen Gew.-%-Werte ergibt nach 3.) ggf. einen höheren Gesamtanteil der n spezifischen Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, gegenüber der beschriebenen bevorzugten Bestimmung.

**5.) Berücksichtigung einer möglichen Kreuzreaktivität bei der Bestimmung von n:**

Vorzugsweise wird bei der Bestimmung des jeweiligen Anteils der n spezifischen Antikörper, die gegen die (x) Antigene gemäß 2.) I gerichtet sind, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, eine möglicherweise auftretende Kreuzreaktivität mit berücksichtigt.

Ausgegangen wird dann von der Bestimmung von n gemäß 2.) I, II und III.

a. Für den Nachweis einer Kreuzreaktivität werden eine erste Säule (oder ein Batch) mit allen Antigenen - außer einem -, gegen die die gemäß 2.) I, II und III n Antikörper gerichtet sind, jeweils im Überschuss gegenüber dem Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes präpariert. Eine zweite Säule (oder Batch) wird mit dem ausgesparten Antigen präpariert.

b. Eine Probe des Antikörperproduktes durchläuft nacheinander die erste und dann die zweite Säule. Die Bedingungen sind so gewählt, dass im Wesentlichen nur spezifische Bindungen der Antikörper erfolgen. Der jeweils gebundene Antikörper-Anteil in Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, auf der zweiten Säule wird bestimmt.

- c. Die Durchführung erfolgt mit allen Kombinationen der Antigene gegen die die n Antikörper gerichtet sind.
- d. Für den Fall, dass in allen Durchführungen jeweils auf der zweiten Säule ein Antikörper-Anteil von  $\geq 0,5$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, gebunden ist, ändert sich n nicht.
- e. Sofern in ein oder mehreren Durchführungen jeweils der Antikörper-Anteil, der an den das Antigen der zweiten Säule gebunden ist,  $< 0,5$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, ist, findet eine im Rahmen der Erfindung zu berücksichtigende Kreuzreaktivität statt. Das Antigen, das den geringsten Antikörper-Anteil und einen Anteil von  $< 0,5$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, an der zweiten Säule gebunden hat, wird für n nicht berücksichtigt: n wird um den Wert 1 reduziert (= n-1).
- f. Der Vorgang wird wiederholt, indem wieder eine erste Säule (oder ein Batch) mit allen Antigenen - außer einem -, gegen die die (n-1) Antikörper gerichtet sind, jeweils im Überschuss gegenüber dem Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, präpariert wird. Die erste Säule wird somit nicht mit dem Antigen beladen, das in dem ersten Vorgang  $< 0,5$  Gew.-% Antikörper und den geringsten Anteil Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, gebunden hat, sowie ebenso nicht mit einem weiteren Antigen, gegen das die (n-1) Antikörper gerichtet sind, präpariert. Eine zweite Säule (oder Batch) wird mit dem in diesem Vorgang weiteren ausgesparten Antigen präpariert.
- Eine Probe des Antikörperproduktes durchläuft wieder nacheinander die erste und dann die zweite Säule. Die Bedingungen sind so gewählt, dass im Wesentlichen nur spezifische Bindungen der Antikörper erfolgen. Der jeweils gebundene Antikörper-Anteil in Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, wird bestimmt.
- Die Schritte c, d., e. und f. werden so oft wie nötig *mutatimutandis* wiederholt, bis n sich nicht mehr ändert.

Sobald  $n$  gemäß a. bis f. festgelegt worden ist, erfolgt die Überprüfung der Bedingung, ob für alle  $n$  gilt, dass jeder der  $n$  spezifischen Antikörper einen Anteil von  $\geq 6/n$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, hat. Wenn dies nicht der Fall ist, erfolgt die Anwendung des Verfahrens gemäß 2.) II. Variante b) *mutatismutandis*. Für die Bestimmung, ob die Bedingung  $\geq 6/n$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes erfüllt ist, werden die für den jeweiligen Antikörper gemäß 2.) I ermittelten Werte verwendet.

Ganz besonders bevorzugt wird bezüglich der Parameterbestimmung im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Berücksichtigung einer möglichen Kreuzreaktivität bei der Bestimmung gemäß 2.) III.

#### 6.) Berücksichtigung einer möglichen Kreuzreaktivität unter 2.) III:

Ausgangssituation : Ein Antigen, das gemäß 2.) I und II  $\geq 0,5$  Gew.-% Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, bindet, wird bei der Bestimmung der Anzahl ( $x$ ) bzw.  $n$  unter 2.) III berücksichtigt.

Bevorzugt und für die Berücksichtigung einer möglichen Kreuzreaktivität wird jedoch das gemäß 5.) bestimmte  $n$  verwendet. Für die Bestimmung ob die Bedingung  $\geq 6/n$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes erfüllt ist, werden die für den jeweiligen Antikörper gemäß 5.) b. und c. nach dem letzten erfolgten Iterationsschritt ermittelten Werte verwendet.

#### 7.) Bestimmung der Zahl (a) der Antikörper gegen LPS-exprimierende Organismen in Merkmal b) [„2, 3 oder mehr von den $n$ spezifischen Antikörpern gegen Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganismen gerichtet sind“]:

Für die Bestimmung von (a) in Merkmal b) wird immer ggf. vorhandene Kreuzreaktivität berücksichtigt. Die Bestimmung erfolgt wie folgt:

- Nach erfolgter Bestimmung von  $n$  gemäß 2.): Festlegung der Anzahl Antikörper ( $z$ ) von  $n$ , die gegen Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganismen gerichtet sind.

Für den Fall, dass ( $z$ )  $\geq 2$  gilt: ggf. vorhandene Kreuzreaktivität muss berücksichtigt werden:

- 5 a. Für den Nachweis einer Kreuzreaktivität werden eine erste Säule (oder ein Batch) mit allen Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganismen (Antigene) - außer einem -, gegen die die (z) Antikörper gerichtet sind, jeweils im Überschuss gegenüber dem Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes präpariert. Eine zweite Säule (oder Batch) wird mit dem ausgesparten einen Lipopolysaccharid-exprimierenden Mikroorganismus (Antigen) präpariert.
- 10 b. Eine Probe des Antikörperproduktes durchläuft nacheinander die erste und dann die zweite Säule. Die Bedingungen sind so gewählt, dass im Wesentlichen nur spezifische Bindungen der Antikörper erfolgen. Der jeweils gebundene Antikörper-Anteil in Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, auf der zweiten Säule wird bestimmt.
- 15 c. Die Durchführung erfolgt mit allen Kombinationen der Lipopolysaccharid-exprimierenden Mikroorganismen (Antigene) gegen die die (z) Antikörper gerichtet sind.
- d. Für den Fall, dass in allen Durchführungen jeweils auf der zweiten Säule ein Antikörper-Anteil von  $\geq 0,5$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, gebunden ist, gilt:  $z = (a)$ .
- 20 e. Sofern in ein oder mehreren Durchführungen jeweils der Antikörper-Anteil, der an den Lipopolysaccharid-exprimierenden Mikroorganismus (Antigen) der zweiten Säule gebunden ist,  $< 0,5$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes ist, findet eine im Rahmen für die Bestimmung von n in Merkmal b) zu berücksichtigende
- 25 Kreuzreaktivität statt. Der Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganismus (Antigen), der den geringsten Antikörper-Anteil und einen Anteil von  $< 0,5$  Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, an der zweiten Säule gebunden hat, wird für die Anzahl (z) nicht berücksichtigt: (z) wird um den Wert 1 reduziert ( $= z-1$ ).
- 30 f. Der Vorgang wird wiederholt, indem wieder eine erste Säule (oder ein Batch) mit allen Lipopolysaccharid-exprimierenden Mikroorganismen (Antigene) - außer einem -, gegen die die (z-1) Antikörper gerichtet sind, jeweils im Überschuss gegenüber dem Gesamt-Antikörper-Anteil des An-

5 tikörperproduktes präpariert wird. Die erste Säule wird somit nicht mit dem Lipopolysaccharid-exprimierenden Mikroorganismus (Antigen) beladen, der in dem ersten Vorgang < 0,5 Gew.-% Antikörper und den geringsten Anteil Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, gebunden hat, sowie ebenso nicht mit einem weiteren Lipopolysaccharid-exprimierenden Mikroorganismus (Antigen), gegen den die (z-1) Antikörper gerichtet sind, präpariert. Eine zweite Säule (oder Batch) wird mit dem in diesem Vorgang weiteren ausgesparten Lipopolysaccharid-exprimierenden Mikroorganismus (Antigen) präpariert.

10 Eine Probe des Antikörperproduktes durchläuft wieder nacheinander die erste und dann die zweite Säule. Die Bedingungen sind so gewählt, dass im Wesentlichen nur spezifische Bindungen der Antikörper erfolgen. Der jeweils gebundene Antikörper-Anteil in Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes, wird bestimmt.

15 Die Schritte c, d., e. und f. werden so oft wie nötig *mutatis mutandis* wiederholt bis (z) sich nicht mehr ändert. Dann entspricht (z) der Zahl (a).

20 Für alle Bestimmungen gilt vorzugsweise, dass die Bedingungen so gewählt sind, dass im Wesentlichen nur spezifische Bindungen der Antikörper erfolgen. Dabei müssen für jeden spezifischen Antikörper die Bedingungen routinemäßig angepasst werden. Als sinnvoll haben sich folgenden Bedingungen erwiesen:

- Bestimmung bei einer Temperatur von 37°C
- Reaktionszeit von 30 Minuten bis zu 1 Stunde
- 25 - Verwendung einer Pufferlösung, die ähnlich des Sample-Lösungsmittels ist (vorzugsweise 50 mM Tris-Puffer enthaltend 0,14 M NaCl
- pH-Wert zwischen 7 und 8
- Intensives Waschen der Säulen mit 20 mM Phosphatpuffer, pH 7,0 oder TTBS (0,3 M NaCl, 20 mM Tris/Cl, pH 7,8, 0,1% (v/v) Tween-20 and 0,01 % NaN<sub>3</sub>) + NaCl auf 5 mM eingestellt, um unspezifisch gebundene Antikörper vor der Elution zu entfernen.
- 30

Im Zweifelsfall gelten diese Bedingungen als „Bedingungen für spezifische Bindungen in den Parameterbestimmungen (s. o.), insbesondere zur Berücksichtigung von Kreuzreaktivität. Weitere Angaben in diesem Zusammenhang (Testablauf etc.) sind bevorzugt aus der Arbeitsanleitung des „Chicken IgG ELISA Quantifikation Kit“ der Firma Bethyl Laboratories, Inc. zu entnehmen. Selbstverständlich ist jeweils insbesondere das Antigen anzupassen. Im Zweifelsfall ist das Antigen jeweils ein vollständiger Mikroorganismus, so dass zu einem spezifischen Antikörper alle Antikörper zu zählen sind, die nach dem Waschen im vorgenannten Verfahren an eines der Epitope des jeweiligen Mikroorganismus binden.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß der vorangehenden Ausgestaltung, dadurch gekennzeichnet, dass einer, mehrere oder alle der n spezifischen Antikörper polyklonale Antikörper sind. Polyklonale Antikörper sind wirtschaftlich besser zugänglich und weisen ein etwas breiteres Wirkungsspektrum als monoklonale Antikörper auf.

Jedoch ist eine ebenso bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung eines erfindungsgemäßen Antikörperproduktes, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass die n spezifischen Antikörper wenigstens teilweise in der Form von monoklonalen Antikörpern, polyklonalen Antikörpern, primatisierten monoklonalen Antikörpern, Antikörper-Fusions-Proteinen, Antikörper-Fragmenten, konjugierten Antikörpern, radioaktiv markierten Antikörpern, bispezifischen Antikörpern und/oder monoklonalen Intrabody-Antikörpern vorliegen.

Eine ebenso bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung eines erfindungsgemäßen Antikörperproduktes, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden Ausgestaltungen, ist dadurch gekennzeichnet, dass die n spezifischen Antikörper wenigstens teilweise in der Form von monoklonalen Antikörpern vorliegen, wobei die monoklonalen Antikörper ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus murinen, Chimären, humanisierten und humanen monoklonalen Antikörpern.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung eines erfindungsgemäßen Antikörperproduktes, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden Ausgestaltungen, ist dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Immunglobuline A, Immunglobuline D, Immunglobuline E, Immunglobuline M, Immunglobuline G und/oder Immunglobuline Y enthält oder aus ihnen besteht.

Ganz besonders bevorzugt enthält ein erfindungsgemäßes Antikörperprodukt, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden Ausgestaltungen, Immunglobuline Y (IgY).

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass der Gesamtanteil der n spezifischen Antikörper höchstens 30 Gew.-% bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes beträgt. Dadurch kann das Wirkungsspektrum durch die unspezifischen Antikörperanteile für eine Reihe von Indikationen verbessert sein.

Eine ebenso bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass der Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes 2-90 Gew.-%, vorzugsweise 10-65 Gew.-%, bevorzugt 30-50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Antikörperproduktes beträgt. Durch diesen hohen Antikörperanteil lassen sich die zu verabreichenden Dosen verringern, was die Belastung von Patienten reduziert.

Eine weiter bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil von  $\geq 50$  Gew.-%, vorzugsweise  $\geq 60$  Gew.-%, bevorzugt  $\geq 70$  Gew.-%, des Gesamtanteils der n spezifischen Antikörper gegen Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganismen gerichtet ist.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt ein Arzneimittel oder ein Bestandteil eines Arzneimittels und/oder ein Bestandteil einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung ist.

Arzneimittel bzw. gleichbedeutend Medikamente im Rahmen dieser Erfindung sind Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten bestimmt sind oder aber im oder am menschlichen oder tierischen Körper verwendet oder einem Menschen bzw. Tier verabreicht werden können, um entweder die menschlichen bzw. tierischen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose

zu erstellen. Bevorzugt ist im Sinne dieses Textes unter „Arzneimittel“ ein entsprechender Stoff und/oder ein entsprechendes Stoffgemisch zu verstehen, für das eine Zulassung nach dem Arzneimittelrecht des jeweiligen Anwendungslandes möglich ist oder besteht, besonders bevorzugt eine Zulassung nach deutschem Arzneimittelrecht. Zu den bevorzugten Arzneimitteln im Sinne dieses Anmeldungstextes gehören auch sogenannte „Orphan-Arzneimittel“ (Orphan Drugs), die einem vereinfachten Zulassungsverfahren unterliegen und bevorzugt nach europäischen und/oder US-Recht zugelassen oder zulassbar sind.

10 Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass n höchstens 10, bevorzugt höchstens 8 und weiter bevorzugt höchstens 6 ist. Dadurch ist der Anteil an den einzelnen spezifischen Antikörpern hoch genug, um deren Wirksamkeit für eine Vielzahl von Indikationen zu gewährleisten.

15 Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass die n spezifischen Antikörper jeweils unabhängig voneinander gegen Mikroorganismen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

20 a) gram-negative Bakterien, bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Streptobacillus moniliformis, Meningococcus, Chlamydophila, Chlamydia, Spirochäten, Cyanobakterien, Arten der Abteilung Proteobacteria, insbesondere Enterobakterien (Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Proteus, Enterobacter), Pseudomonas-Bakterien, Legionella-Bakterien, Neisseria-Bakterien, Rickettsia-Bakterien, Pasteurella-

25 multocida-Bakterien, Arten des Stammes Bacteroidetes und

b) Lebensmittelvergiftung hervorrufende Bakterien und

c) Entzündungserreger und

d) optional weitere Mikroorganismen

gerichtet sind.

In eigenen Studien hat sich überraschenderweise gezeigt, dass sich besonders gute Ergebnisse durch eine erfindungsgemäße Ausgestaltung eines erfindungsgemäßen Antikörperproduktes, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden Ausgestaltungen, erhalten lassen, wobei bei den n spezifischen Antikörpern zumindest je ein spezifischer

5 Antikörper gegen

- a) *Clostridium perfringens* (insbesondere Typ C),
- b) F 18 *Escherichia coli* und
- c) *Salmonella* (insbesondere *S. typhimurium*).

umfasst ist.

10 Bevorzugt ist bei diesem besonders gut wirkenden erfindungsgemäßen Antikörperprodukt n = 3.

Folglich betrifft eine weiter bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt zumindest je

15 einen spezifischen Antikörper gegen

- a) *Clostridium perfringens* (insbesondere Typ C),
- b) F 18 *Escherichia coli* und
- c) *Salmonella* (insbesondere *S. typhimurium*) enthält.

Weiter hat sich in eigenen Studien überraschenderweise gezeigt, dass sich besonders

20 gute Ergebnisse durch eine erfindungsgemäße Ausgestaltung eines erfindungsgemäßen Antikörperproduktes, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden Ausgestaltungen, erhalten lassen, wobei bei den n spezifischen Antikörpern zumindest je ein spezifischer Antikörper gegen

- a) *Candida albicans*,
- 25 b) *Porphyromonas gingivalis*,
- c) *Streptococcus mutans*,
- d) *Clostridium perfringens* Typ C,

e) F 18 *Escherichia coli* und

f) *Salmonella typhimurium*

umfasst ist.

Bevorzugt ist bei diesem besonders gut wirkenden erfindungsgemäßen Antikörperpro-  
5 dukt n = 6.

Folglich betrifft eine noch weiter bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung erfin-  
dungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden  
bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt  
zumindest je einen spezifischen Antikörper gegen

- 10 a) *Candida albicans*,  
b) *Porphyromonas gingivalis*,  
c) *Streptococcus mutans*,  
d) *Clostridium perfringens* Typ C,  
e) F 18 *Escherichia coli* und  
15 f) *Salmonella typhimurium* enthält.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße  
Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausges-  
taltungen, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Herstellung des Antikörperproduktes  
zumindest ein, vorzugsweise zwei, bevorzugt mehrere Adjuvantien für die Impfung der  
20 Hennen verwendet werden.

Als Adjuvans wird im Rahmen der Erfindung eine Substanz bezeichnet, die mit einem  
Antigen für die Herstellung eines Antikörperproduktes eingesetzt wird und in unspezifi-  
scher Weise die Wirksamkeit des Antigen für die Herstellung eines Antikörperproduktes  
(insbesondere durch Steigerung der Immunantwort auf das Antigen) gegenüber einem  
25 Einsatz dieses Antigen ohne dieses Adjuvans verändert, bevorzugt verstärkt. Im Rah-  
men der Erfindung bevorzugte Adjuvantien sind Aluminium-Verbindungen, Mineralöle mit  
oder ohne inaktivierte Mykobakterien, das komplette und das inkomplette Freund-  
Adjuvans.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass sofern in erfindungsgemäßen Antikörperprodukten spezifische Antikörper gegen *Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli* enthalten sind,

- a) die n spezifischen Antikörper jeweils einen Antikörper-Anteil von mindestens 8/n Gew.-%, bevorzugt 9/n Gew.-% und jeweils weiter bevorzugt 10/n Gew.-%, 11/n Gew.-%, 12/n Gew.-% und 14/n Gew.-%, jeweils bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes besitzen und/oder
- b) der Gesamtanteil der n spezifischen Antikörper  $\geq 10$  Gew.-%, vorzugsweise  $\geq 12$  Gew.-% und jeweils weiter bevorzugt  $\geq 14$  Gew.-%,  $\geq 15$  Gew.-%,  $\geq 17$  Gew.-%, jeweils bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes beträgt.

Als Quelle für die erfindungsgemäß einzusetzenden Antikörper können prinzipiell alle der Fachwelt bekannten Quellen wie zum Beispiel Kolostrum oder Blut von Säugetieren, insbesondere Rindern oder Eier oder Blut von Vögeln dienen. Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens teilweise die n spezifischen Antikörper aus Vogel gewonnen wurden.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens teilweise die n spezifischen Antikörper aus Huhn gewonnen wurden.

Erfindungsgemäße Antikörperprodukte, die zumindest teilweise aus Vögeln, insbesondere aus Huhn, gewonnen wurden, bieten unter anderem den Vorteil einer überraschend hohen Verträglichkeit bei Verabreichung an Menschen und/oder Tieren. Hinzu kommt, dass diese bevorzugt zu verwendenden erfindungsgemäßen Antikörperprodukte in hoher Reinheit (hohe Konzentration an den n spezifischen Antikörpern) hergestellt werden können, so dass im therapeutischen Einsatz die tatsächlich einzusetzenden Dosierungsmengen (n spezifische Antikörper plus weitere Bestandteile) verhältnismäßig gering gehalten werden können. Dadurch wird die mit der Einnahme der erfindungsgemäßen Antikörperprodukte verbundene Belastung des Patienten herabgesetzt. Außerdem sind

aus Vogel gewonnene Antikörper, hier besonders aus Huhn, ökonomisch günstig herstellbar, auch weil entsprechend große Tierpopulationen bestehen.

In eigenen Studien hat sich überraschenderweise gezeigt, dass sich besonders gute Ergebnisse bei der Verwendung erfindungsgemäßer Antikörperprodukte eingestellt haben, wenn wenigstens teilweise der Anteil der n spezifischen Antikörper aus Huhn gewonnen wurde. So lag eine überraschend starke Verträglichkeitsverbesserung in Patienten verglichen mit erfindungsgemäßen Antikörperprodukten aus Säugetieren, hier insbesondere Rind, vor.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt wenigstens teilweise, insbesondere wenigstens teilweise der Anteil der n spezifischen Antikörper, aus festem Eidotter-Pulver, vorzugsweise aus getrocknetem, entfettetem Eidotter-Pulver gewonnen wurde.

Entfettetes Eidotter-Pulver wird durch Standardverfahren (Entfernen von Fett aus getrocknetem Eidotter-Pulver), vorzugsweise unter der Benutzung von Hexan erhalten. Nach der Entfernung von Fett wird das entfettete Eidotter-Pulver erneut getrocknet.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Hexan enthält.

Ein Anteil an Patienten in mit erfindungsgemäßen Antikörperprodukten zu behandelnden Patientenpopulationen leidet jedoch unter einer Allergie oder Intoleranz gegenüber Hexan oder zeigt weitere unerwünschte Begleiterscheinungen unter der Einnahme von erfindungsgemäßen Antikörperprodukten, die Hexan enthalten. Der Anteil an enthaltendem Hexan in erfindungsgemäßen Antikörperprodukten ist demnach vorzugsweise beschränkt.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft folglich ein erfindungsgemäßes Antikörperprodukt, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Hexan enthält, wobei Hexan einen maximalen Anteil von 10 mg Hexan auf 1 kg Antikörperprodukt, vorzugsweise einen maximalen Anteil von 8 mg Hexan auf 1 kg Antikörperprodukt,

besonders bevorzugt einen maximalen Anteil von 5 mg Hexan auf 1 kg Antikörperprodukt besitzt.

Hexan wird jedoch für den Entfettungsprozess des Eidotter-Pulvers (wie oben bereits dargestellt) benötigt. Der Entfettungsprozess kann jedoch auch - statt unter der Verwendung von Hexan - unter der Verwendung von anderen Lösungsmitteln oder deren Kombination wie zum Beispiel Di-Methyl-Ether, Aceton, Ethanol und/oder Kohlendioxid erfolgen.

Deswegen betrifft eine weitere besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung ein erfindungsgemäßes Antikörperprodukt, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Ethanol und/oder Kohlendioxid enthält.

Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft ein erfindungsgemäßes Antikörperprodukt, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Ethanol und/oder Kohlendioxid enthält und Hexan nicht enthält.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt wenigstens teilweise, insbesondere wenigstens teilweise der Anteil der n spezifischen Antikörper, aus flüssigem und/oder getrockneten Eidotter gewonnen wurde.

In den eigenen durchgeführten Studien hat sich überraschenderweise das erweiterte Antikörperspektrum aus natürlichen biologischen Quellen, insbesondere aus Eidotter, als besonders wirksam erwiesen. Die Herkunft der erfindungsgemäßen Antikörperprodukte ist regelmäßig an mit den Antikörpern einhergehenden Co-Substanzen zu erkennen. So enthalten typischerweise aus Eidotter gewonnene Antikörperprodukte beispielsweise Lipoproteine wie HDL und LDL, sowie die wasserlöslichen Proteine des Eigelbs, die  $\alpha$ -Livetine (80 kDa),  $\beta$ -Livetine (45 kDa) und  $\gamma$ -Livetine (180 kDa), die auch die meisten der im Ei gefundenen Enzyme enthalten (Ternes, Acker und Scholtyssek, Ei und Eiprodukte, 1994).

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen,

dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt wenigstens teilweise, insbesondere wenigstens teilweise der Anteil der n spezifischen Antikörper, aus entfettetem Eidotter-Pulver gewonnen wurde, wobei das entfettete Eidotter-Pulver mindestens einen Anteil von 15 Gew.-%, vorzugsweise mindestens einen Anteil von 30 Gew.-%, weiter bevorzugt  
5 mindestens einen Anteil von 45 Gew.-% an Protein und höchstens einen Anteil von 35 Gew.-%, vorzugsweise höchstens einen Anteil von 20 Gew.-%, weiter bevorzugt höchstens einen Anteil von 15 Gew.-% an Fett und mindestens einen Anteil von 1 Gew.-%, vorzugsweise mindestens einen Anteil von 8 Gew.-%, weiter bevorzugt mindestens einen Anteil von 20 Gew.-%, ganz bevorzugt mindestens einen Anteil von 33 Gew.-% an Kohlenhydraten enthält.  
10

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt entfettetes Eidotter-Pulver ist oder umfasst, wobei das entfettete Eidotter-Pulver eine maximale Feuchtigkeit  
15 von < 15%, vorzugsweise von < 10%, besonders bevorzugt von < 5% besitzt.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt entfettetes Eidotter-Pulver ist oder umfasst, wobei das entfettete Eidotter-Pulver mindestens einen Anteil von  
20 15 Gew.-%, vorzugsweise mindestens einen Anteil von 30 Gew.-%, weiter bevorzugt mindestens einen Anteil von 45 Gew.-% an Protein und höchstens einen Anteil von 35 Gew.-%, vorzugsweise höchstens einen Anteil von 20 Gew.-%, weiter bevorzugt höchstens einen Anteil von 15 Gew.-% an Fett und mindestens einen Anteil von 1 Gew.-%, vorzugsweise mindestens einen Anteil von 8 Gew.-%, weiter bevorzugt mindestens einen Anteil von 20 Gew.-%, ganz bevorzugt mindestens einen Anteil von 33 Gew.-% an Kohlenhydraten enthält.  
25

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt keine Lactose enthält.

30 Ein hoher Anteil an Patienten, insbesondere bei Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden, und bei Patienten mit fehlerhafter mechanischer Barrierefunktion der Schleimhäute des Verdauungstraktes, leidet unter einer Intoleranz gegenüber Lactose.

Lactose ist beispielsweise in Kolostrum und Milch enthalten. Lactose kann über Trennverfahren aus Produkten abgeschieden werden, jedoch ist die Anwendung dieser Trennverfahren sehr kostenintensiv. Vorzugsweise enthalten demnach erfindungsgemäße Antikörperprodukte keine Lactose.

- 5 Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Lactase enthält.

Eine ebenso bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Oligosaccharide enthält.

10

Oligosaccharide in einem erfindungsgemäßen Antikörperprodukt besitzen den Vorteil, dass sie die Stabilität der enthaltenen Antikörper erhöhen.

In den mit erfindungsgemäßen Antikörperprodukten zu behandelnden Patientenpopulationen liegt jedoch, ähnlich wie gegenüber Lactose, eine erhöhte Inzidenz bezüglich einer Intoleranz gegenüber Oligosacchariden vor.

15

Deswegen betrifft eine weiter bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt weniger als 30 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 15 Gew.-%, bevorzugt kein Oligosaccharid enthält.

20 Der beschriebene Vorteil, der durch ein Beibehalten von Oligosacchariden in erfindungsgemäßen Antikörperprodukten erhalten werden kann (Erhöhung der Stabilität der Antikörper), kann jedoch ebenso durch in erfindungsgemäßen Antikörperprodukten enthaltene Zucker erhalten werden, wobei die Zucker (z. B. Trehalose oder Glucose) die Oligosaccharide ersetzen.

25 Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Trehalose enthält.

Weiter betrifft eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden

bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Trehalose enthält und kein Oligosaccharid enthält.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt zumindest ein Probiotikum oder davon abgeleitete Substanzen enthält.

In eigenen Studien hat sich ein synergistischer Effekt in Bezug auf die Wirksamkeit von erfindungsgemäßen Antikörperprodukten gezeigt, wenn diese erfindungsgemäßen Antikörperprodukte zumindest ein Probiotikum enthalten haben.

10 Probiotika im Sinne der vorliegenden Erfindung sind definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und hierbei positive gesundheitliche Wirkungen erzielen. Bei den eingesetzten probiotischen Mikroorganismen handelt es sich häufig um Stämme der Gattungen *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* und *Streptococcus*. Diese definierten lebenden Mikroorganismen wirken insbesondere in den intestinalen Gebieten, in denen Pathogene durch die in erfindungsgemäßen Antikörperprodukten enthaltenen Antikörper, insbesondere durch die n spezifischen Antikörper, gehemmt oder eliminiert werden.

Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Hefe enthält.

In eigenen Studien hat sich gezeigt, dass sich die Anwesenheit von Hefe in erfindungsgemäßen Antikörperprodukten positiv ausgewirkt hat und die Behandlung der Patienten mit diesen Hefe-enhaltenden erfindungsgemäßen Antikörperprodukten eine zusätzliche Wirkung hatte. Die zusätzliche Wirkung wird auf die positiven Effekte der Hefe zurückgeführt. Als positiver Effekt der Hefe wird die probiotische Wirkung lebender Hefezellen im Darm angesehen. Zudem enthalten Hefen, Nähr- und Spurenelemente.

Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt Lactase, Hefe, Ethanol und/oder Kohlendioxid, bzw. Kohlensäure oder Kohlensäuresalze enthält.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt eine zur Verabreichung vorbereitete Formulierung oder ein Bestandteil einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung ist, wobei die vorbereitete Formulierung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus pharmazeutischen Zubereitungen, kosmetischen Zubereitungen, Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, Functional Food und Medizinprodukten, sowie Futtermitteln, Ergänzungsfuttermittel und Diät-Ergänzungsfuttermittel zur Anwendung bei Tieren.

Als „Functional Food“ werden erfindungsgemäß Lebensmittel und entsprechende neuentwickelte Produkte zusammengefasst, denen aufgrund besonderer Inhaltsstoffe mehr als nur der reine Nähr- und Geschmackswert zukommt. Synonym, teilweise aber auch differenziert, werden die Begriffe Nutraceuticals, Foodsceuticals und Designer Foods verwendet, die ebenfalls Ausführungsformen der Zubereitung im Sinne der Erfindung darstellen.

Der Antikörper-haltige Proteinanteil von Eidotter kann pasteurisiert werden, so dass ohne einen wesentlichen Verlust an Antikörperaktivität das Produkt im Wesentlichen frei von pathogenen Keimen hergestellt werden kann. Dieses Ausgangsprodukt für die Herstellung einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung lässt sich vom Lebensmittel Eidotter nur durch Analyse des Antikörperspektrums, beispielsweise durch ELISA- oder Neutralisationstests unterscheiden.

Üblicherweise werden derartige Ausgangsprodukte (Antikörper aus Eiprodukten) gängigen Aufkonzentrierungsverfahren unterzogen, wie z.B. gängigen Entfettungsverfahren mittels diverser Lösungsmittel wie Hexan, Ethanol, Aceton oder Kohlendioxid. Kohlendioxid kann hierbei wegen rückstandsfreier Endprodukte und einem möglichen Verzicht auf Hilfsstoffe wie Oligosaccharide bevorzugt sein.

Weitere Aufkonzentrierungsverfahren sind z.B. mittels:

- **Hydroxy-Propyl-Methyl-Cellulose** (Yokoyama H. et al., A 2-step procedure for purification of hen egg-yolk immunoglobulin-G-utilization of hydroxypropylmethylcellulose phthalate and synthetic affinity ligand gel, 1993, Poultry Science, 72, pp. 275-281.)

- **Polyethylenglycol, Dextran-Sulfat, Xanthan** (Akita E.M., Nakai S., Comparison of four purification methods for the production of immunoglobulins from eggs laid by hens immunized with an enterotoxigenic E. coli strain, 1993, Journal of Immunological Methods, 160 (2), pp. 207-214.)
- 5 • **Ethanol** (Toshio, Horikoshi, et al., IgG Antibody from Hen Egg Yolks: Purification by Ethanol, 1993, Fractionation Journal of Food Science 58 (4), 739-742.)
- **Ultrafiltration** (Hernandez-Campos FJ et al., Purification of Egg Yolk Immunoglobulin (IgY) by Ultrafiltration: Effect of pH, Ionic Strength, and Membrane Properties, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009 Dec 8. [Epub ahead of print])
- 10 • **Lithium-Sulfat** (Bizhanov G. et al., A novel method, based on lithium sulfate precipitation for purification of chicken egg yolk Immunoglobulin Y, applied to immunospecific antibodies against Sendai virus, 2004, Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science, 31 (3), pp. 121-130.)

15 Folglich können weitere Co-Faktoren in einer erfindungsgemäßen zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung bzw. in einem erfindungsgemäßen Antikörperprodukt enthalten sein. Diese Co-Faktoren können sich positiv auf den Wirkmechanismus und/oder die Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Formulierung bzw. des erfindungsgemäßen Antikörperproduktes auswirken.

20 Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte gemäß der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltung, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Verabreichung vorbereitete Formulierung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Lösung, Sirup, Saft, Tinktur, Tee, Extrakt, Perkolat, Puder, Pulver, Granulat, Tablette, Filmtablette, Dragee, Weichgelatine kapsel, Hartgelatine kapsel, Ob-

25 long, Caplet, Brausetablette, Pille, Suspension, Emulsion, Paste, Creme, Salbe, Gel, Lotion, Suppositorium (Zäpfchen), Liniment, Globuli, Buccaltablette, Nanosuspension, Pflaster, Transdermales Pflaster, Spray, Inhalat, Implantat.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, 30 dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt eine zur Verabreichung vorbereite-

te Formulierung oder ein Bestandteil einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung ist, wobei die zur Verabreichung vorbereitete Formulierung in der Form der Tablette vorliegt, vorzugsweise in der Form der Tablette, die mit einem magensaftresistenten Überzug versehen ist.

- 5 Ein magensaftresistenter Überzug bietet den Vorteil, dass in den erfindungsgemäßen Antikörperprodukten enthaltene Antikörper nicht während der Passage durch den Magen denaturiert werden.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte gemäß der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltung, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Verabreichung vorbereitete Formulierung in der Form der Tablette  
10 vorliegt, wobei bis zu 50% der Tabletten, bezogen auf die Gesamtanzahl der Tabletten, mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.

Eine Mischung aus magensaftresistent überzogenen Tabletten und nicht magensaftresistent überzogenen Tabletten besitzt den Vorteil, dass die nicht überzogenen Tabletten  
15 auch im Mund eine Wirkung erzeugen. Dies ist für bestimmte Behandlungen mit erfindungsgemäßen Antikörperprodukten besonders vorteilhaft (z.B. Mukositis).

Eine weiter bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte gemäß der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltung, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Verabreichung vorbereitete Formulierung in der Form einer  
20 Mundspülung vorliegt, wobei die Mundspülung nach einer bestimmten Einwirkzeit geschluckt werden kann. Dabei ist insbesondere eine Kombination erfindungsgemäßer Antikörperprodukte, die in einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung in der Form von magensaftresistenten Tabletten und/oder Kapseln vorliegen und erfindungsgemäßer Antikörperprodukte, die in einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung  
25 in der Form einer Mundspülung vorliegen, bevorzugt. (z.B. bei Mukositis).

Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt zur oralen Therapie vorbereitet ist.

Das erfindungsgemäße Antikörperprodukt bindet nach oraler Aufnahme auf dem Weg seiner Passage durch den Verdauungstrakt seine spezifischen Antigene (u. a. Toxine) und gelangt auch an und in die Schleimhäute mit defekter Barrierefunktion, wo sie den Immunzellen, die dort bereits Endotoxine aufgenommen haben, das Antikörper- oder  
5 Antigenspezifische biologische Signal zur Apoptose vermitteln.

Die orale (enterale) Therapie beinhaltet gegenüber parenteralen Verabreichungsformen (z. B. intravenös, intramuskulär, subcutan) diverse Vorteile: eine orale Verabreichung im Rahmen einer erfindungsgemäßen Verwendung ist für den Patienten mit einem wesentlich geringeren Nebenwirkungspotential verbunden, da das verwendete Mittel (bzw. die  
10 Antikörper und/oder Antikörperteile) nicht in die Blutzirkulation gelangt. Es wird nämlich wie andere (Nahrungs-) Proteine im Verlauf der Magen-Darmpassage verdaut, bevor es in Form einfacher Aminosäuren in den Organismus gelangt. Parenteral verabreichte Proteine (z. B. aus Blutplasma oder Serum) unterliegen hingegen der Kontrolle des Immunsystems hinsichtlich einer Toleranz oder Abwehr. Nur humane Plasma- oder  
15 Serumproteine werden auf parenteralem Wege mit einem akzeptablen Nebenwirkungsrisiko toleriert. Die orale Anwendung unterliegt hingegen der natürlichen Toleranz von Proteinen im Verdauungstrakt und ermöglicht auch die Anwendung xenogener Antikörper, die vor allem unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten wünschenswert erscheint. Darüber hinaus ist die orale Therapieform für den Patienten auch angenehmer und  
20 komfortabler. Bei der Verabreichung ist kein (z. B. venöser) Zugang nötig. Gegenüber anderen Verabreichungsformen ist von den Patienten eine verbesserte Compliance und damit verbunden ein erhöhtes Potential an eintretender Wirkung zu erwarten.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt eine zur Verabreichung vorbereitete Formulierung oder ein Bestandteil einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung ist, wobei die vorbereitete Formulierung mit einer täglichen Dosis von 0,1 -  
25 10,0 g, vorzugsweise 1,0 - 8,0 g, weiter bevorzugt von 2,0 - 7,0 g verabreicht wird.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, zur Verwendung in der Therapie mit einer täglichen Dosis von 0,1 - 10,0 g,  
30 vorzugsweise 1,0 - 8,0 g, weiter bevorzugt von 2,0 - 7,0 g.

Für den Fall der Verwendung einer bezüglich seines Antikörperanteils höher aufkonzentrierten Formulierung ist es für den Fachmann selbstverständlich, die Dosierung der entsprechenden zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung anzupassen. Es können demnach auch erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, zur Verwendung in der Therapie mit einer täglichen Dosis von 0,1 - 5 g, vorzugsweise 0,1 - 2 g, weiter bevorzugt von 0,1 - 0,8 g bevorzugt sein. Eine höhere Wirksamkeit einer Formulierung kann auch durch die Verwendung magensaftresistenter Überzüge und/oder Verkapselungen erreicht werden. Ebenso ist eine Kombination möglich, bei der eine höher aufkonzentrierte Formulierung mit magensaftresistentem Überzug und/oder Verkapselung verwendet wird.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, zur Verwendung in der Therapie mit einer täglichen Dosis einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung mit einem magensaftresistenten Überzug und/oder mit einer magensaftresistenten Verkapselung von 0,1 - 5 g, vorzugsweise 0,1 - 2 g erfolgt.

Ein magensaftresistenter Überzug bzw. eine magensaftresistente Verkapselung bietet den Vorteil, dass in der zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung enthaltene Antikörper nicht während der Passage durch den Magen denaturiert werden.

Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, zur Verwendung in der täglichen Therapie für mindestens 4 Wochen, vorzugsweise für mindestens 8 Wochen, besonders bevorzugt für mindestens 12 Wochen.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt eine zur Verabreichung vorbereitete Formulierung oder ein Bestandteil einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung ist, wobei die vorbereitete Formulierung in der täglichen Therapie für mindestens 4 Wochen, vorzugsweise für mindestens 8 Wochen, besonders bevorzugt für mindestens 12 Wochen, verabreicht wird.

Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, zur Verwendung in Dauertherapie.

5 Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft erfindungsgemäße Antikörperprodukte, vorzugsweise gemäß einer der vorangehenden bevorzugten Ausgestaltungen, zur Verwendung in der Behandlung oder Prophylaxe einer Krankheit ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS - Chronic fatigue Syndrome)
- 10 – Polyneuropathie, Mononeuropathie, autonome Neuropathie, small-fibre Neuropathie, jeweils insbesondere bei Autoimmunerkrankungen, Diabetes Mellitus Typ I und II, Diabetes Typ A, B, C, D, E, F, G, H, polyklonaler Gammopathie und/oder Funktionsstörungen der Nieren
- 15 – Engpasssyndrome peripherer Nerven (wie Karpaltunnelsyndrom), Ulnarisrinnensyndrom (Sulcus-ulnaris-Syndrom, Morton-Metatarsalgie, Bernhardt-Roth-Syndrom (Meralgiaparästhetica), Thoracic-outlet-Syndrom (TOS))
- Reaktive Arthritis, insbesondere infektiöse Arthritis, nichtinfektiöse Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, rheumatoide Arthritis
- 20 – Arthrose, insbesondere aktivierte Arthrose, primäre Arthrose, sekundäre Arthrose
- Enthesiopathien bei Kollagenosen
- Epicondylitis humeri radialis
- Achillodynie
- 25 – Calcaneodynie und Fersensporn
- Periarthritis humero-scapularis
- Tietze-Syndrom (SternoclaviculargelenksArthropathie)
- Arthropathie des Iliosakralgelenks
- Myoarthropathie des Kauapparats, Craniomandibuläre Dysfunktion
- 30 – HWS-Syndrom nach Dezelerationstrauma
- Divertikulitis bei Dickdarmdivertikulose
- Krebs

- Neurodermitis
- Asthma
- Interstitielle Zystitis (Painfull-bladder-Syndrom)
- Nahrungsmittelallergie
- 5 - Lichtallergie, insbesondere polymorphe Lichtdermatose
- Post-Zoster-Neuralgie
- Mukositis, insbesondere orale Mukositis und/oder Mukositis nach Strahlentherapie (radiogene Mukositis) und/oder Mukositis nach und/oder unter Chemotherapie
- 10 - Schleimhautgeschwüre bei Behcet Syndrom
- Schleimhauterosionen bei Pemphigus vulgaris
- Schleimhautläsionen bei Sklerodermie
- Schleimhautläsionen bei Sjögren-Syndrom
- Migräne ohne Aura
- 15 - Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Reizdarmsyndrom
- Colitisulcerosa
- Morbus Crohn
- Graft-versus-Host-Krankheit
- 20 - Fibromyalgie.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Antikörperproduktes gemäß einer der vorangehenden Ausgestaltungen, umfassend die Schritte:

- a) Immunisieren von n Gruppen von Tieren mit jeweils nur einer Mikroorganismusspezies und/oder einem Teil der jeweils nur einem Mikroorganismusspezies, wobei bei jeder n Gruppen eine andere Mikroorganismusspezies und/oder ein Teil der anderen Mikroorganismusspezies eingesetzt wird und wobei wenigstens 2 der Mikroorganismusspezies und/oder Teile der Mikroorganismusspezies Lipopolysaccharid-experimierende Mikroorganismusspezies sind oder aus diesen stammen.

- b) Gewinnen einer Antikörper-enthaltenden Fraktion aus jeder der n Gruppen,
- c) Mischen der Antikörper-enthaltenden Fraktionen,
- d) gegebenenfalls Aufkonzentrieren des Antikörper-Anteils in den Antikörper-enthaltenden Fraktionen und/oder in der Mischung der Antikörper-enthaltenden Fraktionen.

5

Bestandteil der Erfindung ist auch ein Antikörperprodukt, herstellbar oder hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren.

Dabei ist es möglich, einen besonders hohen Titer an spezifischen Antikörpern, dadurch zu erzielen, dass die jeweiligen Populationen (Gruppen von Tieren) nur mit einem Antigen immunisiert werden und nachher ein Mischen der Fraktionen zum Antikörperprodukt erfolgt. Bei einer Immunisierung der Tiere mit mehr als einem Antikörper sinkt nämlich der Gesamttiter an spezifischen Antikörpern, weil das Immunsystem zusätzlich belastet ist.

10

Dementsprechend ist ein nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbares Antikörperprodukt bevorzugt, wobei jeder spezifische Antikörper wenigstens zu  $6/n$  Gew.-% (bezogen auf den Gesamtantikörperanteil) im Antikörperprodukt enthalten ist. Wie bereits oben beschrieben ist dabei n bevorzugt  $\leq 10$ , weiter bevorzugt  $\leq 8$  und besonders bevorzugt  $\leq 6$ . In manchen Fällen ist n ganz besonders bevorzugt gleich 3.

15

Besonders bevorzugt ist ein durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbares oder hergestelltes Antikörperprodukt, das die oben weiter beschriebenen Spezifizierungen des erfindungsgemäßen Antikörperprodukt besitzt.

20

Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert, wobei die Erfindung nicht auf die folgenden Beispiele beschränkt ist.

Sofern nicht anders angegeben beziehen sich dabei alle (Mengen-) Angaben auf das Gewicht.

25

Bestimmungsverfahren:Bestimmungsverfahren für einen spezifischen Antikörper:

Die Bestimmung eines spezifischen Antikörpers in einem Antikörper-Produkt erfolgt vorzugsweise gemäß dem folgenden ELISA-Protokoll:

- 5 • ELISA-Reagenzien:
- a) 0.05 M Carbonat-Puffer oder Coating-Puffer
- i. Lösen von 0.21 g  $\text{NaHCO}_3$  in 50 ml destilliertem Wasser ( $\text{DW}_2$ ), lagerbar bei  $4^\circ \text{C}$  für bis zu 2 Wochen
- 10 ii. Lösen von 0.265 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in 50 ml  $\text{DW}_2$ , lagerbar bei  $4^\circ \text{C}$  für bis zu 2 Wochen
- iii. Vor Verwendung : Einstellen der  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf einen pH-Wert von 9.6 durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (ca. 22 ml  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  für 50 ml  $\text{NaHCO}_3$ )
- b) Wasch-Lösung oder PBS-T: PBS enthaltend 0.05 % Tween 20 (v/v)
- c) Blocking-Lösung: PBS-T enthaltend 5 % fettarme Trockenmilch.
- 15 d) Substrat-Lösung
- i. Lösen von 14.19 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in 500 ml  $\text{DW}_2$ , lagerbar bei Raumtemperatur für bis zu 1 Jahr.
- ii. Lösen von 10.5 g  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Zitronensäure) in 500 ml  $\text{DW}_2$ , lagerbar bei  $4^\circ \text{C}$  für bis zu 1 Jahr.
- 20 iii. Vor Verwendung: Mischen von 25 ml  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Lösung mit 25 ml Zitronensäure-Lösung (der pH-Wert sollte größer als 4.5 sein). Hinzusetzen von 20 mg O-Phenylendiamin-Dihydrochlorid (OPD), umhüllen mit Aluminium-Folie zum Schutz vor Licht, gut mischen um OPD zu lösen und vor Gebrauch 0.02 ml  $\text{H}_2\text{O}_2$  hinzusetzen.

- e) Stopp-Lösung
- i. Verdünnen von 4 ml 36N  $H_2SO_4$ -Lösung mit 44 ml  $DW_2$  zum Erhalten von 3N  $H_2SO_4$
  - ii. Lagerbar bei 4° C für mehr als 1 Jahr.
- 5 • ELISA-Verfahren:
1. Antigen-Coating: Lösen von Antigen in Coating-Puffer in Konzentration von 5-10  $\mu$ g/ml. Gut mischen und dispensieren von 0.1 ml in jedes Well einer 96-Well ELISA-Platte. Die Platte für 18 h bei 4° C stehen lassen.
  2. 3 Mal mit Wasch-Puffer waschen.
  - 10 3. Dispensieren von 0.1 ml Blocking-Puffer in jedes Well, inkubieren bei 37° C für 1 h.
  4. Waschen der Platte 3 Mal mit Wasch-Puffer. Nach dem Waschen kann die ELISA-Platte direkt für den nächsten Schritt verwendet werden oder nach Trocknung bei 37° C für 1 h bei 4° C für bis zu einen Monat gelagert werden.
  - 15 5. Auf einer 96-Well U-Boden-Platte, serienmäßige Verdünnungen der Antikörper-Samples unter Verwendung von PBS-T-Puffer durchführen. Transferieren von 0.1 ml der Antikörper-Verdünnungen auf die ELISA-Platte, beginnend mit den höchsten Verdünnungen.
  6. Inkubieren bei 37° C für 1 h.
  - 20 7. 6 Mal waschen der Platte.
  8. Dispensieren von 0.1 ml einer zweiten Antikörper-Lösung (HRP-markierte Anti-Huhn-Antikörper, verdünnt auf eine angemessene Konzentration) auf jedes Well, inkubieren bei 37° C für 1h.
  9. 6 mal waschen.
  - 25 10. Dispensieren von 0.1 ml Substrat-Lösung auf jedes Well; stehen lassen bei Raumtemperatur für 20 min.

11. Stoppen der Reaktion durch Zusetzen von 0.1 ml Stopp-Lösung . Bestimmung bei 490 nm mit einem Optical Density-Reader (OD-Reader).

Beispiele:

Herstellung eines erfindungsgemäßen Antikörperpräparates:

- 5 Populationen von ca. 18 Wochen alten LTZ- oder Hy-Line Hennen werden gemäß der Vorgehensweise in S. Hamada et al. (Infect Immun , 1991 , 59: 4161-4167) per intramus- kulärer Injektion einer Emulsionsmischung (ca. 1ml) enthaltend jeweils eine Antigen-Sorte (siehe hierzu unter „Herkunft der Antigene“) und Adjuvans immunisiert. Als Adjuvans können verschiedene Stoffe zum Einsatz kommen. Unter anderem sind Mineralöl-  
10 basierende, das komplette, das inkomplette Freund-Adjuvans oder andere den Effekt des Antigens verstärkende Adjuvantien möglich. Die Impfung wird alle 2 bis 15 Wochen wiederholt. Die Eier der geimpften Hennen werden über mehrere Wochen gesammelt, aufgeschlagen, das Eigelb separiert, sprühgetrocknet und anschließend entfettet (z.B. mittels Hexan) wie gemäß H. Suzuki et al, Aliment PharmTher, 2004; 20(Suppl. 1):185-92  
15 offenbart. Eine direkte Aufreinigung aus dem flüssigen Eigelb ist ebenso möglich . Hiermit erhält man ein an IgY höher konzentriertes Produkt.

- Die Herstellung eines erfindungsgemäßen Antikörperpräparates ist zusätzlich exempla- risch in Fig. 9 in Form eines Fließdiagramms dargestellt. Hierbei werden vor Herstellung des erfindungsgemäßen Produktes die Eigelbe (oder Aufreinigungsprodukte der Eigelbe)  
20 aus verschiedenen Populationen gemischt, die mit jeweils unterschiedlichen Antigen- Sorten immunisiert wurden.

- Eine erfindungsgemäß hergestellte getrocknete, entfettete Eigelb-Pulver-Mischung kann für die Tablettenproduktion benutzt werden: Für die Tablettenproduktion werden der Eigelb-Pulver-Mischung Hilfsstoffe wie Isomalt, Zellulose, Siliciumdioxid, Talkum, Kollid-  
25 on , und/oder Magnesiumstearat für die Tablettierung in einem Anteil von 20 bis 50% hinzugefügt. Die produzierte Tablette enthält ca. 10 Gew.-% spezifische Antikörper, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil der Tablette.

- Da es sich erfindungsgemäß um biologisch hergestellte Präparate handelt, ist dem Fachmann bewusst, dass die Anteile der Inhaltsstoffe biologischen Schwankungen  
30 unterliegen.

Herkunft der eingesetzten (und besonders bevorzugten) Antigen-Sorten:

Für die Herstellung des in den nachfolgenden Beispielen eingesetzten Präparatbeispiels 1 wurden folgende Antigene (= n Antigene) gewonnen:

- 5           - aus *Streptococcus mutans*: CA-GTase von *S. mutans* Serotyp c wird aus den Zellen von MT81 48 extrahiert (wie gemäß S. Hamada et al., J Gen Microbiol, 1989, 135:335-44 und Infect Immun. 1991, 59(1 1):41 6 1-41 67offenbart).
- 10           - aus *Poryphyromonas gingivalis*: Durch Zentrifugation/Extraktion wird das Enzym Gingipain aus der Membran von *Poryphyromonas gingivalis* (ATCC 33277) gewonnen (wie gemäß K. Yokoyama et al., Journal of Oral Science, Vol 49, No. 3, 201 -6, 2007, offenbart).
- 15           - *Candida albicans*: Zellen (JCM 1542) werden bei 4°C für 10 Minuten mit 8.000 rpm zentrifugiert, mittels steriler phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH 7,2) extrahiert. Anschließend werden die Zellen in PBS resuspendiert und für 10 min in einem Eisbad mit Ultraschall behandelt. Die beschallten Zellen werden gegen PBS dialysiert. Die Proteinkonzentration wird durch das BioRad Protein Assay-System bestimmt (BioRad Laboratories, CA, USA). (wie gemäß E.M. Ibrahim et al., Vaccine, 2008, 26, 2073—2080 offenbart).
- 20           - *Escherichia coli*: komplette Zellen des *Escherichia coli* F18, Serotyp F107 (107/86), beschrieben von H. Yokoyama et al., The Journal of Veterinary Medical Science, Vol. 59, No. 10, pp. 917-921, 1997.
- 25           - aus *Clostridium perfringens*: Alpha- und Beta-Toxin von *Clostridium perfringens* Typ C (NCTC3227) wird gewonnen (wie gemäß M. W. Odentaal, Purification of the alpha toxin of *Clostridium perfringens* type A by ultra filtration and gel chromatography. Onderstepoort J. Vet. Res., v. 54, p. 39- 43, 1987 und J. Sakurai et al., Purification and characterization of *Clostridium perfringens* beta toxin. Toxicon Volume 25, Issue 12, 1987, Pages 1301 - 1310offenbart).
- aus *Salmonella typhimurium*: das Antigen wird aus der *Salmonella typhimurium*-Zelle (ATCC-1 331 1) erhalten (wie gemäß H. Yokoyama et al., Vaccine,

Vol 16, No. 4, pp. 388-393, 1998 und H. Yokoyama et al., American Journal of Veterinary Research, Vol. 59, No. 4, pp. 416-420, 1998 offenbart).

Präparatbeispiel 1:

Für die Herstellung des in den nachfolgenden Beispielen eingesetzten Präparats wurde  
5 wie folgt vorgegangen:

- Populationen von ca. 12 bis 30 Wochen alten LTZ- oder Hy-Line Hennen wurden gemäß den Angaben in den oben erwähnten Literaturstellen der eingesetzten Antigen-Sorten immunisiert. Im Falle der Immunisierung mit Alpha- und Beta-Toxin von *Clostridium perfringens* Typ C (NCTC3227) erfolgte die  
10 Immunisierung analog zu H. Yokoyama et al., The Journal of Veterinary Medical Science, Vol. 59, No. 10, pp. 917-921, 1997:
- Wiederholung der Impfung alle 2 bis 10 Wochen und Sammlung der Eier der geimpften Hennen über mehrere Wochen ab Woche 2 nach der zweiten Immunisierung.
- 15 - Lagerung der Eier bei 8°C
- Aufbrechen der Eier
- Separieren des Eigelbs der Eier; jedes Eigelb enthielt einen spezifischen Antikörper-Anteil von ca. 10 Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Eigelbs, gegenüber dem spezifischen Antigen, mit dem die zugehörige Henne beimpft worden war  
20
- Filterung des Eigelbs mit einer Maschengröße von 250 µm
- Mischen der Eigelbe der Eier, so dass eine Eigelb-Mischung entstand, in der zu annähernd gleichen Teilen spezifische (polyklonale) Antikörper gegen die eingesetzten Antigen-Sorten enthalten waren; die Mischung der Eigelbe  
25 enthielt einen spezifischen Antikörper-Anteil von 10 Gew.-%, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil der Mischung

- Hinzufügen von Oligosacchariden (ca. 2 - 25 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge des Eigelbpulvers z.B. ISO von der Fa. NissiCo., Ltd. Nagoya, Japan) zur Gewährleistung der Weiterverarbeitbarkeit nach der Entfettung.
- 5 - Pasteurisation der Eigelb-Mischung für 20 Minuten bei 60 - 63 °C und Abkühlen der pasteurisierten Mischung
- Sprühtrocknung der pasteurisierten Mischung zu Eigelb-Pulver (Ternes et al. (Hrsg.): Ei und Eiprodukte, 1994, Parey, Berlin und Hamburg)
- Siebung des sprühgetrockneten Eigelb-Pulvers zur Homogenisierung und zur Entfernung von Verklumpungen mit einer Maschengröße von 2-3 mm
- 10 - Entfettung des Eigelb-Pulvers gemäß H. Suzuki et al, Aliment PharmTher, 2004; 20(Suppl. 1):185-92
- Trocknung des entfetteten Eigelb-Pulvers

Das gemäß obiger Herstellung gewonnene Eigelb-Pulver wurde in den nachfolgenden Beispielen eingesetzt und ist nachfolgend als „Präparat“ bezeichnet. Das Präparat  
15 enthielt einen Gesamt-Antikörper-Anteil von ca. 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Präparats. Der Gesamt-Antikörper-Anteil enthielt ca. 10 Gew.-% spezifische Antikörper gegen die eingesetzten Antigen-Sorten, bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Präparats. Jede spezifische Antikörper-Sorte (gerichtet gegen eine der eingesetzten Antigen-Sorten) lag mit einem Anteil von ca. 10/6 Gew.-%, bezogen auf den  
20 Gesamt-Antikörper-Anteil des Präparates, im Präparat vor. Ferner lagen im Präparat weitere typische Eigelbbestandteile vor (Ternes et al. (Hrsg.): Ei und Eiprodukte, 1994, Parey, Berlin und Hamburg). Der Fettanteil betrug sich auf ca. 5 Gew.-%, Gesamtproteingehalt ca. 55 Gew.-%, Kohlenhydrate ca. 27 Gew.-%, Asche ca. 3,5 Gew.-%, und die Restfeuchte des eingesetzten Pulvers betrug ca. 4 Gew.-%.

#### 25 Präparatbeispiel 2:

Das Präparatbeispiel 2 wurde analog zu dem Präparatbeispiel 1 hergestellt, allerdings wurden folgende Antigene

- Escherichia coli F18 Zellen, Serotype F107 (107/86),
- Alpha- und Beta-Toxin von Clostridium perfringens Typ C (NCTC3227),
- Antigen gemäß H. Yokoyama et al. der Salmonella typhimurium-Zelle (ATCC-1331 1)

5 zur Immunisierung eingesetzt.

Das Präparatbeispiel 2 wurde außerdem in Formulierungen wie Brausepulver und Tabletten (insbesondere magensaftresistente Tabletten) verwendet. Die eingesetzte Menge des Präparatbeispiels 2 beträgt 0,375 g pro Tablette bzw. 5 g pro Verpackungseinheit Brausepulver.

10 Es sei an dieser Stelle noch einmal betont, dass für den Einsatz und die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Produkte der entscheidende Faktor der Anteil an spezifischen Antikörpern (polyklonal oder monoklonal ist). Da es sich bei dem für die nachfolgenden Beispiele eingesetzten Präparat um ein Produkt handelt, das aus natürlichen Quellen (Hühnereiern) gewonnen wurde, sind selbstverständlich gewisse Schwankungen der  
15 Bestandteile üblich und unvermeidbar.

#### Wirkungsbeispiel:

Neutralisationsfähigkeit des IgY-Präparates (Präparatbeispiel 2)

Einem gesunden Probanden wurde Blut entnommen, das anschließend so mit Heparin behandelt wurde, dass es nicht mehr gerinnt. Es resultiert Heparinblut. Das Heparinblut  
20 wurde anschließend in seine Bestandteile aufgetrennt, um das Blutplasma zu gewinnen. 2 ml des so gewonnenen Blutplasmas wurden mit 2 ml *E. coli* Control Standard Endotoxin (50 EU/ml) bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> für 24 Stunden inkubiert. Es entsteht eine Basisplasmalösung, die eine definierte Menge eines standardisierten Endotoxins enthält. Weitere Hinweise zum verwendeten Standard Endotoxin können der Beschreibung zum  
25 Limulus Amebocyte Lysate, Endosafe Endochrome-K Testsystem (U.S. License No. 1197) entnommen werden.

Bereitstellung der Testlösungen:

Testlösung B: erfindungsgemäße Testlösung gegen *E. coli*, *Salmonella* und *C. perfringens* (Präparatbeispiel 2)

Der hergestellten Basisplasmalösung wurden in einem Schritt a) 100  $\mu$ l entnommen, die  
5 anschließend in einem Schritt b) mit 100  $\mu$ l der gelösten Testsubstanz (IgY; 0,25 g/ml, aus  
Präparatbeispiel 2 in Wasser gelöst) homogen vermischt wurden. Die gelöste Test-  
substanz enthielt ein Gemisch erfindungsgemäßer Antikörper gegen *E. coli*, *Salmonella*  
und *C. perfringens* (Präparatbeispiel 2). In einem nachfolgenden Schritt c) wurde die so  
hergestellte Lösung bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> für weitere 3 Stunden inkubiert. In einem  
10 anschließenden Schritt d) wurde die Lösung, unter Berücksichtigung der späteren Zuga-  
be der LAL-Reagenz, auf eine Endotoxinkonzentration von 2 EU/ml durch Zugabe von  
Wasser verdünnt und in einem Schritt e) bei 75°C in einem Wasserbad für 5 Minuten  
inkubiert (Inaktivierung).

Die so inaktivierte Testlösung wurde anschließend mit Hilfe des LAL-Tests (Endosafe  
15 Endochrome-K Testsystem) untersucht. Dazu wurde die inaktivierte Testlösung mit der  
LAL-Reagenz unter Berücksichtigung des vom Hersteller vorgegebenen Verfahrens  
vermischt und anschließend auf eine 96-Well-Platte pipettiert. Die Untersuchung erfolgte  
durch einen ELISA-reader und einer anschließenden Auswertung.

Testlösung A: Vergleichslösung (Kontrolllösung), die keine Antikörper umfasst

20 Testlösung A wurde analog wie Testlösung B hergestellt, mit der Abweichung, dass unter  
Schritt a) 200  $\mu$ l Basisplasmalösung entnommen wurden und Schritt b) nicht durchgeführt  
wurde.

Testlösung C: Vergleichslösung, umfassend nicht-erfindungsgemäße Antikörper (IgG,  
Lactobin N; Dr. Wolz Zell GmbH)

25 Testlösung C wurde analog wie Testlösung B hergestellt, mit der Abweichung, dass unter  
Schritt b) 100  $\mu$ l einer Lactobin N-Lösung (Hersteller: Dr. Wolz Zell GmbH) verwendet  
wurden. Die Antikörperkonzentration entsprach der Konzentration in Testlösung B.

Figur 10 (Fig. 10) zeigt das Ergebnis des ELISA-Tests für die Testlösungen A, B und C.  
Der Test quantifiziert die Menge an freiem Endotoxin in den jeweiligen Testlösungen.

Testlösung A (Kontrolllösung), die keine Antikörper zur Neutralisation der Endotoxine enthält, zeigt die höchste Menge freien Endotoxins.

Die erfindungsgemäße Testlösung B zeigt hingegen die niedrigste Menge.

Im Vergleich zur Testlösung C (Vergleichslösung mit Lactobin N), zeigt die erfindungsgemäße Testlösung B eine deutlich bessere Neutralisation des Endotoxins als unter  
5 Verwendung des Lactobin N.

#### Anwendungsbeispiele:

##### Beispiel 1:

Patientendaten: 32 Jahre, weiblich

10 Dauer des Schmerzsyndroms: 9 Jahre

##### **Diagnose:**

Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS Typ I) nach komplexer Verletzung des rechten Daumens mit Frakturen des Grund- und Endglieds und Schädigung der Nervenversorgung.

15 Nach 3 operativen Eingriffen (Osteosynthese der Fraktur, Metallentfernung, operativer Lösung verwachsener Strecksehnen) anhaltende Schmerzen in Ruhe und verstärkt bei und vor allem nach Belastung (schmerzhafte posttraumatische Mononeuropathie).

##### **Lokalbefund:**

20 Brennend stechende Missempfindungen im Bereich des gesamten Daumens mit Betonung der Narbenregion, hier auch spontan einschließende Schmerzen und Schmerzauslösung durch leichte Berührung (Allodynie) sowie Auslösen ausstrahlender Schmerzphänomene bei Druck (Hoffmann-Tinel-Zeichen an dem verletzten Hautnerv). Außerdem pochende und stechende Dauerschmerzen (Tiefenschmerz) in den beiden körpernahen Gelenken des Daumens. In diesen beiden Gelenken radiologischer Nachweis einer  
25 Arthrose (Schmerzen entsprechen einer aktivierten Arthrose). Der rechte Daumen ist im

Vergleich zum linken deutlich verschmächtigt, d. h. Haut und Weichteilmantel des Daumens sind dünner (Atrophie).

#### **Therapeutische Beeinflussbarkeit der Schmerzen:**

Keine Schmerzlinderung durch zentral und peripher wirkende Schmerzmittel, Antidepressiva, Antikonvulsiva, transkutane elektrische Nervenstimulation.

Opiatinjektion am zervikalen Grenzstrang des Sympathikus (GLOA) löscht alle Schmerzanteile vollständig für die Dauer von durchschnittlich 48 Stunden.

#### **Nachweis einer wesentlichen Besserung der Krankheitssymptome unter der oralen Therapie mit einem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter immunisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

Die Patientin wurde in eine Therapiestudie mit Anti-LPS-Hyper-IgY aufgenommen. Studienzeitraum 4 Wochen, aufgeteilt in zwei gleiche Zeitabschnitte von 14 Tagen mit unterschiedlicher Dosierung des Studienpräparats, Testung der klinischen Wirkung (Tagebuchdokumentation der Schmerzen und der Parameter der Lebensqualität) und der Wirkungen auf ein breites Spektrum immunologischer Laborparameter vor Beginn und am Ende der Studienmedikation.

#### **Therapieeffekt:**

In den ersten zwei Studienwochen tägliche Einnahme von 2-mal 1,25g des Präparats (Tagesdosis 2,5g), darunter anhaltende Beseitigung des pochend-klopfenden Tiefenschmerzes in den gelenknahen Strukturen des rechten Daumens (Arthroseschmerz), neuropathischer Oberflächenschmerz im Bereich der Narbenregion in dieser Dosis unverändert.

In der zweiten Studienperiode, ebenfalls über einen Zeitraum von zwei Wochen, tägliche Einnahme von 2-mal 2,5g des Präparats (Tagesdosis 5g), dann auch wesentliche Besserung der neuropathischen Schmerzkomponente (siehe Fig. 1). Mit Einsetzen der weitgehenden Schmerzfreiheit und Wiedererlangung der meisten Funktionen der Hand besserte sich auch die Konzentrationsfähigkeit, der Aktivitätsspielraum (Aktivität), die mit dem

Krankheitsbild aufgetretene Tagesmüdigkeit (chronisches Müdigkeitssyndrom, körperliche Erschöpfung), die Schlafqualität und Stimmung (siehe Fig. 2).

Im Laborteil der Studie fand sich eine wesentliche Reduktion der durch Endotoxin aktivierten Monozyten im peripheren Blut (Reduktion erfolgte durch Apoptose), ein Abfall der Gesamtzahl der Monozyten auf Normwerte und bei der quantitativen Analyse von 22 Botenstoffen des Immunsystems (Chemokine, Zytokine, Wachstumsfaktoren) eine im Ausmaß unterschiedliche aber im Prinzip einheitliche Reduktion der Plasmakonzentrationen entzündungsfördernder Proteine und eine wesentliche Zunahme der meisten Proteinfaktoren mit entzündungshemmender Funktion.

#### 10 **Auslassversuche:**

Nach Abschluss der Studie erfolgte die Fortsetzung der Studienmedikation wegen fehlender Alternativen. Zweimaliger Auslassversuch der IgY-Medikation mit Wiederkehr der Schmerzen und Allgemeinsymptome nach 4-5 Tagen.

#### **Zusammenfassung:**

15 Neuropathische Schmerzen im Bereich verletzter peripherer Nerven wurden bislang als eigenständige Diagnosen bekannter Ätiologie und Pathogenese dargestellt und ließen sich durch diese Merkmale von den idiopathischen Schmerzsyndromen abgrenzen. Zur Therapie schmerzhafter Mono- und Polyneuropathien sind einige Medikamente zugelassen, es existieren evidenzbasierte Therapieempfehlungen, die auch nichtmedikamentöse  
20 Elemente enthalten. Ein grobes Missverhältnis zwischen Qualität der Therapieeffekte und Ausmaß der Nebenwirkungen und Komplikationen weisen aber auf erhebliche Lücken hin, die sowohl die Patientenversorgung als auch die wissenschaftlichen Grundlagen betreffen.

Die überraschend positive Wirkung des spezifischen IgY-Präparats bei dieser Patientin  
25 weist darauf hin, dass dem durch Blutzellen übertragenen Endotoxin im Einzelfall auch bei einer verletzungsbedingten Mononeuropathie eine ursächliche Rolle für die Chronifizierung von Schmerzen zukommt.

In Fig. 1 wird das Schmerzniveau durch Mittelwerte der numerischen Tagesbewertungen in den zwei Studienabschnitten graphisch dargestellt.

Auf der Ordinate ist die numerische Rating Skala (NRS) aufgetragen. Die Ordinate weist einen Werte-Bereich von 0 bis 10 auf, wobei „0“ keinen Schmerz und „10“ maximal vorstellbaren Schmerz bedeutet. Die Abszisse entspricht der Zeitachse in Tagen.

Die NRS ist neben der visuellen Analogskala (VAS) die am meisten verwendete Bewertungsmethode akuter und chronischer Schmerzen, die in Schmerztagebüchern eine aussagefähige Kontrolle von Therapieeffekten erlaubt. Patienten mit chronischen Schmerzen sind mit dieser Form der Bewertung der Intensität ihrer Schmerzen vertraut.

Der Beginn der Tagebuchaufzeichnungen erfolgte bei dieser Patientin mit Beginn der Studienmedikation am Tag 15.

Anstelle der Tageswerte sind deren Mittelwerte über beide Zeitabschnitte dargestellt.

In Fig. 2 werden Lebensqualitäts-Parameter (körperliche Erschöpfung, Konzentrationsfähigkeit, Stimmung, Aktivität, Schlafqualität, Stuhlgang) graphisch dargestellt.

Die positiven Effekte auf Parameter der Lebensqualität werden mit der Abnahme der Tagesmüdigkeit und dem Anstieg des Aktivitätsspielraums (Aktivität) besonders deutlich. Die numerische Bewertungsskala von 0 = keine Krankheitssymptomatik bis 10 = maximale Krankheitssymptomatik wird hier analog zur Bewertung der Schmerzen herangezogen. Patienten mit chronischen Schmerzen sind mit dieser Form der Bewertung des Schweregrads ihrer Symptome durch das Führen eines Schmerztagebuchs vertraut.

#### Beispiel 2:

Patientendaten: 39 Jahre, weiblich

Dauer des komplexen Schmerzsyndroms: Weichteilrheuma 30 Jahre, Arthrose 20 Jahre, Neuropathie nach Nervenverletzung 5 Jahre

**Diagnosen:**

1. Weichteilrheuma
2. schwere Arthrose mit Ruhe- und Belastungsschmerz im rechten Kniegelenk. Zustand nach künstlichem Gelenkersatz beider Hüften (Arthrose).
- 5 3. schmerzhafte Mononeuropathie des linken Wadenervs mit Spastik nach irreparabler Verletzung.

**Lokalbefund:**

Erhebliche Schwellung und Überwärmung des rechten Kniegelenks mit unerträglichen  
nächtlichen Ruheschmerzen trotz Kühlung mit Eisbeuteln und Einnahme entzündung-  
10 shemmender Pharmaka.

Spastischer Spitzfuß rechts mit teigiger Schwellung, hier oberflächlicher Brennschmerz  
und einschießende Nervenschmerzen. Druckschmerzhafte, schnell ermüdbare Muskula-  
tur, druckschmerzhafte Sehnenansätze und Weichteile über den meisten Gelenken.

**Therapeutische Beeinflussbarkeit der Schmerzen:**

- 15 Trotz Dauermedikation mit Antidepressiva, Antikonvulsiva und Antirheumatika und Nut-  
zung von Gehhilfen bestand eine massive, vor allem schmerzbedingte Einschränkung  
der wichtigsten Funktionen des täglichen Lebens.

**Nachweis einer wesentlichen Besserung der Krankheitssymptome unter der oralen  
Therapie mit einem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter  
20 immunisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

Teilnahme an derselben Studie wie die Patientin aus Beispiel 1.

- Bereits nach 6 Tagen IgY-Therapie unter der Anfangsdosierung von 2-mal 1,25g Einset-  
zen einer Linderung der Weichteil-rheumatischen Beschwerden und Besserung einiger  
Parameter der allgemeinen Lebensqualität (siehe Fig. 4). In den letzten 5 Studientagen  
25 unter doppelter Tagesdosis (insgesamt 5,0 g) nochmals wesentliche Besserung aller

Schmerzsymptome, überraschend eindeutig auch der Nervenschmerzen im linken Fuß und der Ruheschmerzen im rechten Kniegelenk. Hier auch Rückgang der Schwellung und Überwärmung sogar unter Verzicht auf entzündungshemmende Rheumamittel (siehe Fig. 3).

- 5 Im Laborteil der Studie fand sich eine wesentliche Reduktion der durch Endotoxin aktivierten Monozyten im peripheren Blut (Reduktion durch Apoptose), ein Abfall der Gesamtzahl der Monozyten auf Normwerte und bei der quantitativen Analyse von 22 Botenstoffen des Immunsystems (Chemokine, Zytokine, Wachstumsfaktoren) eine einheitliche Reduktion der Plasmakonzentrationen entzündungsfördernder Proteine und eine wesent-
- 10 liche Zunahme der zentralen Proteinfaktoren mit entzündungshemmender Funktion.

#### **Auslassversuche:**

Die Behandlung wurde mit dem Studienpräparat fortgesetzt, da die Erfolge durch keine bekannte Alternative erreicht werden konnten. Die Wirksamkeit wurde durch 2 Auslassversuche im Verlauf eines Jahres kontrolliert und bestätigt.

#### **15 Zusammenfassung:**

Es ist eine überraschende Wirkung auf die neuropathischen Schmerzen bei einer Mono-neuropathie nach peripherer Nervenverletzung durch orale IgY-Medikation eingetreten.

- Darüber hinaus wurden in diesem Fall auch die Schmerzen, Schwellung und klinischen Entzündungszeichen der aktivierten Arthrose im Kniegelenk subjektiv und objektiv ge-
- 20 bessert.

Die aktivierte Arthrose ist eine eigenständige Diagnose mit objektiven radiologischen und klinischen Diagnosekriterien sowie einer in wesentlichen Teilen aufgeklärten Ätiologie und Pathogenese.

- Mit dem individuellen Nachweis einer wesentlichen Reduktion der Endotoxin-Beladung zirkulierender Immunzellen im peripheren Blut durch die oral verabreichten Antikörper
- 25 besteht auch ein Kausalzusammenhang der Endotoxin-Beladung der Blutzellen mit der entzündlichen Aktivierung der Kniegelenksarthrose im vorliegenden Beispiel.

Ein solcher Kausalzusammenhang ist zumindest für Endotoxin nie untersucht und daher auch nie nachgewiesen worden und somit überraschend.

In Fig. 3 wird das Schmerzniveau von 3 Schmerzphänotypen mittels gleitendem Dreita-  
gesdurchschnitt graphisch dargestellt. Die Ermittlung des Schmerzniveaus erfolgt durch  
5 die Patientin über ein Tagebuch mittels NRS. Jeder Messpunkt ist ein Mittelwert aus 3  
zurückliegenden Tagen („gleitender Dreitagesdurchschnitt“).

Fig. 3 offenbart unter Behandlung mit Anti-LPS-Hyper-IgY eine synchrone Reaktion

- der Weichteil-rheumatischen Schmerzen (Muskel-, Glieder-, Sehnenschmerz)
- der Schmerzen bei aktivierter Gonarthrose links (Gelenkschmerz; überwiegend  
10 Arthrose linkes Knie)
- der neuropathischen Schmerzen nach peripherer Nervenverletzung (rechtsseitiger  
Nervus peroneus; Nervenschmerz (Peroneusläsion)).

In Fig. 4 wird der Verlauf von Lebensqualitäts-Parameter (körperliche Erschöpfung ,  
Konzentrationsfähigkeit, Stimmung , Aktivität, Schlafqualität, Stuhlgang) der Patientin  
15 unter der Studienmedikation mittels gleitendem Dreitagesdurchschnitt graphisch darges-  
tellt.

Fig. 4 offenbart unter Behandlung mit Anti-LPS-Hyper-IgY eine synchrone Besserung

- der Tagesmüdigkeit (körperliche Erschöpfung)
- der Konzentrationsfähigkeit
- 20 · des Aktivitätsspielraums (Aktivität)
- der psychischen Verfassung (Stimmung).

Die Wiedergabe des Schweregrads der Krankheitssymptome erfolgt mittels NRS auf der Ordinate. Die Messpunkte auf der Ordinate sind die Mittelwerte der NRS-Werte der letzten 3 zurückliegenden Tage aus dem Patiententagebuch.

Beispiel 3:

5 Patientendaten: 56 Jahre, weiblich

Dauer des komplexen Schmerzsyndroms: 13 Jahre

**Diagnosen:**

1. komplexes regionales Schmerzsyndrom an beiden oberen Extremitäten
2. Meralgia parästhetica beidseits = Engpasssyndrome der Hautnerven an der Außenseite der Oberschenkel beim Durchtritt der Nerven unter dem Leistenband .  
10
3. Morton'sche Metatarsalgie (Morton-Metatarsalgie) an beiden Füßen (Kompressions-syndrom der Fußsohlennerven zwischen 1. und 2. Zehe
4. Reizdarmsyndrom mit heftigsten abdominellen Schmerzattacken (Koliken) vorwiegend im Unterbauch lokalisiert
- 15 5. Painful bladder Syndrome /Interstitielle Zystitis (PBS/IC), eine Erkrankung der Harnblase unbekannter Ätiologie. Es handelt sich um anhaltende Schmerzen in der Harnblase mit starkem Harndrang bei bereits geringer Füllung des Organs. Auch die Blasenentleerung kann sehr schmerzhaft sein. Eine Infektion der ableitenden Harnwege oder eine andere lokale Pathologie kann nicht nachgewiesen werden . Bei der endoskopischen  
20 Inspektion der Blasenschleimhaut sind Zeichen der Entzündung zu erkennen. Die Biopsie zeigt in der Regel eine Vermehrung von Entzündungszellen vom Typ der eosinophilen Granulozyten und Mastzellen, was auf einen allergischen Typ der Entzündung hinweist.

## 6. Neurodermitis

**Anamnese und Lokalfund:**

Die Patientin entwickelte nach einem Bagatellunfall ein komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) der linken Hand, das sich auf die gesamte linke obere Extremität ausdehnte (Schulter-Arm-Hand-Syndrom). Das ist die Kombination aus den 3 Einzeldiagnosen einer Periarthropathie des Schultergelenks, einer Epicondylitis humeri radialis und einem CRPS der Hand. Bei der Patientin kam es zusätzlich zu einem Engpasssyndrom in der knöchernen Rinne des Ellenbogens mit Verlust der sensiblen und motorischen Nervenfunktion im Bereich der betroffenen Hand.

Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelte sich zusätzlich ein Engpasssyndrom des rechten Mittelhandnervs (Karpaltunnel-Syndrom). Nach dessen operativer Behandlung trat dann auch ein Komplexes regionales Schmerzsyndrom der rechten Hand auf, so dass die Patientin neben den Schmerzen auch unter dem kompletten Funktionsverlust beider Hände litt.

**15 Therapeutische Beeinflussbarkeit der Schmerzen:**

Unter der 6-monatigen erfolglosen interdisziplinären täglichen Schmerztherapie entwickelten sich weitere Engpasssyndrome peripherer Nerven an beiden Oberschenkeln und Füßen (Meralgia parästhetika und Morton'sche Metatarsalgie).

Das *gesamte* Krankheitsbild inklusive der Neurodermitis konnte schließlich durch eine intravenöse Behandlung mit dem humanen C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) Bennert® in Kombination mit niedermolekularem Heparin erfolgreich behandelt werden. Da bei der Patientin kein C1-INH Mangel nachgewiesen werden konnte, handelte es sich um eine off-label Medikation (Behandlung außerhalb der zugelassenen Indikationen). Die Behandlung musste in Intervallen von durchschnittlich 8 Wochen fortgeführt werden.

**25 Nachweis einer gleichwertigen Beseitigung der Krankheitssymptome unter der oralen Therapie mit einem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter immunisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

Die Aufnahme der Patientin in die bereits in den Beispielen 1 und 2 beschriebene Therapiestudie mit IgY erfolgte, nachdem die Wirkung der letzten Bennert® Injektionen ausgeklungen waren und alle oben genannten Krankheitssymptome, die Neurodermitis und heftigste Kopfschmerzen wiedergekehrt waren .

#### 5 Therapieeffekt:

Bereits innerhalb der ersten Studienwoche kam es unter der Anfangsdosierung von 2-mal 1,25g IgY zu einer vollständigen Beseitigung der Kopfschmerzen und der abdominellen Kolikschmerzen. Zu Beginn der 2. Studienphase (Beginn der dritten Behandlungswoche mit IgY) verschwanden auch die neuropathischen Schmerzen und die Sensibilitätsstörungen der Engpass Symptome an beiden unteren und oberen Extremitäten und die Schulterschmerzen und Bewegungseinschränkungen (siehe Fig. 5). Die allgemeinen Krankheitssymptome der komplexen Gesundheitsstörung und die Neurodermitis verschwanden mit den Schmerzen, nur die Tagesmüdigkeit blieb auf einem niedrigen Niveau bis zum Ende der Studienperiode bestehen. Unter Fortführung der Therapie in der geringen Anfangsdosierung verschwand dann auch die Fatigue-Symptomatik in den folgenden Monaten vollständig.

Im Laborteil der Studie fand sich eine wesentliche Reduktion der durch Endotoxin aktivierten Monozyten im peripheren Blut (Reduktion durch Apoptose), ein Abfall der Gesamtzahl der Monozyten auf Normwerte und bei der quantitativen Analyse von 22 Botenstoffen des Immunsystems (Chemokine, Zytokine, Wachstumsfaktoren) konnten wie bei allen Studienteilnehmern mit gutem Heilerfolg wesentliche therapiebedingte Veränderungen gemessen werden. Bei dieser Patientin lagen die größten Veränderungen jedoch in einem anderen Spektrum der Chemokine.

#### Auslassversuche:

Nach Abschluss der Studie wurde die Studienmedikation in der niedrigeren Dosierung über 4 Monate fortgesetzt. Ein Rückfall der Krankheitssymptome trat erst wieder auf, nachdem die Studienmedikation über weitere 3 Monate abgesetzt war.

**Zusammenfassung:**

Es ist eine überraschende Wirkung auf die neuropathischen Schmerzen eingetreten, wobei die neuropathischen Funktionsstörungen nicht durch Verletzungen peripherer Nerven sondern durch eine nahezu generalisierte Engpass-Symptomatik peripherer Nerven entstand. Diese Wirkung trat binnen einer Woche in der niedrigsten Dosierung auf und war in ihrer Qualität einer Behandlung mit Bennert® gleichwertig.

Die Schmerzen und Funktionsstörungen im Bereich des Schulter- und Ellbogengelenks im Sinne einer ungewöhnlich heftig verlaufenden Periarthritis und Epicondylitis waren erst nach 15-16 Tagen komplett beseitigt. Diese überaus häufige Form einer entzündlichen gelenknahen Erkrankung trat zwar im Zusammenhang mit der rätselhaften Systemerkrankung der Patientin auf, es ist jedoch mit dem überraschend höchst erfolgreichen Ansprechen auf die IgY-Therapie zu vermuten, dass diese Erkrankung allgemein eine Form der Endotoxin-vermittelten Krankheiten des Bewegungsapparats darstellt. Damit besteht die Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie mit Antikörperpräparaten, insbesondere dem eingesetzten speziellen IgY-Präparat bei einem noch unbekanntem Anteil der Patienten mit diesen Erkrankungen Erfolg versprechend eingesetzt werden kann.

In dieser Analogie kann das gleiche für die Reizdarmsymptomatik und die Symptome der interstitiellen Zystitis vermutet werden.

Auch die ausgeprägte Neurodermitis der Patientin war unter der IgY-Therapie nicht mehr aufgetreten. Reizdarmsyndrom, interstitielle Zystitis und Neurodermitis haben eine gemeinsame immunologische Besonderheit: An den nachweisbaren entzündlichen Organveränderungen sind pathologisch aktivierte Mastzellen beteiligt. Dieser Zelltyp des Immunsystems hat auch Bindungsstellen für Endotoxin, so dass unter bestimmten Umständen auch eine Aktivierung dieser Zellen in verschiedenen Organsystemen gleichzeitig durch dieses Toxin in Gang gesetzt werden kann. Im Rahmen der spezifischen oralen Antikörpertherapie mit IgY wird Endotoxin bereits im Darm teilweise eliminiert.

Fig. 5 stellt den Verlauf der Intensität von 3 unterschiedlich klassifizierten Schmerzsymptomen (der drei schwersten Schmerzphänotypen) dieser Patientin mittels Selbsteinschätzung über NRS-Werte nach erstmaliger Behandlung mit dem speziellen IgY-Präparat dar. Die Messpunkte auf der Ordinate sind die Mittelwerte der NRS-Werte der letzten 3 Tage aus dem Patiententagebuch. Die Abszisse entspricht der Zeitachse in Tagen. Der Beginn

der IgY-Einnahme erfolgte an Tag 15 und die Fortsetzung erfolgte in doppelter Dosierung ab Tag 29.

Beispiel 4 :

Patientendaten: 55 Jahre, weiblich

5 Dauer des komplexen Schmerzsyndroms: 12 Jahre

**Diagnosen:**

1. Post-Zoster-Neuralgie des 1. und 3. Trigeminusastes rechts (Mononeuropathie des Trigeminus nach Herpes Zoster)
2. Migräne ohne Aura
- 10 3. beidseitige Achillodynie (entzündliche Enthesiopathie der Achillessehnen) bei Zeichen einer Autoimmunerkrankung (undifferenzierte Kollagenose)
4. Reizdarmsyndrom mit episodischer Diarrhö (Durchfall)
5. Sekundäres Antikörpermangel-Syndrom (IgG und IgA)
- 15 6. Laborchemischer Hinweis auf das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung (Autoantikörper) i. S. einer noch undifferenzierten Kollagenose

**Anamnese und Lokalfund:**

Die Patientin hatte vor längerer Zeit (> 10 Jahre) einen Herpes Zoster (Gürtelrose) im Stirn- und Oberkieferast des rechten Trigeminus, nach Abheilen der Virusinfektion blieben Dauerschmerzen, eine Gefühlsminderung und heftigste Schmerzattacken vor allem  
20 hinter dem rechten Auge, dem Nasenflügel und im Bereich des rechten Zungenrands bestehen (Post-Zoster-Neuralgie).

Die Gesichtsschmerzattacken setzten täglich vor oder nach episodischem Durchfall ein, der durch eine in kurzer Folge auftretende wässrige Stuhlentleerung charakterisiert war (Reizdarmsyndrom).

Die Gesichtsschmerzattacken traten darüber hinaus immer in Begleitung von verstärktem Schwitzen und/oder Schüttelfrost auf.

Es bestand bereits vor der Gesichtsnuralgie eine Migräne ohne Aura, die bis zum Beginn der IgY-Therapie mit durchschnittlich 7 Migränetagen pro Monat auftrat.

Im weiteren Krankheitsverlauf stellte sich eine beidseitige Achillodynie ein, die phasenweise zu einer erheblichen Gehbehinderung führte. Die Achillodynie ist eine schmerzhafte Erkrankung der Achillessehnen, die entweder als eigenständige entzündliche Erkrankung z. B. nach Überlastung der Sehne oder als Nebensymptom einer rheumatischen Erkrankung auftritt.

#### **Therapeutische Beeinflussbarkeit der Schmerzen:**

Die Dauermedikation zur Kontrolle der Schmerzen bestand in einer Kombination aus 6 verschiedenen Pharmaka: Einem Antiepileptikum (Pregabalin), 2 Antidepressiva (Amitriptylin und Duloxetin) dem Schmerzmittel Flupirtin und den Opioiden Tilidin und Fentanyl (20C^g Stick bei Bedarf). Die Patientin hatte bereits 9 Schmerzpraxen, Neurologische Kliniken und Orthopäden (Achillodynie) konsultiert. Sie litt unvermindert an allen 3 Schmerzsyndromen, dem Reizdarmsyndrom und zusätzlich unter den Nebenwirkungen der vielen Medikamente.

#### **Nachweis einer wesentlichen Linderung der Krankheitssymptome unter der oralen Therapie mit einem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter immunisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

Die Behandlung mit dem speziellen IgY begann mit der niedrigen Studiendosierung (2-mal 1,25g). Mit Beginn der Behandlung trat keine einzige Migräne mehr auf. Die Achillodynie und die Reizdarmsymptomatik klangen im Verlauf eines Monats ebenfalls aus.

Die Post-Zoster-Neuralgie blieb unter dieser Dosierung unverändert, ebenso der Medikamentenverbrauch. Mit der Verdoppelung der Dosierung (2-mal 2,5g) nach 3 Monaten

Behandlung mit der niedrigen Studiendosierung ging die Häufigkeit der Gesichtsschmerzattacken wesentlich zurück und die Attackendauer verkürzte sich von einer Stunde auf wenige Minuten. Die Schmerzintensität blieb unbeeinflusst. Einige Medikamente konnten ganz abgesetzt, andere in der Dosis vermindert werden. Das Allgemeinbefinden besserte sich grundlegend.

Durch Substitution des (relativ geringen) Antikörpermangels mit intravenösen humanen Immunglobulinen verschwanden alle verbliebenen Schmerzen und Krankheitssymptome vollständig, die Gefühlsminderung der Gesichtshaut und Zunge blieb bestehen.

### **Zusammenfassung:**

#### **10 Post-Zoster-Neuralgie**

Die Post-Zoster-Neuralgie ist eine eigenständige klinische Diagnose mit bekannter Ätiologie. Es handelt sich um eine Mononeuropathie im Sinne eines bleibenden Nervenschadens nach einer Virusinfektion. Wissenschaftlich nicht befriedigend geklärt ist die Frage, warum nur ein Teil der Patienten mit Gürtelrose nach Abheilen der Infektion eine Post-Zoster-Neuralgie entwickelt, die häufig therapeutisch unbeeinflussbar für den Rest des Lebens bestehen bleibt. Die Bindung von Endotoxin an den durch die Infektion vorgeschädigten Nervenwurzeln könnte ein solcher Mechanismus sein, der unter anderen Mechanismen als Teilursache für das Fortbestehen der Schmerzen in Frage kommt. Im vorliegenden Fallbeispiel spricht vieles für diese Hypothese: Unter dem speziellen IgY-Präparat verschwanden bei der Patientin die Migräne, das Reizdarmsyndrom und die entzündlichen Veränderungen an den Achillessehnen. Ohne die neutralisierende Wirkung des IgY auf den Transport von Endotoxin in den Organismus ist eine solche eindeutige Wirkung nicht zu verstehen. Die wesentliche Verkürzung der Gesichtsschmerzattacken und ihre verminderte Häufigkeit lassen vermuten, dass bei diesem Schmerzsyndrom der gleiche Induktionsmechanismus zumindest beteiligt ist.

#### **Achillodynie**

Die komplette Beseitigung der Schmerzen und Entzündungen im Bereich der Achillessehnen im Rahmen der Autoimmunerkrankung ist überraschend, zumal bis dahin keine Therapie eine Linderung herbeiführen konnte. Die häufige Therapieresistenz entzündli-

eher Enthesiopathien (Überbegriff für alle entzündlichen Sehnen und Sehnenansatzerkrankungen) ist bekannt.

### **Migräne**

Die Migräne der Patientin war durch eine medikamentöse Anfallsprophylaxe ( $\beta$ -Blocker) nicht ausreichend behandelt und die spezifischen Migränemittel, die die Patientin im Anfall einnahm wirkten nicht ausreichend, um die Arbeitsfähigkeit an den Migränetagen aufrecht zu erhalten. Dadurch bestanden jeden Monat allein durch die Migräne im Durchschnitt 7 berufliche Fehltage. Mit diesem Beispiel wird eindrucksvoll gezeigt, dass auch an diesem Krankheitsbild die Übertragung von Endotoxin einen Anteil haben kann, das ist in dieser Eindeutigkeit ein völlig überraschender Effekt.

#### Beispiel 5:

Patientendaten: 65 Jahre, männlich, Studiennummer 17

Dauer des Schmerzsyndroms: Kopfschmerzen seit 35 Jahren, Neuropathie des rechten Ischiasnerven seit einem Jahr, Epicondylitis rechts seit 3 Jahren.

#### 15 **Diagnosen:**

1. Persistierender symmetrischer Kopfschmerz von Spannungstyp seit einer schweren „Frühsommer Meningoenzephalitis“ (FSME) 1974 (Hirn- und Hirnhautentzündung durch Zeckenbiss übertragenes Virus)
- 20 2. Epicondylitis humeri radialis und ulnaris rechts mit wesentlicher Funktionseinschränkung des gesamten rechten Arms und hohem Ruheschmerzanteil.
3. Lendenkreuzschmerz mit Ausstrahlungen im gesamten Verlauf des rechten Ischiasnerven als Residuum nach operativ versorgtem Bandscheibenvorfall vor einem Jahr (Mononeuropathie des Ischiasnerven nach Druckschädigung).

**Lokalbefund:**

Sehr druckschmerzhaft Knochenhaut im Bereich der Muskelansätze der rechten Unterarmmuskulatur am Oberarm im Ellbogenbereich. Ausstrahlende Schmerzen bei typischen Bewegungen mit Zugspannung auf die Muskelansätze (Schraubendrehen, Schreiben, Anheben von Gegenständen mit gestrecktem Arm wie z. B. Mantel an Türhaken hängen).

Klopfschmerz im Bereich der unteren Lendenwirbelsäule, Schmerzauslösung im Ischiasnerven bei passivem Anheben des rechten Beines in gestreckter Haltung im Liegen (positives Laseque Zeichen), Achillessehnen und Patellarsehnen reflex rechts nicht auslösbar, keine motorische Schwäche im rechten Bein.

**Therapeutische Beeinflussbarkeit der Schmerzen:**

Seit der jahrelangen medikamentösen Behandlung der Meningoenzephalitis mit schweren Nebenwirkungen (Leberschaden) hat der Patient keine Medikamente gegen seine Schmerzen mehr eingenommen. Physikalische Therapien im Rahmen von stationären Reha-Maßnahmen (nach der Meningoenzephalitis und nach der Bandscheibenoperation) hatten keinen nachhaltigen Erfolg.

**Nachweis einer wesentlichen Besserung, z. T. auch Beseitigung der Krankheits-symptome unter der oralen Therapie mit dem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter immunisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

Während der Studie trat eine Besserung aller 3 Schmerzphänotypen ein, die bereits vor der Studie dokumentierten starken Schwankungen des Schmerzniveaus blieben bestehen, die Mittelwerte nahmen bereits in der Phase der niedrigen Dosierung ab (2-mal täglich 1,25g), in der höheren Dosierung (2-mal täglich 2,5g) deutlicher. In der Nachbeobachtungsphase verschwand der Rücken-Ischiasschmerz vollständig unter Beibehaltung der höheren Dosierung. Die Schmerzen und Funktionsstörungen der Epicondylitis gingen soweit zurück, dass überhaupt keine Funktionsstörung mehr bestand, weil der Schmerz unter Belastung sogar geringer wurde. Der Kopfschmerz trat im Verlauf der Nachbeobachtung nur noch in den ersten Morgenstunden auf und hatte für den Patienten keine Bedeutung mehr (siehe Fig. 6). In der graphischen Darstellung der im Schmerztagebuch dokumentierten numerischen Analogziffern des Schmerzniveaus hatte der Patient keine

Werte für den Tagesdurchschnitt, sondern die Maximalwerte des Tages eingetragen, so dass die mündlich wiedergegebene Bewertung einer weitgehenden Schmerzfreiheit nicht abgebildet ist.

5 Im Laborteil der Studie fand sich bei dem Patienten eine vergleichsweise geringe Reduktion der durch Endotoxin aktivierten Monozyten im peripheren Blut (Reduktion durch Apoptose), ein unwesentlicher Abfall der Gesamtzahl der Monozyten und bei der quantitativen Analyse von 22 Botenstoffen des Immunsystems (Chemokine, Zytokine, Wachstumsfaktoren) eine im Vergleich zu anderen Studienteilnehmern überproportionale Reduktion der Plasmakonzentrationen entzündungsfördernder Proteine (z. B. TNF $\alpha$ , IL-6, 10 IL-8) und mit die höchsten Werte für die Zunahme der Proteinfaktoren mit entzündungshemmender Funktion (z. B. Interleukin 4 und 5).

#### **Auslassversuche:**

15 Der Patient beendete die IgY-Einnahme nach 141 Tagen für einen Zeitraum von 6 Monaten bis die Kopfschmerzen und die Schmerzen der Epicondylitis wieder begannen, die Lebensqualität einzuschränken. Im weiteren Verlauf nahm er das Präparat nur noch nach Bedarf für die Dauer von 4-5 Tagen ein und konnte so das Schmerzniveau nach Belieben kontrollieren.

#### **Zusammenfassung:**

20 **Chronischer Kopfschmerz nach Meningitis, Mononeuropathie des Ischiasnerven nach Nervenwurzelkompression, Epicondylitis**

25 Die im Blut des Patienten an Monozyten gebundene „Endotoxinlast“ scheint an der Ätiologie von 3 chronischen Schmerzphänotypen beteiligt zu sein, die in der Medizin ansonsten als eigenständige Diagnosen geführt werden. Die verbleibenden Restschäden nach der Virusinfektion des Gehirns und der Hirnhäute (FSME) und des Ischiasnerven nach Wurzelkompression sind die biologischen Schwachstellen, welche es den Endotoxin-beladenen Immunzellen ermöglichen, anzudocken und eine lokale Immunreaktion (Schmerzursache) aufrecht zu erhalten. Die vorliegende Epicondylitis findet in einer Immunaktivierung im Bereich der Nervenversorgung des rechten Arms (nicht am schmerzhaften Ellenbogen) eine kausale Erklärung.

Fig. 6 stellt den Verlauf der Intensität von 3 unterschiedlich klassifizierten Schmerzsymptomen (Epicondylitis, Kopfschmerz und Rücken-Ischiasschmerz /Mononeuropathie) dieses Patienten mittels Selbsteinschätzung über NRS-Werte über den Zeitraum der Studie und bei anschließender Nachbeobachtung unter Fortführung der IgY-Einnahme in  
5 geringer Erhaltungsdosis bis Tag 141 dar.

Die Messpunkte auf der Ordinate entsprechen den aus dem Tagebuch entnommenen NRS-Werten (keine 3-Tagesmittelwerte wegen geringerer Schwankungen des Schmerz-  
niveaus). Die Abszisse entspricht der Zeitachse in Tagen. Der Beginn der IgY-Einnahme  
erfolgte an Tag 15 und die Fortsetzung in doppelter Dosierung ab Tag 29 bis Tag 42.  
10 Danach erfolgte bis Tag 141 die Fortführung der Therapie mit geringer Erhaltungsdosis.

#### Beispiel 6:

Patientendaten : 65 Jahre, männlich

Dauer des Schmerzsyndroms: 11 Jahre mit Unterbrechung der Symptomatik für 3,5  
Jahre nach Operation (Jannetta-OP).

#### 15 **Diagnosen:**

1. Trigemineuralgie, II. und III. Ast rechts (diabetische Mononeuropathie)
2. Typ I Diabetes mit Insulinpumpe eingestellt, diabetische Polyneuropathie distal  
beinbetont, diabetische Nephropathie (Proteinurie, noch normale Funktion)

#### **Anamnese und Lokalfund:**

20 Beginn der Neuralgie über 10 Jahre nach Manifestation der Diabetes, zunächst Anspre-  
chen auf Carbamazepin, dann zusätzlich weitere Antikonvulsiva und schließlich mikro-  
vaskuläre Dekompression der Trigemineuralgie (MVD oder synonym: OP nach Jannet-  
ta). 3,5 Jahre Schmerzfreiheit. Mit Wiederbeginn der Attacken schnelle Steigerung der  
Carbamazepindosierung bis zu ausgeprägten zentralnervösen Nebenwirkungen mit  
25 drohender Erwerbsunfähigkeit (drohender Verlust des Führerscheins, Berufsfahrer).

Befund:

Kribbelnde Missempfindungen in einer kleinen Region der Oberlippe und an den Mund-  
schleimhäuten der Wange im Unterkieferbereich. Ausgeprägtes Vermeidungsverhalten,  
in diesen Regionen durch Luftzug oder Berührung Schmerzattacken auszulösen. Vor  
5 allem durch Nahrungsaufnahme tägliche Schmerzattacken, die sich in Salven in kurzer  
Folge wiederholen aber unter toxischen Blutspiegeln des Antiepileptikums gerade noch  
ertragen werden (scheinbar geringes Schmerzniveau zu Studienbeginn in Fig. 7). Berufli-  
cher Stress und private Sorgen steigerten die Attackenbereitschaft.

Die distal beinbetonte Polyneuropathie ist rein sensibler Natur und besteht in dem Gefühl,  
10 wie auf Watte zu gehen und in Fuß- und Unterschenkelödemen.

**Nachweis einer vollständigen Remission (Beseitigung) der Trigeminalneuralgie  
und Besserung der Symptome der diabetischen Polyneuropathie unter der Be-  
handlung mit dem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter im-  
munisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

15 Bereits in den ersten 14 Tagen der Studie unter einer IgY-Dosierung von 2-mal 1,25g  
täglich trat Schmerzfremheit ein, der Patient reduzierte die Carbamazepindosis von  
1200mg auf 900mg mit dem Effekt, dass er zwar nicht mehr unter den Nebenwirkungen  
litt, aber wieder Attacken auftraten. Unter der doppelten IgY-Dosis von 2-mal 1,25g  
täglich trat erneut Schmerzfremheit ein, Carbamazepin wurde bis zum Ende der Studie auf  
20 eine Tagesdosierung von 450 mg reduziert (siehe Fig. 7). Die Sensibilitätsstörungen der  
Haut- und Schleimhautareale, in denen sich bevorzugt Schmerzattacken auslösen ließen,  
verschwanden unter der IgY-Therapie vollständig. Bei der idiopathischen Trigeminalneu-  
ralgie finden sich Sensibilitätsstörungen nicht, es sei denn nach nervenschädigenden  
therapeutischen Eingriffen. Es handelt sich daher in diesem Fall um eine diabetische  
25 Mononeuropathie im Bereich des Nervus Trigeminalis, und nicht um eine idiopathische  
Form der Neuralgie.

Unter der IgY-Therapie erholte sich bei dem Patienten auch die Sensibilität im Bereich  
beider Füße und die Ödemneigung an Füßen und Unterschenkeln wurde deutlich gerin-  
ger. In diesen Regionen der diabetischen Polyneuropathie hatte der Patient keine  
30 Schmerzen. Die Wirkung auf Symptome der Polyneuropathie ist überraschend.

Im weiteren Verlauf konnte der Patient unter 5g IgY Tagesdosis nach einem Monat das Antiepileptikum Carbamazepin vollständig absetzen und blieb bei einer IgY-Erhaltungsdosierung von 2,5g IgY täglich symptomfrei. Bei mehrmaligen Versuchen, diese Tagesdosis zu Unterschreiten traten wieder Empfindungsstörungen an gleicher  
5 Lokalisation auf, die dem Patienten als Vorboten der Schmerzattacken bekannt waren.

Im Laborteil der Studie fand sich bei dem Patienten eine deutliche Reduktion der durch Endotoxin aktivierten Monozyten im peripheren Blut (Reduktion durch Apoptose), und ein wesentlicher Abfall der Gesamtzahl der Monozyten. Bei der quantitativen Analyse von 22 Botenstoffen des Immunsystems (Plasmakonzentrationen der Chemokine, Zytokine,  
10 Wachstumsfaktoren) wurde bei dem Patienten ein wesentlicher Abfall der Wachstumsfaktoren IGF-1 und GMCSF, der proinflammatorischen Zytokine IL-8 und IL-17 und ein Anstieg der antiinflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 gemessen.

#### **Auslassversuche:**

Der Patient konnte lediglich die Dosis der Studienmedikation (5g IgY Tagesdosis) reduzieren, eine Therapiepause war nicht möglich. Die Spezifität der Wirkung durch die dominante Antikörperkonstellation gegen Endotoxin wurde gegenüber einer Therapie mit einem IgY Hyperimmunpräparat gegen Antigene von Parodontoseerregern überprüft.  
15

#### **Zusammenfassung:**

##### **Diabetische Mononeuropathie des Nervus Trigeminus**

20 Die nachhaltige Beseitigung der Symptome einer idiopathischen Trigeminalneuralgie durch Langzeitbehandlung mit oralen Immunglobulinen aus bovinem Kolostrum ist bereits bekannt, nicht jedoch eine Trigeminalneuralgie auf der Basis einer diabetischen Mononeuropathie wie in diesem Beispiel.

##### **Diabetische Polyneuropathie**

25 Die gleichzeitige therapeutische Beeinflussung der sensiblen und autonomen Polyneuropathieanteile (Gefühlsminderungen und Unterschenkelödeme) war in diesem Beispiel erstmals ein überraschender Hinweis auf die Wirksamkeit des Präparats auf die diabetische Polyneuropathie.

Fig. 7 stellt den Verlauf der Intensität von Schmerzattacken der Trigeminusneuralgie dieses Patienten mittels Selbsteinschätzung über NRS-Werte über den Zeitraum der Studie dar. Auf der Ordinate ist die Selbstbeurteilung des Schmerzniveaus mittels NRS für jeden Tag aufgetragen. Auf der Abszisse sind die Studientage aufgetragen. Der Beginn der Therapie erfolgte an Tag 15 und die Fortführung in doppelter Dosis erfolgte ab Tag 29. Vor der IgY-Therapie wurde eine unzureichende Schmerzkontrolle unter Carbamazepin mit einer Tages-Dosierung von 1200 mg, die bereits zu toxischen Blutspiegeln des Medikaments führte, erreicht. Mit Beginn der IgY-Therapie (ab Tag 15) wurde die Carbamazepin-Dosis bis zum Ende der Studie (Tag 42) diskontinuierlich reduziert bis auf eine Tagesdosis von 450 mg. Am Ende der Studie bestand Symptomfreiheit. Carbamazepin konnte im weiteren Verlauf komplett abgesetzt werden .

#### Beispiel 7:

Patientendaten: 43 Jahre, weiblich

Dauer der Erkrankung : 9 Jahre

#### 15 **Diagnosen:**

1. Komplexes regionales Schmerzsyndrom der rechten unteren Extremität
2. idiopathische Rückenschmerzen
3. Reizdarmsyndrom in ungewöhnlich ausgeprägtem Schweregrad , kompliziert durch täglichen unkontrollierten Stuhlabgang während der Bauchkrämpfe
- 20 4. Painful bladder Syndrome / Interstitielle Zystitis (PBS/IC) ebenfalls mit Krämpfen der Harnblase und unkontrolliertem Urinabgang

#### **Anamnese und Lokalbefund:**

Nach Hallux valgus OP am rechten Fuß weitere 5 operative Heilversuche wegen postoperativ bleibender, medikamentös unbeeinflussbarer schwerster neuropathischer Schmerzen im Sinne eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms.

Unter multimodaler Schmerztherapie Besserung der Schmerzen mit begrenzter Belastbarkeit des Fußes.

Unter den vergeblichen medikamentösen Therapieversuchen der Entzündungen und extremen Schmerzen (Langzeitantibiose wegen des Verdachts auf chronische Infektion, entzündungshemmende Dauermedikation) war es zur völligen Entgleisung der schon bestehenden Reizdarmsymptomatik gekommen. Die Darmkoliken gingen mit wässrigen Stuhlentleerungen einher, die vor allem nachts unkontrolliert im Bett auftraten. Auch die schmerzhaften Blasenkrämpfe führten zu einer fehlenden Kontrolle des Schließmuskels.

**Nachweis einer weitgehenden Remission (Beseitigung) der Krankheitssymptome von Darm und Harnblase unter der Behandlung mit dem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter immunisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

Die neuropathische Schmerzsymptomatik im rechten Fuß besserte sich bereits unter der vorangegangenen multimodalen Therapie (kombinierte teilstationäre Behandlung unter Einbeziehung von Psycho-, Physio- und Pharmakotherapie) und nur noch gering unter der Therapie mit dem Studienpräparat. Der Fuß konnte weiterhin nicht mehr belastet werden. Die Rückenschmerzen mit Schwerpunkten im Hals- Schulterbereich und Lenden- Kreuzbeinbereich besserten sich anhaltend um 2 Punkte auf der numerischen Bewertungsskala. Die Darm- und Harnblasenkrämpfe klangen gegen Ende der IgY-Studie in der 5g Tages-Dosierung des spezifischen IgY-Präparats vollständig ab. Die Zahl der täglichen Stuhlentleerungen ging von durchschnittlich 9 (2-17) auf 2 zurück (siehe Fig. 8), der Stuhl enthielt keine unverdauten Nahrungsbestandteile mehr und war geformt. Unkontrollierter Stuhl- und Urinabgang hörten vollständig auf.

Im weiteren Verlauf konnte das Therapieergebnis mit einer IgY-Tagesdosis von etwa 4g über ein Jahr gehalten werden.

Im Laborteil der Studie wurden bei der Patientin die für das Ansprechen der Therapie typischen Befunde erhoben, vor allem eine deutliche Reduktion der durch Endotoxin aktivierten Monozyten im peripheren Blut (Reduktion durch Apoptose), und ein wesentlicher Abfall der Gesamtzahl der Monozyten. Bei der quantitativen Analyse von 22 Botenstoffen des Immunsystems (Plasmakonzentrationen der Chemokine, Zytokine, Wachstumsfaktoren) sind ein wesentlicher Abfall der Wachstumsfaktoren IGF-1 und GM-CSF,

der proinflammatorischen Zytokine IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ R-1, IL-8 und IL-6 und ein Anstieg der antiinflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 hervorzuheben.

#### **Auslassversuche:**

Es wurden mehrere Versuche unternommen, die IgY-Therapie zu beenden, nach wenigen Tagen traten aber jedes Mal wieder Darm- und Harnblasensymptome auf.

#### **Zusammenfassung:**

#### **Reizdarmsyndrom, Painful bladder Syndrome / Interstitielle Zystitis (PBS/IC), auch Symptome einer autonomen Neuropathie**

Ein Reizdarmsyndrom dieses Ausmaßes ist sicherlich eine Rarität, die Kombination mit einer vergleichbaren Symptomatik der Harnblase ebenfalls. Die über einen Zeitraum von 9 Jahren fehlgeschlagenen medikamentösen Heilversuche des Fußes und der extremen Schmerzen haben die erheblichen Schäden an der Barrierefunktion der Darmschleimhaut sicherlich begünstigt und zu dem ungewöhnlichen Ausmaß des Krankheitsbildes beigetragen. Die vor der IgY-Behandlung zu über 90% durch Endotoxin aktivierten Blut-Monozyten (CD14+ und CD45+) zeigen letztlich die Folgen dieser Barriestörung, die bei unzureichender Apoptose der Antigen aufnehmenden Monozyten im Darm zu der ungewöhnlich hohen Endotoxinbelastung des Gesamtorganismus geführt hat. Bei der Laborkontrolle am Studienende waren die Monozyten mit Endotoxinbindung (CD14+) auf 65% und die „aktivierten“ Monozyten (CD45+) auf 10% zurückgegangen. Die Gleichzeitigkeit der Darm- und Harnblasensymptomatik mit erheblichen Funktionsstörungen der Schließmuskeln beider Organe lässt darauf schließen, dass die Endotoxine vor allem eine autonome Neuropathie verursacht haben. Schmerzen und Funktionsstörungen von Darm und Harnblase wären damit zum großen Teil als Schädigung der autonomen Nervenversorgung beider Organsysteme unter dem Einfluss von Endotoxin zu interpretieren.

In Fig. 8 wird die Wirkung/der Effekt des IgY-Präparates auf 3 Parameter der Lebensqualität (Schlafqualität, Aktivität und Stuhlgang) bei dieser Patientin, die eine extreme Ausprägung des Reizdarmsyndroms mit Diarrhoe hatte, dargestellt.

Auf der Ordinate ist die Selbstbewertung der Parameter „Schlafqualität“ und „Aktivität“ mittels täglicher NRS-Werte und die tägliche Anzahl der Stuhlgänge aufgeführt.

Auf der Abszisse ist die Zeitachse in Tagen aufgetragen. Der Beginn der Studienmedika-  
tion erfolgte am Tag 15, die Fortführung in doppelter Dosis erfolgte von Tag 29 bis Tag  
5 42.

#### Beispiel 8:

Patientendaten: 55 Jahre, männlich

Dauer der Erkrankung 19 Jahre

#### **Diagnosen:**

- 10 1. Post-Lyme-Borreliose Syndrom mit Zeichen einer chronischen Encephalitis, Zu-  
stand nach Lyme-Karditis
2. Polyneuropathie
3. Reizdarmsyndrom mit Diarrhöen
4. Chronisches Erschöpfungs/Müdigkeits-Syndrom (CFS)
- 15 5. Polymorphe Lichtdermatose

#### **Anamnese und Lokalfund**

Erythema chronicum migrans, nachfolgend Borrelienradikulitis (Garin-Bujadoux-  
Bannwarth-Syndrom), Enzephalitis und Polyneuropathie. Orale und intravenöse Lang-  
zeitantibiosen mit der Folge schwerer Darmsymptome durch bakterielle Fehlbesiedlung.  
20 Eintritt einer vollständigen Erwerbsunfähigkeit wegen der Schmerzen und der extremen  
Verlaufsform eines CFS.

Im weiteren Verlauf: Auftreten einer polymorphen Lichtdermatose.

Intervallbehandlung der Nervenschmerzen (Polyneuropathie) mit polyvalenten humanen Immunglobulinen (IVIg). Unter dieser Therapie weitgehende Kontrolle der Schmerzen, des CFS und wesentliche Besserung der Lichtdermatose. Weitere Besserung der Lichtdermatose nach Eradikation einer chronischen Helicobacter pylori Infektion des Magens (Dauer der Besserung 6 Monate).

Im weiteren Verlauf keine Heilwirkung mehr durch IVIg. Leben in völlig abgedunkelten Räumen, nur Kunstlicht ohne UV-B Anteil. Weitgehend bettlägerig, häusliche Pflege.

**Nachweis einer erheblichen Besserung der Polyneuropathie, der Lichtdermatose, des CFS und des Reizdarmsyndroms unter der Behandlung mit dem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter immunisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

Aufnahme in die stationäre Behandlung in der Dermatologischen Universitätsklinik Würzburg.

Aufnahme in ein komplett Tageslicht abgeschirmtes Einzelzimmer. Fortführung der Schmerztherapie (Polyneuropathie) mit Gabapentin, Beginn der Behandlung mit dem speziellen IgY-Präparat in einer Dosierung von täglich 2-mal 1,25g. Darunter wesentliche Besserung der Neuropathie-Schmerzen und komplette Normalisierung des Stuhlgangs. Nach einer Woche Steigerung der IgY-Präparat-Dosisierung auf täglich 3-mal 1,5g. Unter dieser Therapie tägliche Steigerung der Tageslichtexposition von 300 auf 9000 Lux pro Tag bis zur Entlassung in häusliche Behandlung nach 4 Wochen.

#### **Zusammenfassung:**

#### **Polyneuropathie nach Neuroborreliose, Chronisches Erschöpfungs/Müdigkeitssyndrom (CFS), Reizdarmsyndrom, polymorphe Lichtdermatose**

Alle Krankheitssymptome hatten sich über 6 Jahre durch IVIg soweit kontrollieren lassen, dass der Patient zwar weiterhin erwerbsunfähig blieb, sich aber weitgehend selbst versorgen konnte. Auch unter optimalen Bedingungen, d. h. in den ersten 4 Wochen nach jeder Intervallbehandlung mit 30g IVIg betrug die Gehstrecke nicht mehr als 3-mal 500m pro Tag. Die Grenzen der Belastung entstanden durch Zunahme der Schmerzen, Erschöpfungssymptome und durch extrem juckende entzündliche Hautveränderungen bei

Überschreiten der niedrigen Lichttoleranz. Einmal aufgetretene Hautveränderungen benötigten Wochen, bis sie wieder abgeheilt waren. Das Antiepileptikum Gabapentin linderte in engen Grenzen zumindest den Juckreiz. Antihistaminika und Cortison brachten keine Linderung.

## 5 Polyneuropathie

Die Polyneuropathie war durch einschießende Bewegungsschmerzen gekennzeichnet, die in Körperregionen mit herabgesetzter Sensibilität überwiegend im Bereich der linken Körperhemisphäre projizierten. Darüber hinaus bestanden symmetrische Schmerzen im Bereich der 2. und 3. Trigeminusäste, die durch Kauen und Berühren der Haut provoziert wurden (Trigeminusneuropathie). Unter der Behandlung mit IgY verschwanden die Symptome der Trigeminusneuropathie vollständig, die übrigen Schmerzen gingen so weit zurück, dass bei noch deutlich reduzierter Belastbarkeit Aufstehen aus dem Bett, Ankleiden, Duschen, Schreiben und kurze Gehstrecken schmerzfrei möglich wurden.

## CFS

Die zwingende Tagesmüdigkeit, die im gesamten Krankheitsverlauf nur unter der Therapie mit IVIg periodisch unterbrochen war, ging unter der Therapie mit IgY soweit zurück, dass der Patient über die meiste Zeit des Tages ohne Ruhepausen am Tagesgeschehen teilhaben konnte.

## Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom bestand in abdominellen Krämpfen und häufigen Entleerungen ungeformten Stuhls. Als Besonderheit gab der Patient zu Protokoll, dass nie eine vollständige Entleerung des Enddarms erfolgte und sich nach jedem Stuhlgang noch über die Dauer einer halben Stunde und länger kleine halbflüssige Mengen unbemerkt entleerten, so dass er gezwungen war, Windeleinlagen zu tragen. Dieser Kontrollverlust über die Stuhlentleerung war ein klinisches Zeichen für das Bestehen einer autonomen Neuropathie. Die Beseitigung dieser Symptomatik trat bereits in der ersten Behandlungswoche mit IgY ein.

### **Polymorphe Lichtdermatose**

Die polymorphe Lichtdermatose hatte eine äußerst schwerwiegende Ausprägung. Die Testung an einem kleinen Hautareal durch eine definierte Dosis an UV-B zeigte bereits eine heftige Lokalreaktion mit den typischen dermatologischen Befunden der Erkrankung.

- 5 Das Ansprechen besonders schwerer Krankheitsverläufe auf IVIg ist in Fallberichten beschrieben, ebenso erfolgreiche Behandlungen durch Plasmapherese (Plasmaaustauschbehandlung).

Der erhebliche Teilerfolg durch die Behandlung mit dem Anti-Endotoxin-Hyperimmun-IgY ist zum einen sehr überraschend, zum anderen ein Beweis für die Beteiligung von Endotoxin an der Ätiologie dieses individuellen Beispiels.

10

#### Beispiel 9:

Patientendaten: 59 Jahre, männlich

Dauer der Erkrankung 6 Monate

#### **Diagnosen:**

- 15
1. Mundbodenkarzinom (rechtsseitig), operiert, bestrahlt
  2. Diabetes Mellitus Typ I
  3. Neutropenie, Anämie (Bestrahlungsfolge)
  4. Neuropathischer Gesichtsschmerz
  5. Mukositis der bestrahlten Mundschleimhaut

**Anamnese und Lokalbefund:**

Seit der Bestrahlung des Operationsfeldes im Bereich des rechten Unterkiefer/Mundbodenbereichs heftigste Gesichtsschmerzattacken vom Unterkiefer in das rechte Ohr ausstrahlend, durch Schlucken provoziert. Massiver Brennschmerz der Mund-  
5 Schleimhaut in der bestrahlten Region.

Ruheschmerz durch Tramadol + Metamizol weitgehend unter Kontrolle. Nahrungsaufnahme wegen der Schmerzen fast unmöglich.

Zunächst Behandlung mit 6,4 g Immunglobulin subkutan . Bereits nach wenigen Stunden einsetzender guter Effekt auf die neuropathischen Gesichtsschmerzen, nicht auf die  
10 lokalen Kontaktschmerzen der oralen Mukositis.

**Nachweis einer erheblichen Besserung der Mukositis, ungehinderte orale Nahrungsaufnahme unter der Behandlung mit dem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter immunisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

Sofortiges Ansprechen der Kontaktschmerzen durch Getränke und Nahrung an der entzündeten Mundschleimhaut. Weitgehende Wiederherstellung einer normalen Nahrungsaufnahme.  
15

**Zusammenfassung:**

Die bakterielle Besiedlung der Mundschleimhaut kann Endotoxin-bildende Keimpopulationen enthalten. Sensible Nervenendigungen des Trigemini tragen Bindungsstellen für  
20 Endotoxin (Toll-like-Rezeptor-4), so dass in entzündlichen Schleimhautläsionen durch Endotoxin eine extreme Schmerz-Überempfindlichkeit entstehen kann. Die Bindung des Endotoxins durch lokal verabreichte Antikörper beseitigt nicht nur die Schmerzen sondern auch die durch Endotoxin hervorgerufene Entzündung . Im Gegensatz zu lokal betäubenden Maßnahmen beschleunigen die Antikörper auch die Heilung.

Die vorgenannten Beispiele wurden sämtlich mit dem Antikörperpräparat aus dem Präparatbeispiel 1 durchgeführt. Die Therapieerfolge für die erfindungsgemäßen Verwendungen sind nicht ausschließlich genau auf dieses Präparatbeispiel 1 beschränkt. In den nachfolgenden Beispielen wurde das Präparatbeispiel 2 eingesetzt. Darüber hinaus ist es  
25

wahrscheinlich, dass bei alternativen Zubereitungen sogar bessere Ergebnisse erzielt werden können als mit den eingesetzten Präparatbeispielen 1 und 2. Hier ist es dem Fachmann selbstverständlich möglich, die Präparatzusammensetzung im Rahmen des zu verwendenden Mittel bzw. der Zubereitung auf einzelne Indikationen zu optimieren  
5 oder sogar ggf. auf einzelne Patienten hin. Dementsprechend ist es dem Fachmann selbstverständlich klar, dass sich die erfindungsgemäße Verwendung nicht nur auf die in den Beispielen eingesetzten Präparatbeispiele 1 und 2 bezieht, sondern die überraschenden Effekte auch bei anderen erfindungsgemäß zu verwendenden Mitteln, bzw. Zubereitungen zu erwarten sind.

10 Beispiel 10:

Patientendaten : 13 Jahre, männlich

Dauer der Erkrankung 1 Woche

**Diagnosen:**

1. Akute rechtsseitige Periarthritis humero-scapularis (Rotatorenmanschetten-  
15 Tendinitis)

**Anamnese und Lokalfund:**

Seit etwa 1 Woche leidet der Patient unter zunehmendem Bewegungsschmerz im rechten Schultergelenk. Nach 5 Tagen trat ein zusätzlicher nächtlicher Ruheschmerz auf und nach 6 Tagen die vollständige Gebrauchsunfähigkeit des rechten Arms. Das Beugen im  
20 Ellbogengelenk ist so schmerzhaft, dass ein selbständiges Ankleiden und ein Faustschluss unmöglich sind (Auslösen von Schulterschmerz).

Ein auslösendes Trauma oder eine Überlastung ist dem Jungen nicht erinnerlich. In der Anamnese findet sich lediglich ein allergisches Asthma, das aber zu Beginn der Schmerzsymptomatik nicht bestand.

25 Das rechte Schultergelenk ist im Bereich der gesamten Rotatorenmanschette extrem druckschmerzhaft. Im Vergleich zur Gegenseite ist hier auch eine Temperaturerhöhung festzustellen. Außerdem ist eine leichte diffuse Schwellung der Weichteile um das Schul-

tergelenk bis in die Region des oberen Schulterblattes zu beobachten. Jegliche aktive Bewegung des Arms und der Hand wird vom Patienten vermieden. Die passive Beweglichkeit des Schultergelenks ist wegen Schmerzauslösung in allen Bewegungsachsen maximal eingeschränkt.

- 5 Es handelte sich um eine typische Symptomatik einer idiopathischen akuten Periarthritis, die bisher ohne Behandlung war.

**Nachweis einer vollständigen Heilung der Periarthritis unter der Behandlung mit dem Hyperimmunglobulin gegen Endotoxin (LPS) aus Eidotter immunisierter Hennen (Anti-LPS-Hyper-IgY):**

- 10 Die Therapie wurde durch Verabreichung von 2 x ½ Beutel IgY-Brausepulver (Tagesdosis; entspricht 2 x 2,5 g Antikörpermischung) durchgeführt. Es wurden keine Schmerzmittel verordnet bzw. eingenommen.

Erste Wiedervorstellung am Morgen nach Therapiebeginn:

- 15 Der Patient hatte wieder durchgeschlafen, konnte sich bereits am Morgen selbständig ankleiden und auch die Schuhe binden. Eine Begrüßung durch vorsichtigen Händedruck war möglich, sowie spontanes Beugen des Ellbogengelenks, ohne eine wesentliche Schmerzauslösung in der Schulter.

- 20 Binnen 5 Tagen trat eine kontinuierliche Besserung bis zur Symptombefreiheit ein. Es wurden insgesamt 7 Beutel des IgY-Präparats eingenommen. Die letzte Vorstellung des Patienten erfolgte nach weiteren 6 Wochen. Es war kein Rückfall der Symptomatik eingetreten.

**Zusammenfassung:**

- 25 Es handelte sich um eine akute idiopathische Periarthritis eines Schultergelenks ohne Vorbehandlung. Die IgY-Therapie führte zu einer schnellen und restlosen Heilung, die bereits mit der ersten Dosis einsetzte und nach 5 Tagen vollständig war.

Beispiel 11:

Patientendaten: 51 Jahre, männlich

Dauer der Erkrankung 7 Jahre

**Diagnosen:**

- 5           1. Pemphigus vulgaris

**Anamnese und Lokalbefund:**

Die Erkrankung besteht seit 7 Jahren. Es handelt sich dabei um eine seltene Autoimmun-  
erkrankung der Haut und Schleimhäute. Die Manifestation im Bereich der Mund-  
schleimhaut verursacht breitflächige Verluste der Schleimhaut was äußerst schmerzhaft  
10   Geschwüre (im Sinne einer Mukositis) hinterlässt, die erst unter Chemotherapie der  
Erkrankung abheilen.

Während dieser Zeit ist eine orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme kaum möglich.

Bisher konnte die Erkrankung in immer längeren Phasen durch Chemotherapie unterbro-  
chen werden. Bei allen Versuchen, die Chemotherapie auszuschleichen, kam es jedoch  
15   zu Rezidiven, die meist im Bereich der Mundschleimhaut begannen.

Seit der Behandlung der Mundschleimhaut mit IgY konnte in den letzten beiden Schüben  
der Erkrankung die orale Ernährung aufrecht erhalten werden, da die Schmerzen bereits  
wenige Stunden nach Beginn der Einnahme weitgehend zurückgingen.

Seit wenigen Tagen beobachtet der Patient wieder kleine Areale schmerzhafter Schleim-  
20   hautdefekte im Mund, ein untrügliches Zeichen für ein erneutes Rezidiv der Erkrankung.

**Individueller Heilversuch mit IgY:**

Zunächst erfolgte eine lokale Symptomtherapie mit IgY-Brausepulver in einer Dosierung  
von 2 x 1,25 g pro Tag (IgY-Präparat aus Präparatbeispiel 2), bis die Nahrungsaufnahme  
wieder ungehindert und schmerzfrei möglich war (maximal eine Woche).

Danach begann die Behandlung mit der magensaftresistenten Darreichungsform des IgY-Präparats in der Absicht, LPS als möglichen Trigger der Systemerkrankung bereits im Bereich des Dünndarms zu eliminieren.

5 Dosierung : 3 x 3 magensaftresistente Tabletten täglich für die Dauer von einem Monat (entspricht täglich fast 3,4 g IgY-Präparat aus Präparatbeispiel 2).

In dieser Zeit erfolgte die Fortführung der oralen Behandlung mit IgY-Brausepulver in einer Minimaldosierung zur Aufrechterhaltung der intakten Mund- und Rachenschleimhaut.

10 Der Materialbedarf beträgt im 1. Monat: täglich 3 x 3 magensaftresistente Tabletten (fast 3,4 g Tagesdosis des IgY-Präparats aus Präparatbeispiel 2). Es werden 270 magensaftresistente Tabletten und 37 Tagesdosiseinheiten Brausepulver zur Verfügung gestellt.

15 Die Entscheidung über die Fortführung der Behandlung in gleicher oder veränderter Dosierung erfolgt am Ende jeder Monatsperiode. Die Kontrolle des Therapieeffekts erfolgt durch Tagebucheinträge über die Symptome der Erkrankung. Verlauf und Dosierung der immunsuppressiven Chemotherapie.

Es handelt sich um den ersten Therapieversuch eines unter Pemphigus vulgaris leidenden Patienten mit IgY. Die Behandlung der Mukositis (Mundschleimhaut) dieses Patienten war in der Vergangenheit bei jeder Anwendung erfolgreich .

#### **Weiterer Verlauf der Erkrankung unter der Behandlung mit IgY (Stand: 10.03.201 2):**

20 Nachdem die schmerzhaften Schleimhautläsionen des Mund-Rachenraums unter Verabreichung von IgY-Brausepulver abgeklungen waren, kam es bereits 4 Tage nach Beginn der Einnahme der magensaftresistenten Tabletten (3 x 3 Tabletten täglich) zu einer wesentlichen Besserung des Allgemeinbefindens:

- Vollständige Beseitigung der chronischen Erschöpfungssymptome
- 25 · Wiederhergestellte körperliche Belastbarkeit
- Beseitigung unspezifischer Gelenkschmerzen im Bereich des Schultergürtels

Bei der nächsten Analyse des spezifischen Antikörpertiters (Autoantikörper) in der Universitätsklinik für Dermatologie wurde der niedrigste Titer seit Beginn der Erkrankung gemessen (1:300). Vor der Behandlung betrug dieser Titer > 1:10.000

5 Nach Blutentnahme zur Bestimmung der immunologischen Aktivitätsparameter unter klinischem Optimalzustand wurde die IgY-Therapie nach 6 Monaten beendet.

Nach fast 4 Monaten Therapiepause traten Ende Februar 2012 erstmals wieder Symptome des Pemphigus vulgaris auf (Mundschleimhaut-Läsionen und Blasen im Bereich der Haut der Oberkörperregion). Unspezifische Gelenkschmerzen und leichte Erschöpfungssymptome gingen dem Rezidiv der Autoimmunerkrankung voraus.

10 Es wurde erneut Blut zur Analyse der Autoantikörper und der immunologischen Aktivitätsparameter abgenommen. Der Titer spezifischer Autoantikörper war nur gering angestiegen (1:400)

15 Die Behandlung mit IgY wurde erneut aufgenommen. Es wurden 1 Beutel Brausepulver pro Tag und 3 x 3 magensaftresistente Tabletten verabreicht (entspricht einer täglichen Dosis von fast 8,4 g des IgY-Präparats aus Präparatbeispiel 2).

Die unspezifischen Schmerzsymptome verschwanden binnen weniger Tage und die (gering ausgeprägten) Erosionen der Mundschleimhaut heilten rasch ab. Es traten keine neuen Blasen im Bereich der Haut mehr auf und die alten heilten binnen 14 Tagen ab.

20 **In diesem Verlauf ist jetzt unzweifelhaft ein Heileffekt des IgY-Präparats auf die gesamte Symptomatik der Autoimmunerkrankung zu erkennen.**

Das Rezidiv der Erkrankung nach 4-monatiger Therapiepause konnte erstmals ohne Einsatz von Dexametason und Mycophenolat-Mofetil unterbunden werden.

#### Beispiel 12:

Patientendaten : 41 Jahre, weiblich

25 Dauer der Erkrankung 9 Monate (nach Knochenmarktransplantation (KMT) wegen Leukämie)

**Diagnosen:**

1. Chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

**Anamnese und Lokalfund:**

9 Monate nach der KMT entwickelte sich eine chronische GvH der Mund- und Genital-  
5 Schleimhäute und eine GvH-Keratokonjunctivitis. Kurze Zeit später: akute Lungenbeteili-  
gung der GvH mit beatmungspflichtiger Globalinsuffizienz der Lunge. Nach Überleben  
der Lungen-GvH erfolgte eine Dauertherapie mit Prednisolon in einer Dosierung zwi-  
schen 20 und 30 mg Tagesdosis zusätzlich zu der Chemotherapie der Leukämie. Das  
verabreichte Cortison führt zu einem ausgeprägten M. Cushing-Syndrom.

10 Die chronische GvH von Mund und Augen sowie der Vaginalschleimhäute erlaubt keine  
Dosisreduktion des Cortisons unter 20 mg. Die Lunge ist zur Zeit nicht betroffen aber  
noch deutlichen Funktionseinschränkungen unterworfen.

Ab März/April 2011 begann die orale IgY-Therapie mit einer täglichen Gabe von 2 Teelöff-  
15 feln Pulver (entspricht ca. 2,5 g IgY-Präparat aus Präparatbeispiel 2) in einen Vanillejog-  
hurt. Es war eine Besserung der Mund- und Augenbeteiligung, nicht jedoch der genitalen  
GvH-Symptome zu beobachten. Die verabreichte Menge des Prednisolon konnte auf 15  
mg Tagesdosis (TD) reduziert werden.

Im Anschluss erfolgte eine "wash out"-Phase für die Dauer von einem Monat.

**Individueller Behandlungsplan des Therapieversuchs mit magensaftresistenten  
20 IgY-Tabletten und (optional) IgY-Brausepulver:**

Der Behandlungsplan sieht vor, dass im 1. Monat zunächst für die Dauer von 4 Wochen  
täglich 3 x 3 magensaftresistente Tabletten (fast 3,4 g Tagesdosis) verabreicht werden .  
Es werden 270 magensaftresistente Tabletten von IgY im 1. Monat bereitgestellt.

Alle Symptome der GvH werden protokolliert. Unter Rücksprache mit den behandelnden  
25 Onkologen und je nach klinischem Befund soll die verabreichte Dosis an Corticoid und  
damit einhergehend die Immunsuppression reduziert werden . Bei klinischer Remission  
der GvH-Symptome erfolgt die Fortsetzung der Therapie in gleicher Dosierung bis zum

kompletten Ausschleichen der Cortisontherapie. Bei nicht vollständiger Remission der Symptome bzw. Notwendigkeit, die Cortisonmedikation aufrecht zu erhalten, ist die zusätzliche Einnahme von Brausepulver im nächsten Schritt für die Dauer von weiteren 4 Wochen vorgesehen. Es werden 270 magensaftresistente Tabletten von IgY im 2. Monat  
5 bereitgestellt.

Der Behandlungsplan sieht weiterhin vor, dass im 2. Monat für die Dauer von erneut 4 Wochen eine identische Dosis magensaftresistenter Tabletten (3 x 3 Tabletten ; fast 3,4 g täglich von Präparatbeispiel 2) und die zusätzliche Gabe von 2 x 1/2 Beutel Brausepulver (5g IgY-Präparat aus Präparatbeispiel 2) verabreicht werden (jeweils bezogen auf die  
10 Tagesdosis). Es soll der Frage nachgegangen werden, ob die orale Wirkung für die orale, gegebenenfalls auch die konjunctivale Manifestation einen zusätzlichen Nutzen bringt. Es werden 270 magensaftresistente Tabletten und zusätzlich 30 Beutel "Brausepulver" von IgY für den 2. (gegebenenfalls 3.) Monat bereitgestellt.

Sofern eine nicht optimale Gesamtwirkung auftritt, soll die Dosis der magensaftresistenten IgY-Tabletten für die Dauer von weiteren 4 Wochen auf 3 x 4 Tabletten (Tagesdosis  
15 von 4,5 g IgY-Präparat aus Präparatbeispiel 2) erhöht werden und zusätzliches Brausepulver nur bei vorausgegangenem Nutzen verabreicht werden. Es werden 360 magensaftresistente Tabletten und zusätzlich weitere 30 Beutel „Brausepulver“ von IgY für den 4. Monat bereitgestellt.

20 Sofern zu irgendeinem Zeitraum von mindestens 1 Monat eine vollständige Remission der GvH ohne Cortisonmedikation resultiert, soll die Dosis in wöchentlichen Schritten um 3 x 1 Tablette (Tagesdosis) bis zur Erhaltungsdosis reduziert werden. Die Erhaltungsdosis gilt es dann noch zu ermitteln.

Die Eckzeitpunkte der Blutentnahmen (erforderlichenfalls auch Stuhlproben) sind:

- 25
- 1. Am Ende der „wash out-Phase“ und vor Beginn der ersten 4-Wochenperiode, währenddessen die magensaftresistentem IgY-Tabletten verabreicht werden
  - 2. Nach der ersten 4-Wochenperiode
  - 3. Nach Absetzen des Cortison

- Bei Eintreten einer Remission

- Bei Wiederkehr von klinischen Symptomen unter Dosisreduktion

Bei positiver Wirkung kann die Patientin das Präparat in bedarfsgerechter Dosierung weiter erhalten. Bei kompletter Remission der Symptomatik über einen Zeitraum von 2  
5 Monaten erfolgt ein Auslassversuch.

Die Symptome der GvH wurden von der Patientin seit Anfang März 2011 in einem Tagebuch nach einer visuellen Analogskala (Schmerzen) protokolliert und die sichtbaren Symptome fachärztlich dokumentiert.

Es handelte sich um den ersten Therapieversuch einer chronischen GvH mit IgY.

#### 10 **Ergebnisse dieses individuellen Heilversuchs:**

Wegen eines unvorhergesehenen Anstiegs der Tumormarker im April 2011 und der damit verbundenen Notwendigkeit eines schnellen Ausstiegs aus der Cortisonmedikation wurde bereits 4 Wochen nach Ende der Testphase mit IgY-Brausepulver die erste Blutprobe  
15 entnommen. Die Cortisonmedikation war zu diesem Zeitpunkt bereits abgesetzt und die IgY-Therapie wurde dann, entgegen der ursprünglichen Behandlungsstrategie, sofort mit 3 x 4 Tabletten der magensaftresistenten Formulierung kombiniert mit einem Beutel Brausepulver begonnen.

Der akute Anstieg der Tumormarker war eine typische Folge der hoch dosierten Cortisonmedikation, die zur Unterdrückung der GvHD erforderlich war. Cortison hemmt nicht  
20 nur die Graft versus Host Reaktion (GvHR) sondern in gleichem Maße auch die anti-Tumor-Aktivität des gespendeten Knochenmarks (Hemmung der Graft versus Tumor Aktivität).

Unter dieser Therapie kam es zu einer stetigen Besserung aller Krankheitssymptome der GvHD (trotz Absetzen des Cortisons). Die Tumormarker konnten bald nicht mehr im Blut  
25 nachgewiesen werden. Die Chemotherapie wurde daher schrittweise auf eine minimale Dosierung zurückgefahren. Im Herbst 2011 nahm die Patientin nach 1 1/2 Jahren wieder ihre Berufstätigkeit auf und im Januar 2012 wurde im Zustand einer fast vollständigen

Wiederherstellung der Leistungsbreite ein zweites Mal Blut zur Analyse der immunologischen Aktivitätsparameter abgenommen.

Die IgY-Therapie wird in Kombination des Brausepulvers mit den magensaftresistenten Tabletten in langsamer Dosisreduktion fortgeführt. Sollte der positive Zustand weiterhin stabil bleiben, ist ein vollständiger Ausstieg aus der onkologischen Pharmakotherapie geplant.

#### Beispiel 13:

Patientendaten : 55 Jahre, männlich

Dauer der Erkrankung 18 Monate

#### 10 **Diagnosen:**

1. Beidseitiger chronischer Epicondylitis humeri radialis (Betonung der rechten Seite)

#### **Anamnese und Lokalfund:**

Bei dem Patienten handelt es sich um einen Sportlehrer, Trainer einer Schwimmmannschaft und Sporttherapeut in einer Physiotherapiepraxis. Die Epicondylitis bestand seit 18 Monaten, zunächst rein rechtsseitig, im weiteren Verlauf der Erkrankung beidseitig mit Betonung der rechten Seite, immer auf den radialen Epicondylus beschränkt.

Bisherige Behandlungen fanden in einer orthopädischen Praxis statt. Entzündungshemmende orale Pharmaka brachten keine Linderung. Lokale Injektionen mit Lokalanästhetika und Cortison führten zu Linderungen, die seit einiger Zeit maximal einen Tag anhielten. Physiotherapie, Tapes und andere Hilfsmittel konnten das Fortschreiten der Symptomatik nicht beeinflussen.

#### **Individueller Heilversuch mit IgY:**

Der individuelle Heilversuch mit IgY wurde begonnen, als nächtliche Ruheschmerzen keinen zusammenhängenden Nachtschlaf mehr zuließen und morgendliche Schwäche

im Faustschluss (beidseitig) für eine Dauer von etwa 1 Stunde die Arbeitsfähigkeit nicht mehr gewährleisteten.

Es bestanden keine weiteren Krankheitssymptome und es handelte sich um das erste Schmerzsyndrom des Patienten überhaupt.

- 5 Die IgY-Therapie wurde mit dem Brausepulver-Präparat mit einer Tagesdosierung von 1 Beutel (5g IgY-Präparat aus Präparatbeispiel 2) begonnen.

Im Verlauf der ersten Behandlungswoche trat keine Linderung der Symptomatik ein.

- 10 Erst in der 2. Woche kam es zu einer deutlichen Schmerzreduktion auf etwa die Hälfte des Ausgangsniveaus und nur noch selten zum nächtlichen Erwachen durch Ruheschmerz.

Diese Besserung hielt etwa 3 Wochen an, bis nach einem Infekt der oberen Atemwege (Bronchitis, Kieferhöhlenentzündung) die Schmerzen wieder zunahmen. Daraufhin wurde eine zusätzliche IgY-Therapie mit magensaftresistenten Tabletten (in einer Dosierung von 2 x 4 Tabletten; entspricht 3g IgY-Präparat aus Präparatbeispiel 2) begonnen.

- 15 Unter dieser Kombination trat dann erstmals eine nahezu vollständige Beseitigung der Symptomatik ein. Der Patient berichtete von morgendlichem Erwachen ohne Fingersteifigkeit, einer vollen Belastbarkeit der radialen Unterarmmuskulatur und nächtlicher Schmerzfreiheit.

- 20 Restsymptome bestanden nicht mehr täglich, wobei es sich bei den Restsymptomen im Wesentlichen um eine Stoßempfindlichkeit der Ellenbogen handelte. Leistungssport (Ski-Langlauf) ist unter Fortführung der Therapie uneingeschränkt möglich.

Es erfolgten zwei Blutentnahmen zur Analyse der immunologischen Aktivitätsparameter, einmal vor Beginn der Behandlung und einmal im Zustand der weitgehenden Symptomfreiheit.

Patentansprüche

1. Antikörperprodukt, umfassend n spezifische Antikörper  
dadurch gekennzeichnet, dass
  - 5 a) die n spezifischen Antikörper jeweils einen Antikörper-Anteil von mindestens  $\frac{6}{n}$  Gew.-% bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes besitzen und
  - b) 2, 3 oder mehr von den n spezifischen Antikörpern gegen Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganismen gerichtet sind und
  - 10 c) der Gesamtanteil der n spezifischen Antikörper  $\geq 7$  Gew.-% bezogen auf den Gesamt-Antikörper-Anteil des Antikörperproduktes beträgt.
2. Antikörperprodukt gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil von  $\geq 50$  Gew.-%, vorzugsweise  $\geq 60$  Gew.-%, bevorzugt  $\geq 70$  Gew.-%, des Gesamtanteils der n spezifischen Antikörper gegen Lipopolysaccharid-exprimierende Mikroorganis-  
15 men gerichtet ist.
3. Antikörperprodukt gemäß einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt ein Arzneimittel ist.
4. Antikörperprodukt gemäß einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $n \leq 10$  ist.
- 20 5. Antikörperprodukt gemäß einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die n spezifischen Antikörper jeweils unabhängig voneinander gegen Mikroorganismen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
  - a) gram-negative Bakterien, bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Streptobacillus moniliformis, Meningococcus, Chlamydothrix, Chlamydia, Spirochäten, Cyanobakterien, Arten der Abteilung Proteobacteria, insbesondere Enterobakterien (Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Proteus, Enterobacter), Pseu-  
25

domonas-Bakterien, Legionella-Bakterien, Neisseria-Bakterien, Rickettsia-Bakterien , Pasteurellamultocida-Bakterien, Arten des Stammes Bacteroidetes und

b) Lebensmittelvergiftung hervorrufende Bakterien und

c) Entzündungserreger und

5 d) optional weitere Mikroorganismen

gerichtet sind.

6. Antikörperprodukt gemäß einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass bei den n spezifischen Antikörpern zumindest je ein spezifischer Antikörper gegen

10 a) *Clostridium perfringens*,

b) F 18 *Escherichia coli* und

c) *Salmonella typhimurium*

umfasst ist.

7. Antikörperprodukt gemäß einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt keine Lactose enthält.

15

8. Antikörperprodukt gemäß einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt eine zur Verabreichung vorbereitete Formulierung oder ein Bestandteil einer zur Verabreichung vorbereiteten Formulierung ist, wobei die vorbereitete Formulierung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus pharmazeutischen Zubereitungen, kosmetischen Zubereitungen, Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, Functional Food und Medizinprodukten, sowie Futtermitteln, Ergänzungsfuttermitteln und Diät-Ergänzungsfuttermitteln zur Anwendung bei Tieren.

20

9. Antikörperprodukt gemäß einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Antikörperprodukt zur oralen Therapievorbereitet ist.

25

10. Verfahren zur Herstellung eines Antikörperproduktes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 umfassend die Schritte:
- 5 a) Immunisieren von n Gruppen von Tieren mit jeweils nur einer Mikroorganismusspezies und/oder einem Teil der jeweils nur einem Mikroorganismusspezies, wobei bei jeder n Gruppen eine andere Mikroorganismusspezies und/oder ein Teil der anderen Mikroorganismusspezies eingesetzt wird und wobei wenigstens 2 der Mikroorganismusspezies und/oder Teile der Mikroorganismusspezies Lipopolysaccharid-experimentierende Mikroorganismusspezies sind oder aus diesen stammen.
  - 10 b) Gewinnen einer Antikörper-enthaltenden Fraktion aus jeder der n Gruppen,
  - c) Mischen der Antikörper-enthaltenden Fraktionen,
  - d) gegebenenfalls Aufkonzentrieren des Antikörper-Anteils in den Antikörper-enthaltenden Fraktionen und/oder in der Mischung der Antikörper-enthaltenden Fraktionen.
- 15 11. Antikörperprodukt herstellbar oder hergestellt mit einem Verfahren nach Anspruch 10.
12. Antikörperprodukt nach Anspruch 11, wobei jeder spezifische Antikörper wenigstens zu 6/n Gew.-% bezogen auf Gesamtantikörperanteil des Antikörperproduktes im Antikörperprodukt enthalten ist.

Fig. 1

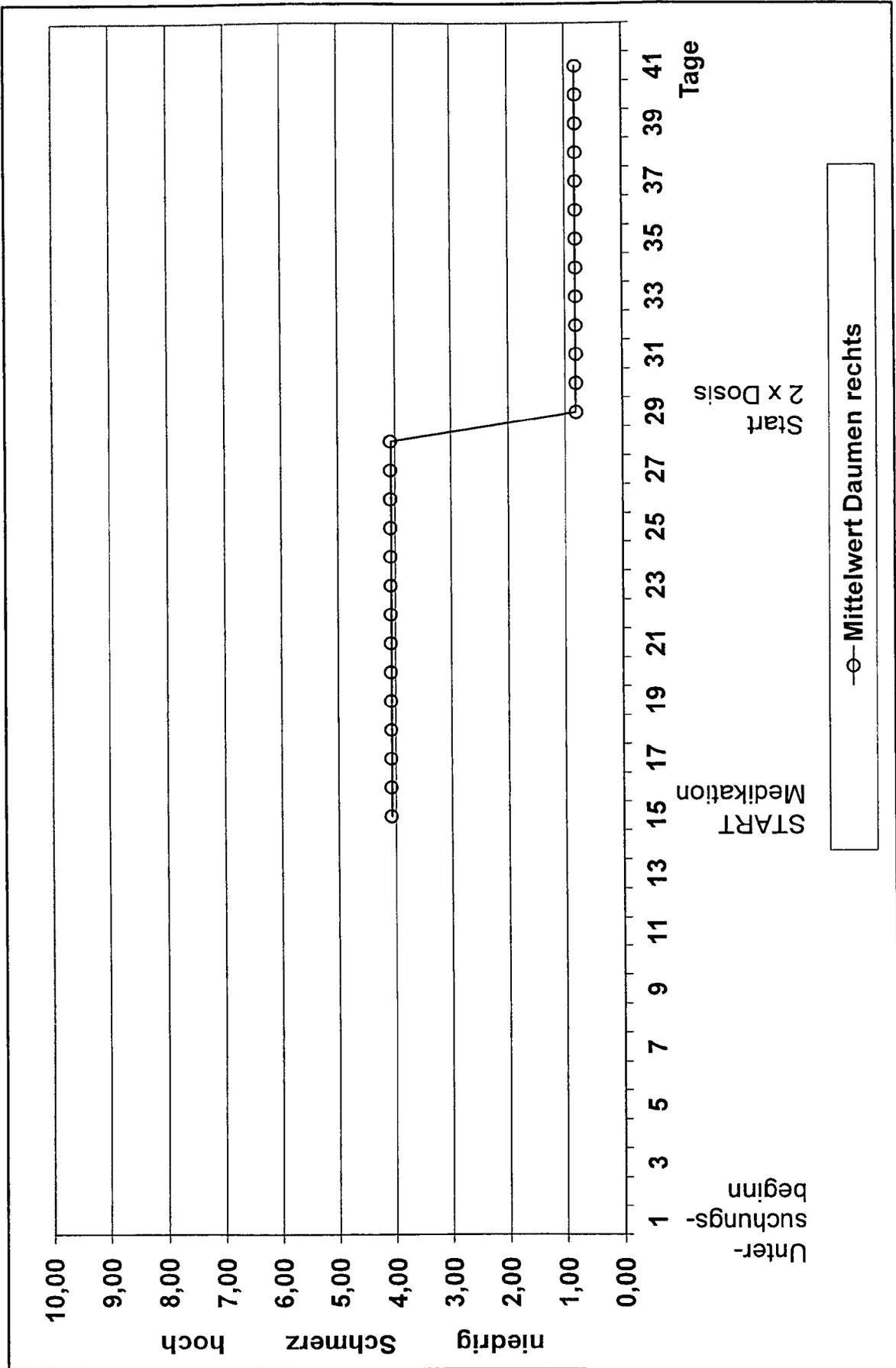


Fig. 2

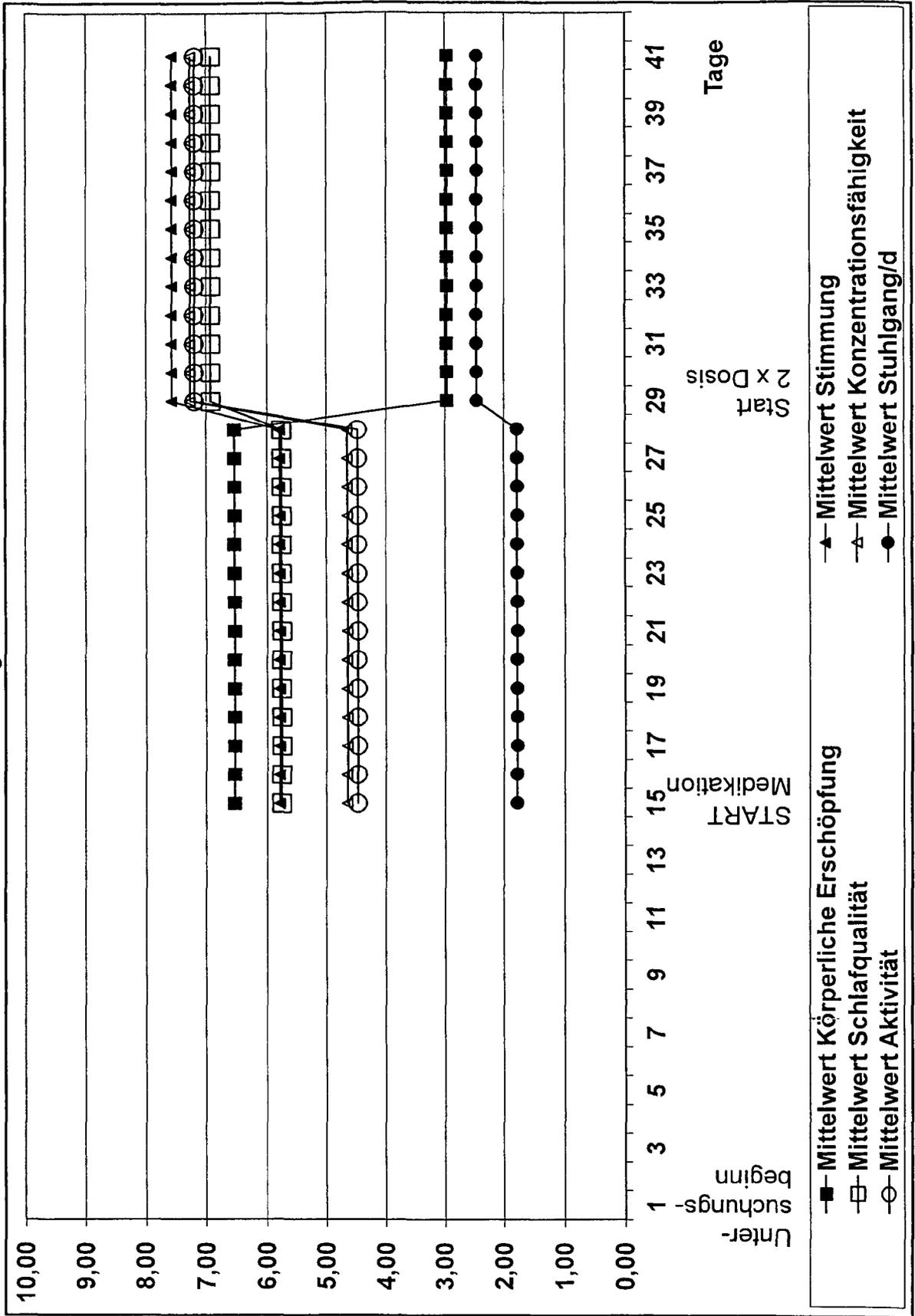


Fig. 3

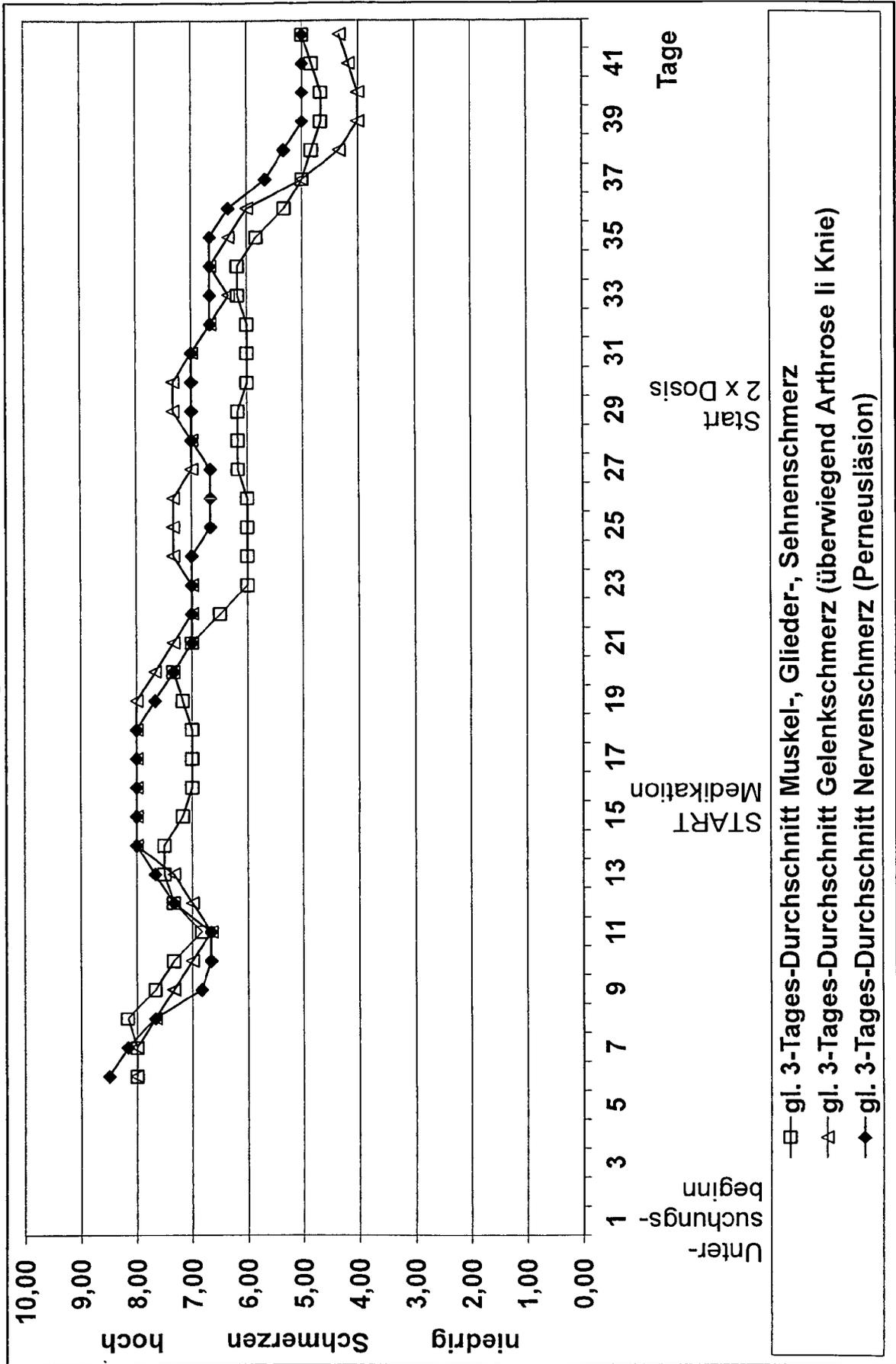


Fig. 4

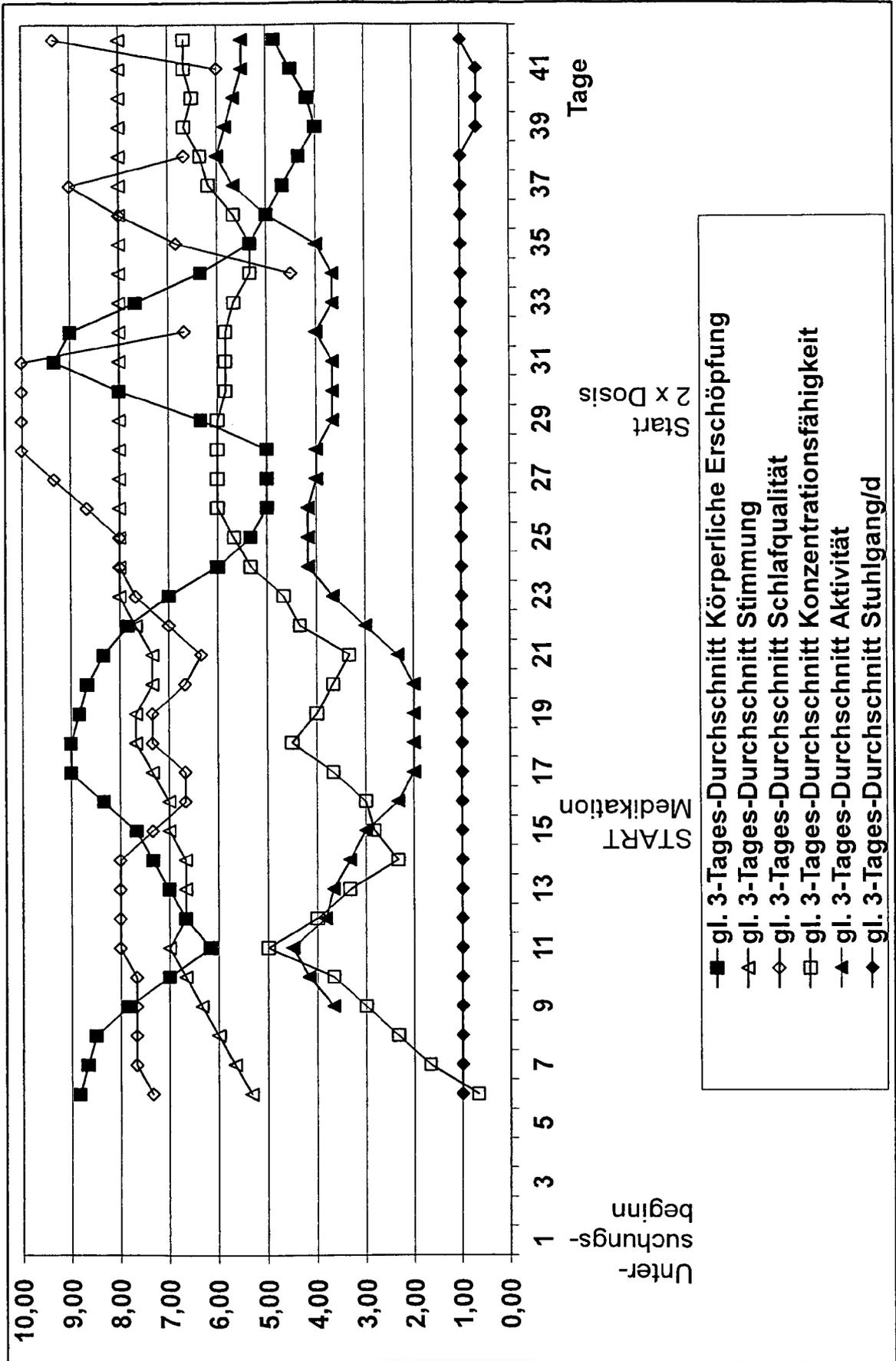


Fig. 5

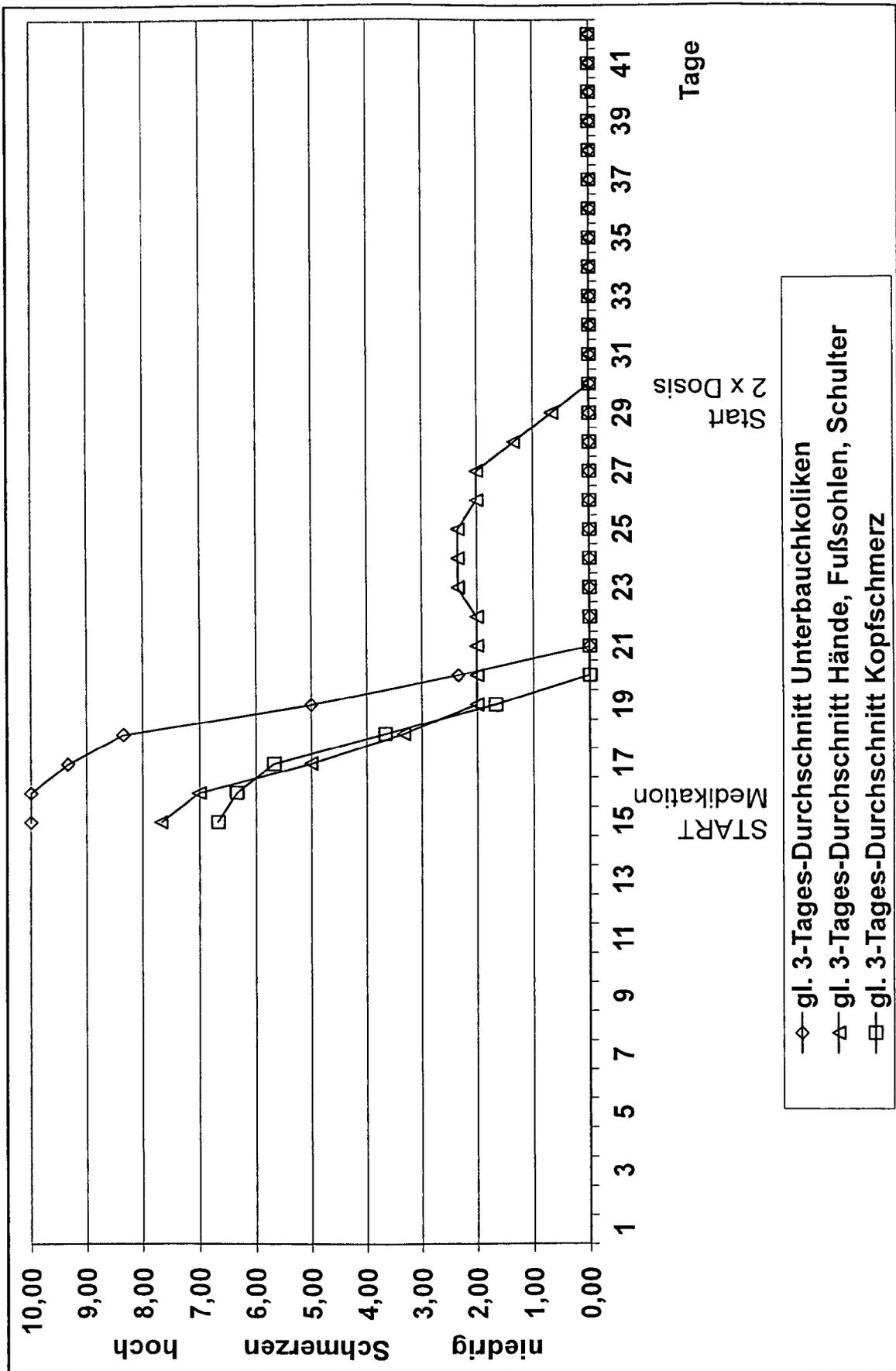


Fig. 6

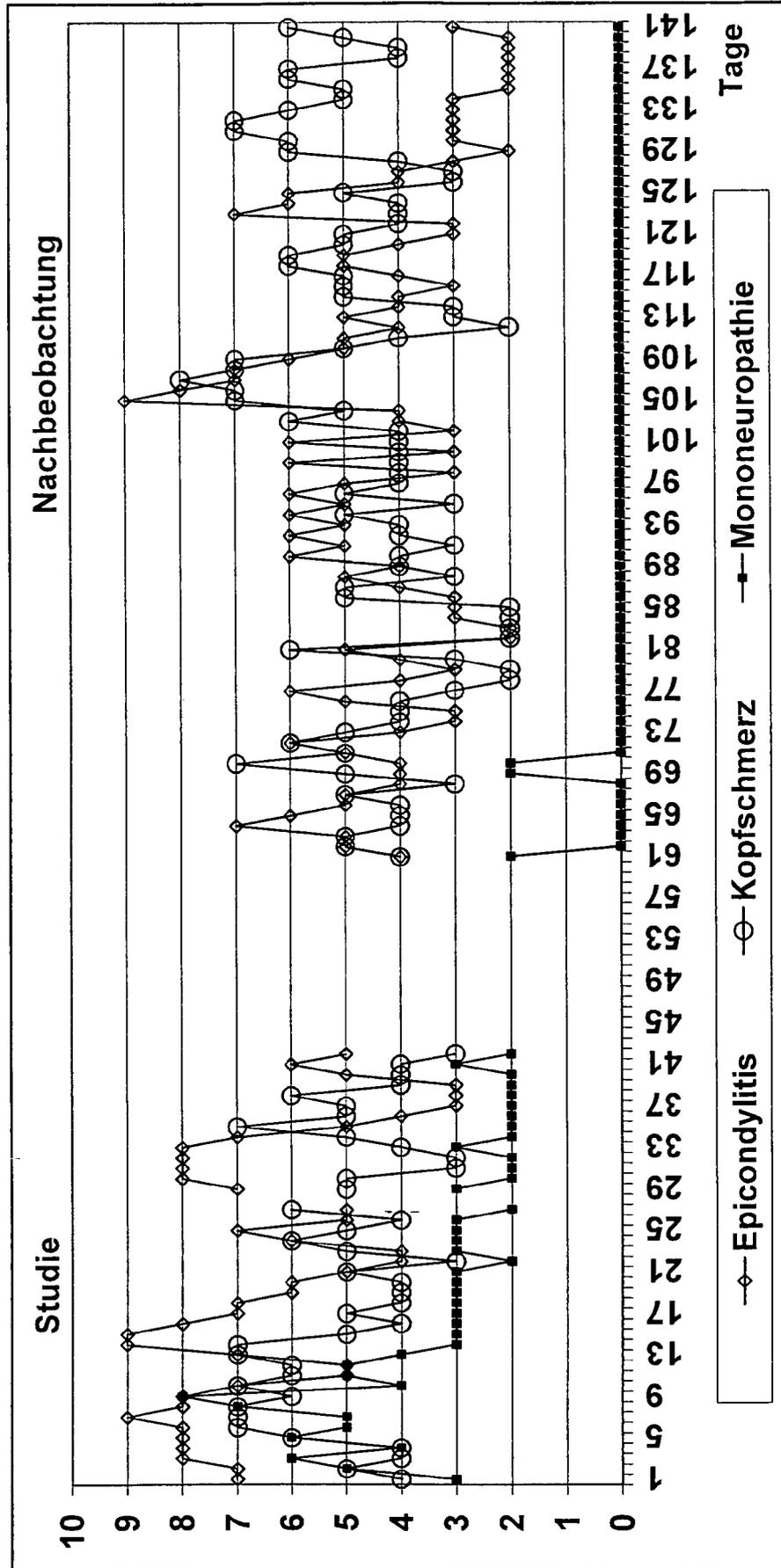


Fig. 7

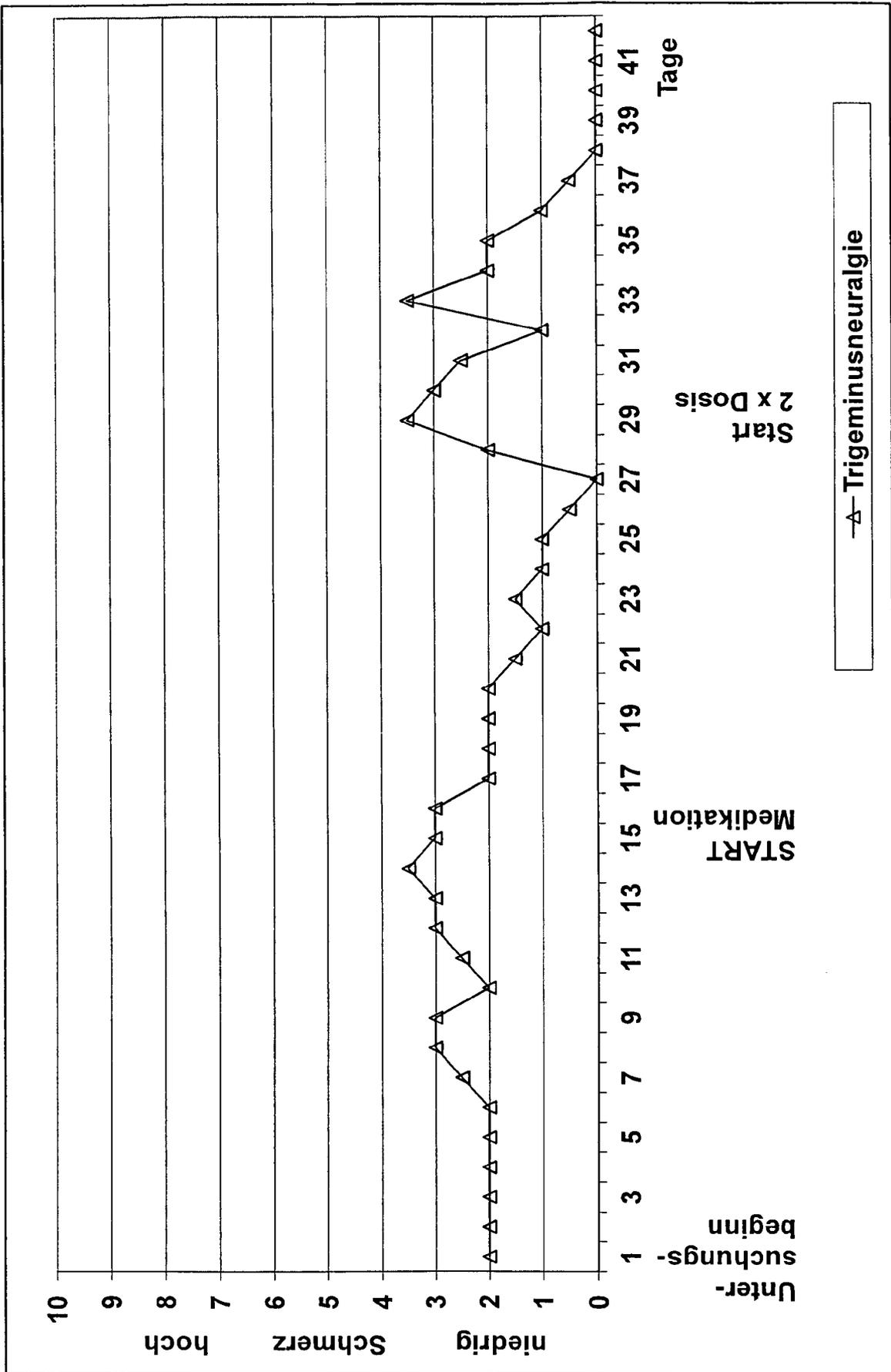
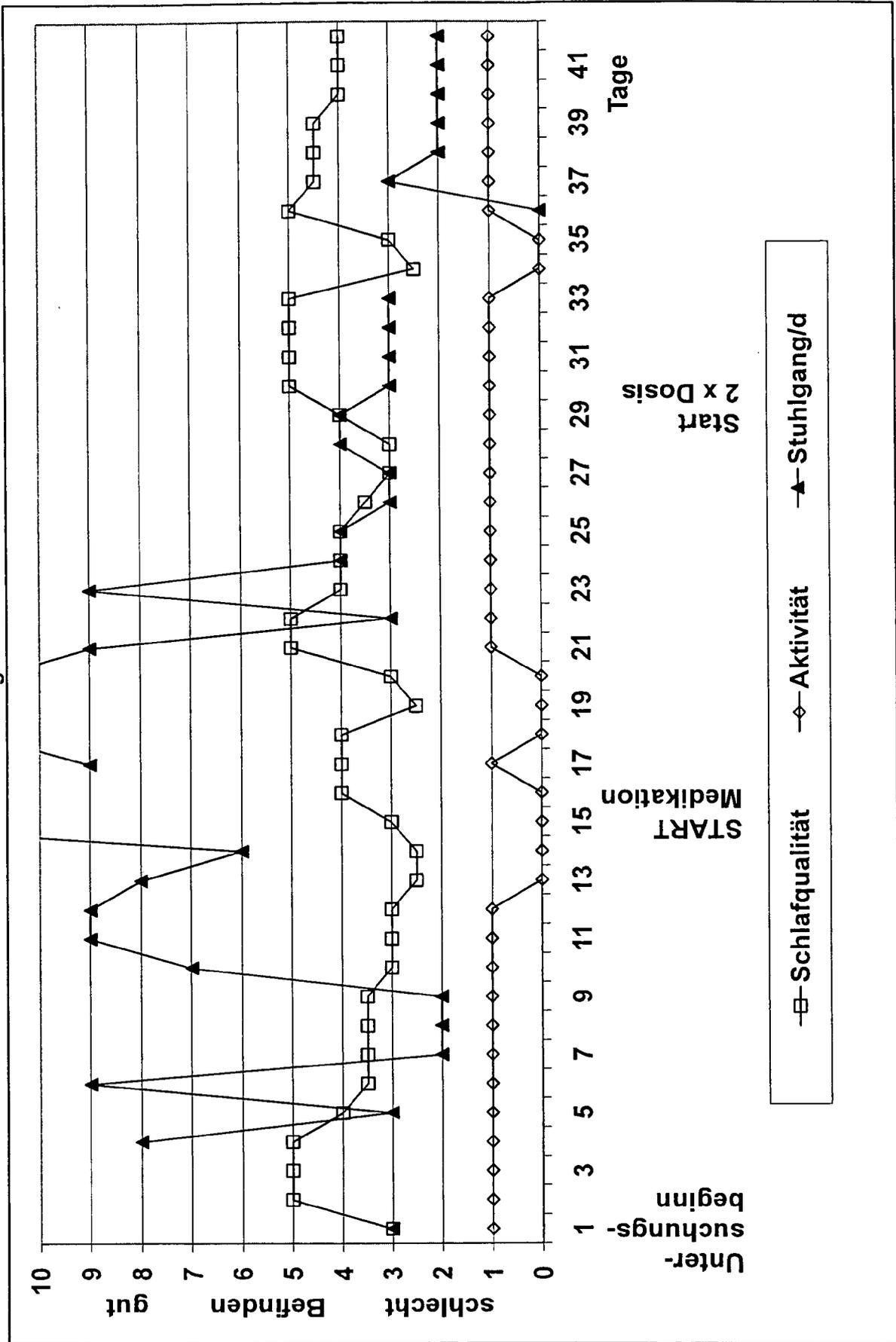


Fig. 8



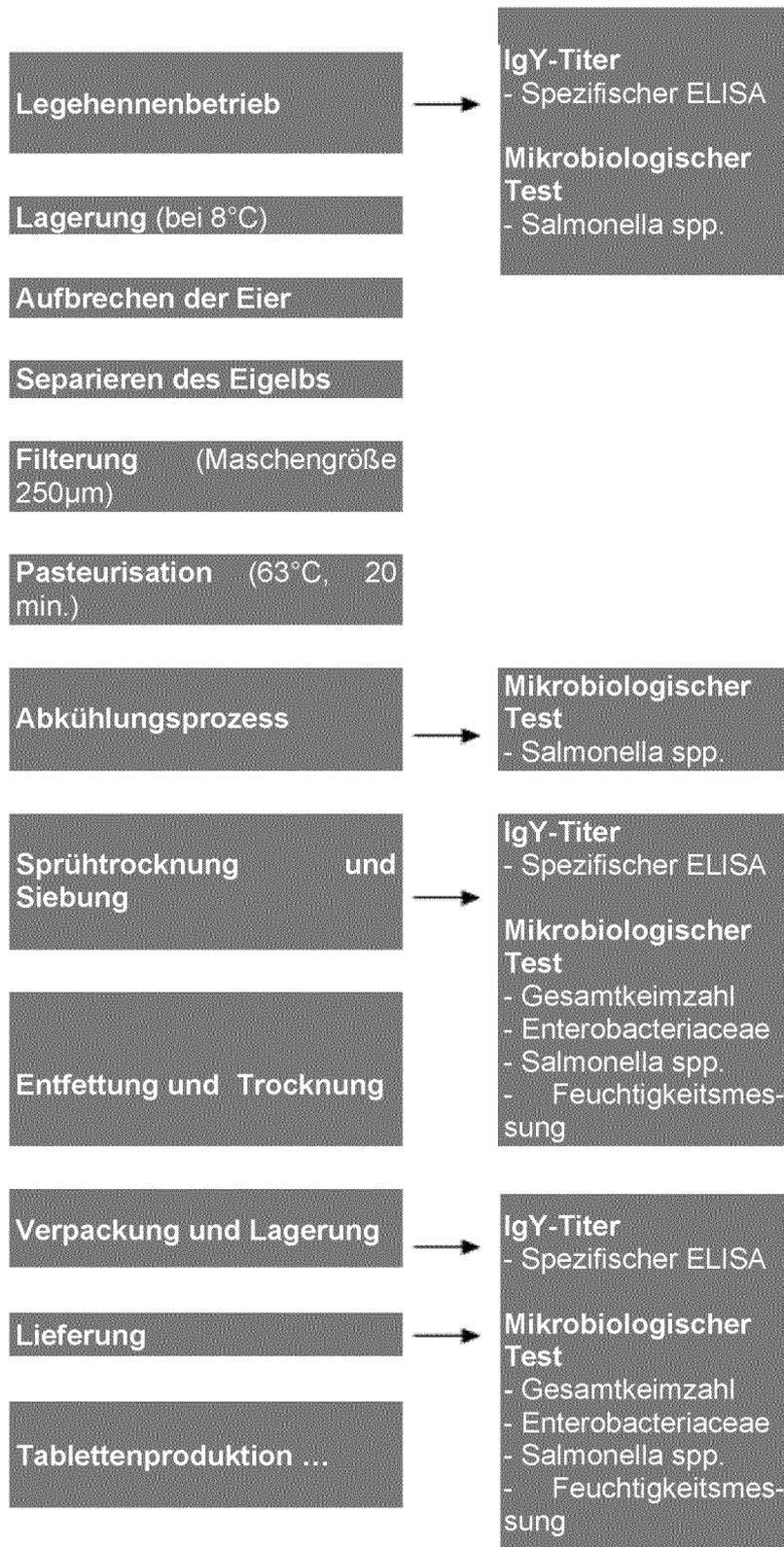


Fig. 9

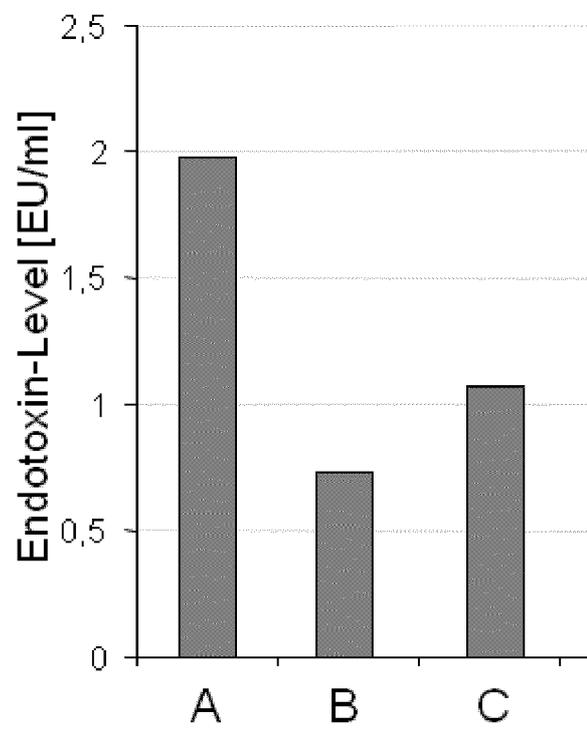


Fig. 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/055456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. C07K16/02 C07K16/12  
 ADD.  
 According to International Patent Classification (IPC) onto both national Classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
 Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols)  
 C07K

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)  
 EPO-Internal , WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	wo 2010/125565 A2 (HADASIT MED RES SERVICE [IL]; LAN YARON [IL]; LALAZAR GADI [IL]; ADAR) 4 November 2010 (2010-11-04) the whole document	1-12
X	wo 01/48018 AI (UNIV MANITOBA [CA]; MARQUARDT RONALD [CA]; CHO SUK HYEON [CA]; LOEWEN) 5 July 2001 (2001-07-05) the whole document	1-12
X	EP 0 955 061 AI (MEDI PHARM CZ S R O [CZ]) 10 November 1999 (1999-11-10) the whole document	1-12
	----- -/- .	

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general State of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  28 June 2012	Date of mailing of the international search report  13/07/2012
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Si rim, Pi nar
--	--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/055456

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SCHADE R ET AL: "CHICKEN EGG YOLK ANTIBODIES (IGY-TECHNOLOGY): A REVIEW OF PROGRESS IN PRODUCTION AND USE IN RESEARCH AND HUMAN AND VETERINARY MEDICINE", ATLA. ALTERNATIVES TO LABORATORY ANIMALS, LONDON, GB, vol . 33, no. 2, 1 April 2005 (2005-04-01) , pages 129-154, XP009057556, ISSN: 0261-1929 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>HORIKOSHI TOSHIO ET AL: "IgG antibody from hen egg yolks: Purification by ethanol fractionation", JOURNAL OF FOOD SCIENCE, vol . 58, no. 4, 1993, pages 739-742 , 779 , XP002678305 , ISSN: 0022-1147 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>AKITA EM ET AL: "Comparison of four purification methods for the production of Immunoglobulins from eggs laid by hens immunized with an enterotoxigenic E. coli strain" JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol . 160, no. 2, 2 April 1993 (1993-04-02) , pages 207-214, XP023974043 , ISSN: 0022-1759 , DOI : 10.1016/0022-1759 (93)90179-B [retrieved on 1993-04-02] cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>BIZHANOV G ET AL: "A novel method, based on lithium sulfate precipitation for purification of chicken egg yolk Immunoglobulin Y, applied to immunospecific antibodies against Sendai virus", SCANDINAVIAN JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE, SCANDINAVIAN SOCIETY FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE, DK, vol . 31, no. 3, 1 January 2004 (2004-01-01) , pages 121-130, XP002589471 , ISSN: 0901-3393 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/055456

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	<p>YOKOYAMA H ET AL: "Passive protective effect of chicken egg yolk Immunoglobulins against experimental enterotoxigenic Escherichia coli infection in neonatal piglets", INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, US, vol . 60, no. 3, 1 March 1992 (1992-03-01) , pages 998-1007 , XP002109373 , ISSN: 0019-9567 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>YOKOYAMA H ET AL: "A Two-Step Procedure for Purification of Hen Egg Yolk Immunoglobulin G: Utilization of Hydroxypropylmethyl cellulose Phthalate and Synthetic Affinity Ligand Gel (Avidin)", POULTRY SCIENCE, CHAMPAIGN, IL, US, vol . 72, 1 January 1993 (1993-01-01) , pages 275-281 , XP008091830, ISSN: 0032-5791 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>YOKOYAMA H ET AL: "Oral passive immunization against experimental salmonellosis in mice using chicken egg yolk antibodies specific for Salmonella enteritidis and S. typhimurium", VACCINE, ELSEVIER LTD, GB, vol . 16, no. 4, 1 February 1998 (1998-02-01) , pages 388-393 , XP004099299 , ISSN: 0264-410X, DOI : 10.1016/S0264-410X(97)80916-4 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>YOKOYAMA H ET AL: "Effect of oral egg antibody in experimental F18+ Escherichia coli infection in weaned pigs.", THE JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE / THE JAPANESE SOCIETY OF VETERINARY SCIENCE OCT 1997 LNKD- PUBMED:9362041 , vol . 59, no. 10, October 1997 (1997-10) , pages 917-921 , XP002678452 , ISSN: 0916-7250 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/055456

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	<p>YOKOYAMA KYOSUKE ET AL: "Effects of egg yolk anti body against Porphyromonas gingivalis gingipains in Periodontitis patients.", JOURNAL OF ORAL SCIENCE SEP 2007 LNKD-PUBMED: 17928726, vol . 49, no. 3, September 2007 (2007-09) , pages 201-206, XP002678729 , ISSN: 1343-4934 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>JAVIER HERNANDEZ-CAMPOS F ET AL: "Purification of Egg Yolk Immunoglobulin (IgY) by Ultrafiltration: Effect of pH, Ionic Strength , and Membrane Properties" , JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol . 58, no. 1, January 2010 (2010-01) , pages 187-193 , XP002678453 , ISSN: 0021-8561 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>SUZUKI H ET AL: "Effect of dietary anti-Helicobacter pylori-urease Immunoglobulin Y on Helicobacter pylori infection." , ALIMENTARY PHARMACOLOGY &amp; THERAPEUTICS JUL 2004 LNKD- PUBMED: 15298626, vol . 20 Suppl 1, July 2004 (2004-07) , pages 185-192 , XP002678730, ISSN: 0269-2813 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
A	<p>wo 92/16624 AI (SANDOZ LTD [CH] ; SANDOZ AG [DE]) 1 October 1992 (1992-10-01) the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X,P	<p>wo 2012/023051 A2 (IMMURON LTD [AU] ; ADAR TOMER [IL] ; MIZRAHI MEIR [IL] ; LALAZAR GADI [IL]) 23 February 2012 (2012-02-23) the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No <b>PCT/EP2012/055456</b>
--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010125565    A2	04-11-2010	AU 2010243205 AI	01-12-2011
		CA 2760096 AI	04-11-2010
		EP 2424890 A2	07-03-2012
		SG 175142 AI	29-12-2011
		US 2012135007 AI	31-05-2012
		WO 2010125565 A2	04-11-2010
-----			
WO 0148018    AI	05-07-2001	CA 2395840 AI	05-07-2001
		EP 1246848 AI	09-10-2002
		US 2004087522 AI	06-05-2004
		WO 0148018 AI	05-07-2001
-----			
EP 0955061    AI	10-11-1999	CZ 9800859 A3	14-10-1998
		EP 0955061 AI	10-11-1999
		PL 332146 AI	27-09-1999
		SK 23799 A3	08-10-1999
-----			
WO 9216624    AI	01-10-1992	AT 179753 T	15-05-1999
		AU 1261192 A	21-10-1992
		CA 2105979 AI	14-09-1992
		DE 69229110 D1	10-06-1999
		DE 69229110 T2	25-11-1999
		DK 0576439 T3	01-11-1999
		EP 0576439 AI	05-01-1994
		ES 2131526 T3	01-08-1999
		JP 3328277 B2	24-09-2002
		JP H06505867 A	07-07-1994
		WO 9216624 AI	01-10-1992
-----			
WO 2012023051    A2	23-02-2012	NONE	
-----			

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 INV. C07K16/02 C07K16/12  
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
 C07K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal , WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	wo 2010/125565 A2 (HADASIT MED RES SERVICE [ I L ] ; I LAN YARON [ I L ] ; LALAZAR GADI [ I L ] ; ADAR) 4. November 2010 (2010-11-04) das ganze Dokument -----	1-12
X	wo 01/48018 AI (UNIV MANITOBA [CA] ; MARQUARDT RONALD [CA] ; CH0 SUK HYEON [CA] ; LOEWEN) 5. Juli 2001 (2001-07-05) das ganze Dokument -----	1-12
X	EP 0 955 061 AI (MEDI PHARM CZ S R O [CZ] ) 10. November 1999 (1999-11-10) das ganze Dokument -----	1-12

-/- .

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist  
 "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. Juni 2012	13/07/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Si rim, Pi nar

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SCHADE R ET AL: "CHICKEN EGG YOLK ANTIBODIES (IGY-TECHNOLOGY): A REVIEW OF PROGRESS IN PRODUCTION AND USE IN RESEARCH AND HUMAN AND VETERINARY MEDICINE" , ATLA. ALTERNATIVES TO LABORATORY ANIMALS, LONDON, GB, Bd. 33, Nr. 2, 1. April 2005 (2005-04-01) , Seiten 129-154, XP009057556, ISSN: 0261-1929 das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>HORI KOSHI TOSHIO ET AL: "IgG antibody from hen egg yolks: Purification by ethanol fractionation" , JOURNAL OF FOOD SCIENCE, Bd. 58, Nr. 4, 1993, Seiten 739-742 , 779 , XP002678305 , ISSN: 0022-1147 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>AKITA E M ET AL: "Comparison of four purification methods for the production of Immunoglobulins from eggs laid by hens immunized with an enterotoxigenic E. coli strain" , JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Bd. 160, Nr. 2, 2. April 1993 (1993-04-02) , Seiten 207-214, XP023974043 , ISSN: 0022-1759 , DOI: 10.1016/0022-1759 (93)90179-B [gefunden am 1993-04-02] in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>BIZHANOV G ET AL: "A novel method, based on lithium sulfate precipitation for purification of chicken egg yolk Immunoglobulin Y, applied to immunospecific antibodies against Sendai virus" , SCANDINAVIAN JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE, SCANDINAVIAN SOCIETY FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE, DK, Bd. 31, Nr. 3, 1. Januar 2004 (2004-01-01) , Seiten 121-130, XP002589471 , ISSN: 0901-3393 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-12

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>YOKOYAMA H ET AL: "Passive protective effect of chicken egg yolk immunoglobulins against experimental enterotoxigenic Escherichia coli infection in neonatal piglets",            INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, US,            Bd. 60, Nr. 3, 1. März 1992 (1992-03-01),            Seiten 998-1007, XP002109373,            ISSN: 0019-9567            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>YOKOYAMA H ET AL: "A Two-Step Procedure for Purification of Hen Egg Yolk Immunoglobulin G: Utilization of Hydroxypropylmethyl cellulose Pthalate and Synthetic Affinity Ligand Gel (Avi d AL)",            POULTRY SCIENCE, CHAMPAIGN, IL, US,            Bd. 72, 1. Januar 1993 (1993-01-01),            Seiten 275-281, XP008091830,            ISSN: 0032-5791            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>YOKOYAMA H ET AL: "Oral passive immunization against experimental salmonellosis in mice using chicken egg yolk antibodies specific for Salmonella enteritidis and S. typhimurium",            VACCINE, ELSEVIER LTD, GB,            Bd. 16, Nr. 4,            1. Februar 1998 (1998-02-01), Seiten            388-393, XP004099299,            ISSN: 0264-410X, DOI:            10.1016/S0264-410X(97)80916-4            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>YOKOYAMA H ET AL: "Effect of oral egg antibody in experimental F18+ Escherichia coli infection in weaned pigs.",            THE JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE / THE JAPANESE SOCIETY OF VETERINARY SCIENCE OCT 1997 LNKD- PUBMED:9362041,            Bd. 59, Nr. 10, Oktober 1997 (1997-10),            Seiten 917-921, XP002678452,            ISSN: 0916-7250            in der Anmeldung erwähnt            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-12

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>YOKOYAMA KYOSUKE ET AL: "Effects of egg yolk anti body against Porphyromonas gingivalis gingipains in Periodontitis patients.",            JOURNAL OF ORAL SCIENCE SEP 2007 LNKD-PUBMED: 17928726,            Bd. 49, Nr. 3, September 2007 (2007-09) ,            Seiten 201-206, XP002678729 ,            ISSN: 1343-4934            in der Anmeldung erwähnt            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>JAVIER HERNANDEZ-CAMPOS F ET AL:            "Purification of Egg Yolk Immunoglobulin (IgY) by Ultrafiltration: Effect of pH, Ionic Strength, and Membrane Properties",            JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY,            Bd. 58, Nr. 1, Januar 2010 (2010-01) ,            Seiten 187-193, XP002678453 ,            ISSN: 0021-8561            in der Anmeldung erwähnt            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>SUZUKI H ET AL: "Effect of dietary anti-Helicobacter pylori-urease Immunoglobulin Y on Helicobacter pylori infection.",            ALIMENTARY PHARMACOLOGY &amp; THERAPEUTICS JUL 2004 LNKD-PUBMED: 15298626,            Bd. 20 Suppl 1, Juli 2004 (2004-07) ,            Seiten 185-192, XP002678730,            ISSN: 0269-2813            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
A	<p>wo 92/16624 AI (SANDOZ LTD [CH]; SANDOZ AG [DE]) 1. Oktober 1992 (1992-10-01)            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X,P	<p>wo 2012/023051 A2 (IMMURON LTD [AU]; ADAR TOMER [IL]; MIZRAHI MEIR [IL]; LALAZAR GADI [IL]) 23. Februar 2012 (2012-02-23)            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/055456

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2010125565 A2	04-11-2010	AU 2010243205 AI	01-12-2011
		CA 2760096 AI	04-11-2010
		EP 2424890 A2	07-03-2012
		SG 175142 AI	29-12-2011
		US 2012135007 AI	31-05-2012
		WO 2010125565 A2	04-11-2010
WO 0148018 AI	05-07-2001	CA 2395840 AI	05-07-2001
		EP 1246848 AI	09-10-2002
		US 2004087522 AI	06-05-2004
		WO 0148018 AI	05-07-2001
EP 0955061 AI	10-11-1999	CZ 9800859 A3	14-10-1998
		EP 0955061 AI	10-11-1999
		PL 332146 AI	27-09-1999
		SK 23799 A3	08-10-1999
WO 9216624 AI	01-10-1992	AT 179753 T	15-05-1999
		AU 1261192 A	21-10-1992
		CA 2105979 AI	14-09-1992
		DE 69229110 D1	10-06-1999
		DE 69229110 T2	25-11-1999
		DK 0576439 T3	01-11-1999
		EP 0576439 AI	05-01-1994
		ES 2131526 T3	01-08-1999
		JP 3328277 B2	24-09-2002
		JP H06505867 A	07-07-1994
		WO 9216624 AI	01-10-1992
WO 2012023051 A2	23-02-2012	KEINE	