

(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
17. Juli 2008 (17.07.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/083680 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2008/000043

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Januar 2008 (10.01.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 001 521.8 10. Januar 2007 (10.01.2007) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: MATTHIAS, Torsten [DE/DE]; Mikroforum
Ring 2, 55234 Wendelsheim (DE).

(74) Anwalt: FUCHS PATENTANWÄLTE; Naupliastrasse
110, 81545 München (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, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: USE OF COHN-ONCLEY FRACTIONS II/III AND/OR III FOR PRODUCTION OF A PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR TREATING AND PREVENTING ORGAN MANIFESTATIONS IN AUTOIMMUNE DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON COHN-ONCLEY-FRAKTIONEN II/III UND/ODER III ZUR HERSTELLUNG EINER PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNG ZUR BEHANDLUNG UND VORBEUGUNG VON ORGANMANIFESTATIONEN BEI AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

(57) Abstract: A pharmaceutical preparation for treatment and prevention of organ manifestations in autoimmune diseases is disclosed, which can be produced by using fraction II/III and/or III of a Cohn-Oncley fractionation from human donor serum. Said preparation is also applicable as a combination with at least one anti-inflammatory agent, at least one immunosuppressive agent and/or at least one cytostatic agent for simultaneous and/or serial application.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung und Vorbeugung von Organmanifestationen bei Autoimmunerkrankungen beschrieben, die durch Verwendung von Fraktion II/III und/oder III einer Cohn Oncley-Fraktionierung aus Humanspenderseren hergestellt werden kann. Eine solche Zubereitung ist auch als Kombination mit mindestens einem anti-inflammatorischen Mittel, mindestens einem immun-suppressiven Mittel und/oder mindestens einem Zytostatikum zur gleichzeitigen und/oder zeitlich versetzten Applikation verwendbar.



WO 2008/083680 A2

**Verwendung von Cohn-Oncley-Fraktionen II/III
und/oder III zur Herstellung einer pharmazeutischen
Zubereitung zur Behandlung und Vorbeugung von
Organmanifestationen bei Autoimmunerkrankungen**

5

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Cohn-Oncley-Fraktionen II/III sowie
III zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von
10 Organmanifestationen bei Autoimmunerkrankungen, insbesondere der Glome-
rulonephritis und/oder der Wegenerschen Granulomatose.

Bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen entwickeln sich als Folge der
überschießenden Produktion von Antikörpern Schäden in verschiedenen Orga-
15 nen, wie z. B. der Niere.

So ist z. B. der Lupus erythematodes (SLE) eine äußerst schwerwiegende,
ernst zu nehmende Autoimmunerkrankung, die in vielen Fällen zum Tode führt.
Dabei werden Antikörper gegen körpereigene Bestandteile des Zellinneren ge-
20 bildet, die z.B. bei Gewebeläsionen aus der geschlossenen Zelle austreten, da-
bei vom Immunsystem als körperfremd angesehen und bekämpft werden. Auf
diese Weise entsteht ein fataler Reaktionszyklus. SLE tritt vorwiegend erstmals
bei jungen Frauen auf. Das Auftreten in der Gesamtbevölkerung beträgt ca.
1:2000, bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ca. 1:700. Dabei entwickelt sich
25 bei etwa der Hälfte der Patienten im Verlauf der chronischen Erkrankung eine
Glomerulonephritis, die früher die häufigste Todesursache des SLE war.

Neben dem charakteristischen sogenannten "Schmetterlings"-Erythem, treten
bei lang andauerndem Krankheitsverlauf häufig schwere Gelenkentzündungen
30 auf. Auch rekurrierende Pleuritiden mit oder ohne Ergüsse sind häufig. Schwere
SLE-Erkrankungen werden üblicherweise mit einer sofortigen Kortikosteroid
Therapie behandelt um Folgeschäden, wie eine hämolytische Anämie, Nieren-

schäden, Vaskulitis sowie akute ZNS-Beteiligungen abzuschwächen. Diese Therapien führen jedoch bei der Schwere dieser lebensbedrohlichen Erkrankung häufig nicht zu befriedigenden Ergebnissen.

- 5 Diese generalisierte Autoimmunerkrankung ungeklärter Ätiologie geht üblicherweise mit Bildung zahlreicher Autoantikörper, Immunkomplexen und Veränderungen im Komplementsystem einher. Übliche klinische Beschwerden sind Arthritiden, Hautentzündungen wie Erytheme, Blutbildveränderungen, Nephritiden, Pleuritiden, Perikarditiden und Endokarditiden, wie dem Libmann-Sachs-
- 10 Syndrom, sowie neurologische und psychische Störungen. Der Krankheitsverlauf ist variabel und endet nach Jahrzehnte langem chronischem Verlauf oft tödlich. In einer besonders schweren Verlaufsform entwickelt sich in der Spätphase eine Glomerulonephritis. Sie ist eine der schwerwiegendsten Organkomplikationen bei SLE, welche meist die Hauptursache eines dialysepflichtigen, chronischen Nierenversagens darstellt. Eine besondere Unterform dieser Erkrankung
- 15 ist die sog. steroidresistente Glomerulonephritis, welche auch mit hohen Cortison Dosen nicht mehr behandelbar ist.

Es ist auch bereits versucht worden diese Erkrankung mit nicht steroidal

20 antiphlogistika und Immunsuppressiva sowie mit starken Zytostatika zu behandeln. So beschreiben beispielsweise T. Witte et al. in "Deutsche Medizinische Wochenschrift" 118 (1993), 1005 - 1010, eine Bolustherapie mit Cyclophosphamid zur Behandlung der Lupusnephritis. Die Cyclophosphamid-Applikation führt jedoch wie alle Zytostatika zu schweren Nebenwirkungen.

25

H. A. Austin et al., "New Engl. J Med" 1986; 314:614-9 zeigen, dass zur Behandlung der Lupus- bzw. Glomerulonephritis die intravenöse Verabreichung von Cyclophosphamid gegenüber der Behandlung mittels Kortikosteroiden, wie Prednison, bezüglich der Überlebensrate überlegen ist. Mittels Cyclophosphamid ist es möglich, bei einem großen Teil der Patienten eine Vollremission bzw.

30 mindestens eine Teilremission zu erreichen.

Um eine möglichst genaue Diagnose des systemischen Lupus erythematoses zu ermöglichen, wurde versucht, eine Korrelation von gängigen Laborparametern und klinischer Manifestation der Erkrankung aufzufinden. So beschreiben T. Witte et al. in "Rheumatol. Int" (1998) 18:85-91, das erhöhte Auftreten von IgM anti-dsDNA-Antikörpern im Serum von SLE-Patienten. Dabei wurden in 52,3 % der Fälle IgM anti-dsDNA-Antikörper gefunden. Dabei zeigte sich, dass zwischen der Entstehung einer Nephritis und Nierenversagen unter IgM anti-dsDNA-Antikörpern eine negative Korrelation besteht, weshalb die Autoren vermuten, dass IgM anti-ds-DNA-Antikörper einen Schutz gegen die Entwicklung einer Lupusnephritis anzeigen.

R. Rieben et al. beschreiben in "Blood", Vol. 93, (1999) 942-951, dass die Zugabe von intravenösen Immunglobulin-Präparationen eine Komplementaktivierung blockiert und somit eine antiinflammatorische Wirkung zeigt. Dabei wird Humanserum mit seriellen Verdünnungen von IVIgG sowie IVIgM inkubiert und die Komplementbildung mittels eines ELISA's bestimmt. Dabei zeigte sich eine Dosis-abhängige Inhibierung der Komplementwirkung, weshalb vermutet wird, dass eine intravenöse Verabreichung einer IgM-angereicherten Präparation als Komplementär-Therapie in einer antiinflammatorischen Behandlung verwendet werden könne. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die intravenöse Verabreichung von IgM-Antikörpern keinerlei klinische Wirkung zeigt.

Es ist auch bereits versucht worden, IgM zur Behandlung des Lupus erythematoses intraperitoneal zu applizieren. Auch diese Verabreichung hat keinerlei Wirkung gezeigt (Boes M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000) 97:1184-9).

In einer grundlegenden Arbeit beschreibt E. J. Cohn et al. in J. Am. Chem. SOC. (1946), 68, 459-475 die Auftrennung und die Eigenschaften verschiedener Seren und Plasmaproteine. Darin teilt er verschiedene Präzipitate nach Fraktionen auf und unterscheidet zwischen den Fraktionen I, II, III, IV und V. Diese Fraktionen werden durch steigende Ethanolkonzentrationen bei geringen Ionenstärken und bei zunehmend tieferen Temperaturen zwischen 0 und -5°C

ausgefällt. Des weiteren beschreibt J. L. Oncley et al. in J. Am. Chem. SOC. (1949), 71, 541-550 die Abtrennung von Antikörpern, Isoagglutininen, Protrombin, Plasminogen und Lipoproteinen in Subfraktionen aus Humanplasma. Seit dieser Zeit gelten die Cohn-Oncley-Fraktionen als Standard für Serum- und
5 Plasmaproducte.

In Eur. J. Haematol (2005), 74, 101-110 beschreiben Djourmerska et al. das Auftreten von verschiedenen Immunglobulin-antikörpertypen in gepoolten IVIg-Präparationen, welche an die F(ab)₂-Regionen von Autoantigenen binden und
10 diese dabei maskieren. Des weiteren beschreibt Djourmerska et al. in Scand. J. Immunol. 61, 357-363 (2005) die Autoreaktivität von therapeutischen IV-Immunglobulinpräparationen, die von den verschiedenen Fraktionstechniken abhängt.

15 Die EP 0 413 188 A2 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung intravenös verträglicher Immunglobulinpräparate, die chemisch nicht modifizierbar sind und die mehr als 5% IgM und mehr als 10% IgA bezogen auf den Gesamtimmunglobulingehalt enthalten. Diese so erhaltenden Präparate weisen eine niedrige anti-komplementäre Aktivität auf. Die Globuline werden dabei mittels einer Cohn-
20 Oncley-Fraktion II/III oder III gewonnen und mittels Anionenchromatographie aufgereinigt. Verunreinigungen werden bereits bei der Fällung mit 0,5 bis 5% Oktansäure bei pH 4-6 entfernt.

In der DE 101 21 712 A1 wird die Anwendung von IgM Antikörpern gegen ds-DNS beim systemischen Lupus erythematodes beschrieben. Dabei wurde ge-
25 funden, dass die Wirkung von anti-ds-DNS-IgM Antikörpern ausschließlich erreicht wird, wenn diese subkutan oder intramuskulär appliziert werden.

Die Erfindung hat daher zum Ziel, ein einfach zu gewinnendes und leicht verfügbares Mittel zur Behandlung und Vorbeugung von Organmanifestationen bei
30 Autoimmunerkrankungen bereitzustellen.

Die Erfindung hat des weiteren zum Ziel, ein solches Mittel zur Behandlung und Vorbeugung der Glomerulonephritis, insbesondere der primären Glomerulonephritis und/oder der Wegnerischen Granulomatose bereitzustellen. Schließlich hat die Erfindung insbesondere auch zum Ziel, ein Mittel bereitzustellen, mit dem Folgeschäden des Lupus erythematoses, insbesondere der Entwicklung Glomerulo bzw. Lupus nephritis, vorgebeugt werden kann bzw. bereits aufgetretene Symptome gelindert oder ganz beseitigt werden können.

Dieses Ziel wird nun mit den in den Ansprüchen definierten Merkmalen erreicht.

Es wurde nämlich überraschenderweise gefunden, dass in der sog. Cohn-Oncley-Fraktion II/III insbesondere III Substanzen enthalten sind, welche die organzerstörenden Antikörper von Autoimmunerkrankungen, insbesondere der Glomerulonephritis sowie der Wegenerschen Granulomatose neutralisieren. Dabei wurde auch gefunden, dass in diesen Fraktionen IgM Antikörper vorliegen, mit denen Organschäden bzw. Organmanifestationen, insbesondere in den Glomeruli der Niere, behandelt werden können. Eine solche Fraktion enthält unter anderen Bestandteilen auch anti-ds-DNS-Antikörper.

Derartige Cohn-Oncley-Fractionen werden üblicherweise durch Poolen von Spenderseren erhalten, wobei meist 3.000 bis 10.000 und manchmal sogar bis 100.000 Seren von gesunden Spendern verwendet werden. Derartige gepoolte Seren enthalten eine Unzahl unterschiedlicher Substanzen, und zwar insbesondere Proteine und Lipoproteine. Sie enthalten auch sog. "natürliche" Antikörper, welche ohne Immunisierung auch bei Abwesenheit eines immunisierenden Antigens vom Körper gebildet werden. Der größte Teil derartiger Antikörper sind IgG, welche in einer Vielzahl von auch intravenös applizierbaren Präparaten von verschiedenen Firmen vertrieben werden. "Natürliche" Antikörper sind polyreaktiv und binden mit einer Vielzahl unterschiedlicher Antigene. Erfindungsgemäß wurde nun überraschenderweise gefunden, dass in solchen Seren auch eine größere Menge von anti-ds-DNS-Antikörper bzw. Immunmodulatoren vorhanden sind, die in der Cohn-Oncley-Fraktion II bzw. II/III bzw. III angereichert werden.

Die Cohn-Oncley-Fraktionierung selbst wird typischerweise durch Erhöhung des Anteils eines organischen Lösungsmittels, üblicherweise Ethanol, bei geringer Ionenstärke und bei kühlen Temperaturen, üblicherweise unter 0°C, durchgeführt. Dabei wird die fraktierte Fällung dadurch erreicht, dass das Fällungsmittel in steigenden Konzentrationen zugesetzt wird bzw. die Temperatur erniedrigt wird.

Übliche Fällungsmittel sind Alkohole und Polyalkohole, wie Ethanol, Propanol und Isopropanol sowie Polyole, wie beispielsweise Ethylenglykol oder Propan-
diol. Auch die Verwendung von Ketonen, wie beispielsweise Aceton, ist möglich. Weitere Fällungsmittel sind Carbonsäuren, insbesondere C₅- bis C₁₂-Carbonsäuren, wobei C₇ bis C₉, insbesondere die Oktansäure oder auch Caprylsäure besonders bevorzugt werden.

Derartige Fällungslösungen sind üblicherweise gepuffert. Typische Puffer sind dem Fachmann bekannt, wobei Phosphat-gepufferte Lösung bzw. Puffer, welche Phosphate, insbesondere Alkali- und Erdalkaliphosphate, wie beispielsweise Di- und Tricalciumphosphat, enthalten, besonders bevorzugt sind. Vorzugsweise wird die Fällung in einem säuerlichen Milieu durchgeführt, d. h. bei einem pH < 7,2, wobei pHs < 6, insbesondere < 5,5 bevorzugt sind. Besonders bevorzugt sind Fällungen bei einem pH-Wert unter 5, insbesondere unter 4,5, d. h. bei Werten von ungefähr 4 oder auch noch darunter.

Die jeweils zu verwendende Molfraktion des organischen Fällungsmittels ist vom Fachmann leicht zu ermitteln und liegt beispielsweise für das Ethanol zwischen 18 und 40 Vol.-% entsprechend einer Molfraktion von 0,0624 bis 0,163, wobei eine Molfraktion von 0,0907 +/- 0,015 besonders bevorzugt ist. Ganz besonders bevorzugt ist es, die Fällung gemäß der üblichen Beschreibung von Cohn und Oncley bei einer Molfraktion von 0,091 Ethanol in Gegenwart von Calciumtriphosphat durchzuführen. Eine weitere bevorzugte Methode ist die

Fällung in Gegenwart von Nukleotidphosphat, insbesondere von Polynukleotidphosphaten.

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Serum und die Fällung in Gegenwart eines Inaktivierungsmittels für Mikroorganismen, pathogene Keime und andere krankmachende Erreger durchgeführt. Ein derartig typisches Inaktivierungsmittel ist beispielsweise β -Propiolakton, welches auch zur Erhöhung der iV. Verträglichkeit eingesetzt wird. Selbstverständlich kann diese Verträglichkeit auch mit beliebig anderen hierfür geeigneten pharmazeutischen
10 verträglichen Mitteln durchgeführt werden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden die erfindungsgemäß verwendeten Cohn-Oncley-Fractionen mittels chromatographischen Methoden, wie z. B. Anionenaustauscher, mit Protein A und/oder Protein G immobilisierten
15 Absorptionsmitteln aufgereinigt bzw. seine Konzentration an den verbleibenden Bestandteilen, wie anti-ds-DNS IgM erhöht.

Das erfindungsgemäß hergestellte Mittel ist vorzugsweise wenigstens teilweise von mit ausgefällten IgA sowie IgG Antikörpern befreit bzw. deren Konzentration abgereichert. Dies kann z. B. mittels den zuvor genannten erwähnten chromatographischen Methoden als auch durch Chromatographie gemäß der Molekülgröße erfolgen. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird daher das erfindungsgemäß hergestellte Mittel von Proteinanteilen mit einem Molekulargewicht < 180 kDa, vorzugsweise < 200 kDa, insbesondere < 300 kDa,
25 befreit.

Das erfindungsgemäß erhaltene Mittel ist sowohl intravenös als auch subkutan, intramuskulär, intrapleural bzw. intraperitoneal applizierbar. Es hat sich gezeigt, dass mittels geeigneter Verabreichungsmethoden und Galenischer Verarbeitung das erfindungsgemäße Mittel auch oral applizierbar ist. Dabei wird es vorzugsweise derart verarbeitet, dass mittels, dem Fachmann bekannten Verfahren, eine Verdauung bzw. ein Abbau mittels Proteasen oder anderen Denaturie-
30

rungen im oberen Intestinalbereich, insbesondere im Magen und im Pankreas, vermieden wird. Obwohl es sich gezeigt hat, dass bei einer subkutanen bzw. intramuskulären oder intraperitonealen Verabreichung das erfindungsgemäß hergestellte Mittel besonders gut wirkt, ist es auch ohne weiteres intravenös
5 applizierbar, wodurch es bei Bedarf sowohl rasch als auch in größeren Dosen verabreicht werden kann, wie sie bei der intramuskulären bzw. subkutanen Verabreichung nicht möglich sind.

Das erfindungsgemäß hergestellte pharmazeutische Mittel eignet sich insbe-
10 sondere auch zur Komplementärtherapie zusammen mit anderen bekannten Mitteln zur Behandlung des SLE, und zwar insbesondere antiinflammatorische Mittel wie Aspirin und/oder Kortikosteroiden sowie mit Zytostatika, insbesondere Cyclophosphamid, Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil.

15 Die Erfindung betrifft somit auch eine pharmazeutische Kombinationspackung zur gleichzeitigen oder zeitlich versetzten Verabreichung eines erfindungs-
gemäß hergestellten IgM-enthaltenden Mittels zusammen mit einem weiteren antiinflammatorischen Wirkstoff, einem immunsuppressiven Wirkstoff und/oder einem Zytostatikum. Mit dem erfindungsgemäß hergestellten therapeutischen
20 Mittel ist es möglich, eine Vielzahl von klinischen Krankheitsbildern des Lupus erythematodes zu behandeln, wie beispielsweise der Nephritis, insbesondere Glomerulonephritis, inklusive einer persistierenden Proteinurie sowie dem akuten und chronischen Nierenversagen sowie anderer Organmanifestationen, wie Schmetterlings-Erythem, Schleimhautulcera, Polyarthritis, insbesondere nicht
25 deformierende Polyarthritis, Arthralgien, Gelenkergüsse, Serositiden, wie Pleuritis und Perikarditis.

Auch die Behandlung mittels Plasmapherese, d.h. ein Plasmaaustausch mittels apparativer Entfernung von Autoantikörpern (Immunapherese), kann mit der
30 Verabreichung des erfindungsgemäß hergestellten Mittels kombiniert werden, bzw. mittels den erfindungsgemäß verwendeten Fraktionen können entsprechende Apheresevorrichtungen hergestellt werden.

Die Erfindung soll an dem folgenden Beispiel näher erläutert werden.

Die Wirksamkeit des erfindungsgemäß erhältlichen Mittels wurde an einem

5 Maussystem (NZB x NZW (B/W)-Mäuse) getestet. Diese Mäuse stellen ein Standardtiermodell dar, welches typische Autoantikörper bildet wobei sich nach 6 bis 8 Monaten spontan eine Glomerulonephritis entwickelt. Aus solchen Mäusen wurden drei Behandlungsgruppen mit jeweils 10 Mäusen gebildet. Dabei waren jeweils

10 A: eine Kontrollgruppe, die keine Therapie erhielt.

B: eine Gruppe, die ab einem Alter von 4 Monaten in wöchentlichen Abständen 300 µg (bezogen auf den Proteingehalt) des erfindungsgemäß erhaltenen Mittels intravenös verabreicht erhielt.

15 C: eine Gruppe, die eine subkutane Injektion von jeweils 300 µg des erfindungsgemäßen Mittels ab einem Alter von 4 Monaten in wöchentlichen Abständen erhielt.

Dabei zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe A nach durchschnittlich 32 +/- 2 Wochen sämtliche Versuchstiere verstorben waren. Sowohl bei den erfin-

20 dungsgemäß, mittels einer intravenösen Verabreichung (Gruppe B) behandelten Tieren als auch bei den mittels einer subkutanen Verabreichung behandelten Tieren (Gruppe C) wurde eine durchschnittliche Überlebensdauer von 37,5 +/- 3 Wochen erreicht. Diese Wirkung ist um so überraschender, da die Mäuse gegen die verabreichten Humanproteine eine allergische Reaktion entwickelten.

25 Trotz dieser induzierten Allergie zeigte sich eine deutliche Überlebensrate bei den erfindungsgemäß behandelten Mäusen.

* * *

5

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Fraktion II/III und/oder III einer Cohn-Oncley-Fraktionierung aus Humanspenderseren zur Herstellung einer pharmazeu-
10 tischen Zubereitung zur Behandlung und Vorbeugung von Organmanifestationen bei Autoimmunerkrankungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Fällung
15 mittels eines organischen Lösungsmittels erfolgt.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel ein Alkohol, ein Keton oder eine Carbonsäure ist.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung ein Polyol enthält.
20
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung bei einer Temperatur unterhalb 0°C erfolgt.
- 25 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung zur Einstellung der Ionenstärke Salze enthält.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass diese zur intravenösen, subkutanen, intraperitonealen
30 und/oder muskulären Applikation hergerichtet ist.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Aktivität durch Behandlung mit einer sauren wässrigen Lösung bei einem pH < 6 erhöht wird.
- 5 9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Organmanifestation eine Glomerulonephritis oder Wegenersche Granulomatose ist.
- 10 10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Cohn-Oncley-Fraktion durch Entfernen von IgG- und/oder IgA-anti-ds-DNS-Antikörper weiter aufgereinigt werden.
- 15 11. Pharmazeutische Kombination zur Behandlung und/oder Prävention von Organmanifestationen bei Autoimmunerkrankungen, enthaltend eine pharmazeutische Zubereitung gemäß der Verwendung nach Anspruch 1 - 10 sowie mindestens ein anti-inflammatorisches Mittel, mindestens ein immun-suppressives Mittel und/oder mindestens ein Zytostatikum zur gleichzeitigen und/oder zeitlich versetzten Applikation.
- 20 12. Pharmazeutische Kombination nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das antiinflammatorische Mittel Acetylsalicylsäure und/oder ein Kortikosteroid ist.
- 25 13. Pharmazeutische Kombination nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass das zytostatische Mittel Cyclophosphamid und/oder Azathioprin, Methotrexat und/oder Mycophenolat Mofetil ist.
- 30 14. Pharmazeutische Kombination nach einem der Ansprüche 11- 13, dadurch gekennzeichnet, dass das immunsuppressive Mittel Cyclosporin, Leflunomid und/oder ein mono- oder polyklonaler Antilymphozyten-Antikörper ist.