

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 739**

51 Int. Cl.:
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07739097 .9**
96 Fecha de presentación: **20.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1997511**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **AGENTE TERAPÉUTICO PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE.**

30 Prioridad:
20.03.2006 JP 2006077728

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.12.2011

73 Titular/es:
SEIKAGAKU CORPORATION
6-1, MARUNOUCHI, 1-CHOME
CHIYODA-KU, TOKYO 100-0005, JP

72 Inventor/es:
OTSUKA, Akira y
SAKUMA, Makoto

74 Agente: **Sugrañes Moline, Pedro**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 369 739 T3

DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico para la artritis reumatoide

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico novedoso para la artritis reumatoide.

10 **Antecedentes de la técnica**

En primer lugar, las abreviaturas usadas en este documento de solicitud se describen de la siguiente forma:

CIA: artritis inducida por colágeno;

HGF: factor de crecimiento de hepatocitos;

15 HGFR: receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, receptor HGF; y

AR: artritis reumatoide.

La AR es una dolencia que produce una inflamación no específica principalmente en la membrana sinovial de una articulación, y produce un síntoma de poliartritis en todo el cuerpo. Hay varias técnicas anteriores relacionadas con un agente para tratar la AR (consultar el documento de patente 1 y el documento de patente 2). Sin embargo, la AR es una dolencia compleja, y su tratamiento se ha limitado a la terapia sintomática. Por tanto, se ha deseado un agente terapéutico novedoso para la AR.

Documento de patente 1: JP-A-2002-187856

25 Documento de patente 2: JP-A-2003-183177

El documento US 2003/049644 describe ligandos de ácido nucleico que inhiben la tumorigénesis mediante la inhibición de la interacción HGF/c-met.

30 **Divulgación de la invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico novedoso que sea eficaz para la AR. Los inventores de la presente invención han estudiado intensamente para resolver el objeto anterior. Como resultado, han encontrado un agente terapéutico novedoso y eficaz para la AR que se puede proporcionar utilizando un anticuerpo que se une al HGFR como principio activo. De esta forma, la presente invención se ha llevado a cabo.

Esto es, la presente invención proporciona un agente terapéutico para la AR que comprende un anticuerpo que se une específicamente al HGFR como principio activo (denominado a partir de ahora en la presente memoria descriptiva como el "agente terapéutico de la presente invención"); en donde el anticuerpo tiene la capacidad de inhibir la unión del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) al HGFR. El anticuerpo se une específicamente al HGFR. Adicionalmente, el anticuerpo que se une al HGFR es un anticuerpo capaz de inhibir la unión del HGF al HGFR (anticuerpo neutralizante). También adicionalmente, una clase de inmunoglobulina del anticuerpo que se une al HGFR es preferiblemente IgG.

45 También adicionalmente, el agente terapéutico de la presente invención se utiliza preferiblemente para mejorar un síntoma inflamatorio. El síntoma inflamatorio es preferiblemente un edema o hinchazón en las extremidades.

También adicionalmente, el agente terapéutico de la presente invención se utiliza preferiblemente para mejorar una deformidad ósea.

50 La presente invención se refiere además a un procedimiento para tratar la AR que comprende administrar el anticuerpo que se une al HGFR.

La presente invención también se refiere al uso del anticuerpo que se une al HGFR en la fabricación de un agente para tratar la AR.

55 **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1 es un gráfico que muestra una puntuación de inflamación (modelo CIA) cuando se administra un anticuerpo dirigido contra HGFR.

La FIG. 2 es un gráfico que muestra una puntuación de deformidad ósea (modelo CIA) cuando se administra un anticuerpo neutralizante dirigido contra HGFR.

65 **Mejor forma de llevar a cabo la invención**

A partir de ahora en la presente memoria descriptiva, la presente invención se describe en detalle mediante realizaciones de la invención.

(1) Principio activo del agente terapéutico de la presente invención,

Un agente terapéutico de la presente invención es un agente terapéutico para la AR que comprende como principio activo un anticuerpo que se une al HGFR.

El "anticuerpo que se une al HGFR" usado como principio activo del agente terapéutico de la presente invención no está particularmente limitado siempre que el anticuerpo se una a una molécula de HGFR. Es preferible que el anticuerpo se una especialmente al HGFR.

Adicionalmente, las especies animales de las que se deriva el anticuerpo tampoco están particularmente limitadas, y es preferible que el anticuerpo se derive de mamíferos. Entre los ejemplos de mamíferos se incluyen ser humano, mono, perro, gato, cabra, oveja, caballo, ratón, rata, cobaya, conejo y cerdo.

También adicionalmente, el anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal, pero desde el punto de vista de la producción masiva, uniformidad en la calidad y similares, se prefiere un anticuerpo monoclonal.

El "anticuerpo que se une al HGFR" se puede obtener mediante un procedimiento general para obtener anticuerpos, en el que HGFR o una parte del mismo se usa como antígeno. Por "una parte del HGFR", se toma como ejemplo una parte de la región extracelular de HGFR.

El procedimiento para obtener un antígeno tampoco está particularmente limitado. El antígeno se puede producir a partir de una fuente natural mediante un procedimiento conocido o mediante un procedimiento de síntesis química conocido de péptidos (por ejemplo, un procedimiento de síntesis en fase líquida o un procedimiento de síntesis en fase sólida, consultar "Fundamentals and Experiments of Peptide Synthesis" (1985), Nobuo Izumiya, Tetsuo Kato, Haruhiko Aoyagi, y Michinori Waki, publicado por Maruzen Co., Ltd.) basándose en la secuencia de aminoácidos del HGFR, ya conocida por sí misma, o una parte de la secuencia. Adicionalmente, el antígeno también se puede producir mediante un procedimiento de ingeniería genética, en el que se prepara un polinucleótido (ADN o ARN) correspondiente a la secuencia de aminoácidos del antígeno, y a continuación se utiliza el polinucleótido. Por ejemplo, se puede utilizar la secuencia que se da a conocer en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84, págs. 6379-6383 (1987) o similar como la secuencia de polinucleótido del HGFR derivado de ser humano. Además, por ejemplo, se puede utilizar la secuencia dada a conocer en Oncogene, 2, págs. 593-599 (1988) o similar como una secuencia de aminoácidos o secuencia de polinucleótido del HGFR derivado de ratón. Aún más adicionalmente, la información de la porción del dominio extracelular también se da a conocer en dichos documentos.

La producción de anticuerpo que se une al HGFR se puede llevar a cabo, por ejemplo, de la siguiente forma usando el antígeno anterior, dependiendo si se va a producir o el anticuerpo policlonal.

Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal se puede producir mediante el procedimiento de Kohler y Milstein (Nature 256, 495-497 (1975)) usando el antígeno anterior.

Por ejemplo, el antígeno se administra en una cavidad abdominal, una parte subcutánea, una almohadilla plantar o similar del animal a inmunizar tal como un ratón, una rata, una cobaya, un conejo, una cabra, una oveja, un caballo, un cerdo, un perro, un gato y un ave doméstica. A continuación, se recoge un esplenocito, un linfocito, sangre periférica o similar de cada uno de los animales inmunizados, y se utiliza en una fusión celular con una célula de mieloma que es una línea celular de tumor para preparar de esta forma un hibridoma. Como célula de mieloma usada en la fusión celular, se puede utilizar una línea celular de cada uno de diferentes mamíferos, pero se prefiere utilizar una línea celular derivada de animales que pertenezcan al mismo tipo que el animal a inmunizar. Además, se prefiere utilizar una célula de mieloma que tenga un marcador de forma que solo crezca el hibridoma mientras que la célula de mieloma sin hibridar no pueda sobrevivir, con el fin de que la célula no fusionada se pueda distinguir de la célula fusionada tras la fusión celular. También adicionalmente, se utiliza preferiblemente una línea que no secreta una inmunoglobulina particular ya que una célula de mieloma desde el punto de vista de un anticuerpo director se puede obtener fácilmente a partir de un medio condicionado para un hibridoma.

El hibridoma obtenido prolifera continuamente, y se selecciona una línea de hibridoma que produce consecutivamente un anticuerpo que se une específicamente al antígeno. La línea de hibridoma así seleccionada se cultiva en un medio apropiado, mediante lo cual se obtiene un anticuerpo monoclonal en el medio. Se debe tener en cuenta que también se puede producir un anticuerpo monoclonal en grandes cantidades mediante el cultivo de la línea de hibridoma in vivo, tal como en una cavidad abdominal de un ratón, y aislamiento de ascites o similares. El anticuerpo monoclonal así obtenido se puede purificar mediante un procedimiento general para la purificación de anticuerpos.

El anticuerpo policlonal se puede producir de la siguiente forma mediante el antígeno anteriormente descrito. De forma similar al procedimiento de producción del anticuerpo monoclonal, el antígeno se administra al animal a

inmunizar.

En el momento de inmunizar el animal, es deseable usar un potenciador en combinación, ya que el potenciador activa las células productoras de anticuerpos. Adicionalmente, cuando se lleva a cabo una inmunización adicional en un procedimiento ordinario a la segunda o tercera semana tras la primera inmunización, se puede obtener un antisuero con un título superior. La sangre se recoge aproximadamente una semana después de la inmunización final, y el suero se separa. El suero se somete a tratamiento térmico para desactivar de esta forma el complemento, y una vez realizado, se purifica una fracción de inmunoglobulina mediante un procedimiento general de purificación de anticuerpos.

Entre los ejemplos de procedimiento de purificación de anticuerpos se incluyen: desalar con sulfato de sodio, sulfato de amonio o similar; precipitación con alcohol a baja temperatura; fraccionamiento por precipitación selectiva mediante polietilenglicol o punto isoeléctrico; electroforesis; cromatografía de intercambio iónico con un cambiador de iones tal como un derivado de dietilaminoetilo (DEAE) o un derivado de carboximetilo (CM); cromatografía de afinidad usando proteína A o proteína G; cromatografía con hidroxipatito; cromatografía inmunosorbente utilizando un antígeno de inmovilización; filtración en gel; y ultracentrifugación.

El anticuerpo se puede tratar con una proteasa (por ejemplo, plasmina, pepsina, papaína, o similares) que no descomponga el sitio de unión del antígeno (Fab) a realizar en un fragmento que contenga Fab o similares. Entre los ejemplos del fragmento que contiene Fab de un anticuerpo se incluyen un fragmento Fabc, un fragmento (Fab')₂, y similares además del fragmento Fab. Estos también quedan incluidos en el concepto de "anticuerpo" en este documento de solicitud.

Además, cuando el anticuerpo monoclonal se utiliza como el anticuerpo que se une al HGFR, el anticuerpo monoclonal no está limitado al generado mediante el hibridoma, y puede ser un anticuerpo monoclonal que esté modificado artificialmente con el fin de disminuir su heteroantigenia contra seres humanos o similares. Por ejemplo, como el anticuerpo monoclonal que se une al HGFR se puede utilizar un anticuerpo quimérico, que está constituido por una región variable de un anticuerpo derivado de mamíferos no humanos y una región constante de un anticuerpo derivado de ser humano. El anticuerpo quimérico se puede producir mediante un procedimiento conocido mediante el uso de un procedimiento de ingeniería genética.

Además, también se puede utilizar un anticuerpo humanizado reconstruido. Por ejemplo, el anticuerpo humanizado reconstruido se puede obtener sustituyendo una región determinante de la complementariedad del anticuerpo derivado de ser humano por una región determinante de la complementariedad de un anticuerpo derivado de mamíferos no humanos mediante el uso de un procedimiento de ingeniería genética conocido.

El experto en la técnica puede determinar con facilidad si un anticuerpo se une o no a un antígeno, o si un anticuerpo se une específicamente o no a un antígeno, mediante un procedimiento conocido que utiliza un antígeno.

También adicionalmente, el tipo de inmunoglobulina del anticuerpo que se une al HGFR tampoco está particularmente limitado, pero preferiblemente es una IgG.

Adicionalmente, el "anticuerpo que se une al HGFR" preferiblemente incluye un anticuerpo que inhibe la unión del HGF al HGFR. El "anticuerpo que se une al HGFR" inhibe la unión del HGF al HGFR preferiblemente hasta un grado del 50% o menos y más preferiblemente hasta un grado del 10% o menos, comparado con la unión en ausencia del anticuerpo. Dicho anticuerpo se puede seleccionar mediante un procedimiento conocido usando HGF y HGFR, basado en determinar si la unión entre ambos queda inhibida o no, expresado en forma de índice. Dicho anticuerpo puede ser producido por uno mismo de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado, o bien se puede utilizar también un producto comercial.

Es preferible que el "anticuerpo que se une al HGFR" esté muy purificado de forma que no contenga prácticamente contaminantes no autorizados en medicina.

Al utilizar el " anticuerpo que se une al HGFR" tal como se ha descrito anteriormente, se puede producir el agente terapéutico para la AR que tiene una excelente acción farmacológica.

(2) Procedimiento de administración, etc., del agente terapéutico de la presente invención

El agente terapéutico de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento de la AR. En este documento de solicitud, "AR" no solo incluye la AR definida según la definición estricta de la ciencia médica, sino también las dolencias que muestran síntomas equivalentes o similares a los de la AR y que se reconocen como AR en este campo técnico.

El agente terapéutico de la presente invención no está particularmente limitado en términos de su objetivo de administración, sujeto al que se va a administrar, ruta de administración, procedimiento de administración, forma de dosificación, cantidad mezclada del principio activo, dosis, intervalo de administración, y similares, siempre que el

agente terapéutico para la AR que comprende el anticuerpo que se une al HGFR anteriormente mencionado sea el principio activo.

El término "agente terapéutico para la AR" usado en este documento de solicitud no está particularmente limitado siempre que sea un agente de algún tipo para el tratamiento de la AR. De este modo, cada uno de los agentes utilizados a efectos de profilaxis, mantenimiento (prevención o deterioro), alivio (mejora de los síntomas), y tratamiento de la AR queda incluido en el concepto del agente terapéutico de la presente invención. Esto es, la presente invención incluye los conceptos de un agente profiláctico, un agente de mantenimiento (prevención o deterioro), un agente de alivio (mejora de los síntomas), y un agente para el tratamiento de la AR.

Además, el agente terapéutico de la presente invención muestra una acción mejoradora particularmente excelente de un síntoma inflamatorio de la AR. De este modo, el agente preferiblemente se utiliza para mejorar el síntoma inflamatorio de la AR. Los síntomas inflamatorios usados en el presente documento no están particularmente limitados siempre que se trate de síntomas originados por una inflamación, pero los síntomas inflamatorios preferiblemente incluyen edema e hinchazón de las extremidades.

Adicionalmente, el agente terapéutico de la presente invención muestra una acción mejoradora particularmente excelente sobre la deformidad ósea de la AR. De este modo, se utiliza preferiblemente para mejorar la deformidad ósea en la AR.

El sujeto animal al que se administra el agente terapéutico de la presente invención no está particularmente limitado siempre que el animal tenga la posibilidad de quedar afectado por AR. Los mamíferos son un ejemplo de dichos animales, y entre sus ejemplos se incluyen ser humano, mono, perro, gato, cabra, oveja, caballo, ratón, rata, cobaya, conejo y cerdo. Entre estos, se prefiere el ser humano. El agente terapéutico de la presente invención contribuye al tratamiento de la AR. De este modo, el agente se puede aplicar al animal que se encuentre en un estado tal que necesite tratamiento para la AR.

La ruta de administración del agente terapéutico de la presente invención no está particularmente limitada siempre que se presente una acción del agente terapéutico para la AR, y el agente terapéutico se puede administrar mediante inyección (incluyendo una inyección intraarticular, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica e intraabdominal) o mediante inhalación, o administrada nasalmente, oralmente o dérmicamente, por ejemplo. El procedimiento de administración del agente terapéutico de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente, tal como la administración directa en un sitio específico mediante inyección, dependiendo del sitio deseado o similares.

Dependiendo de la ruta de administración y del procedimiento de administración anteriormente descritos, el anticuerpo que se une al HGFR como principio activo se ha formulado adecuadamente en un compuesto farmacéutico, de esta forma se prepara el agente terapéutico de la presente invención.

Entre los ejemplos de forma de dosificación del agente terapéutico de la presente invención se incluyen inyecciones (disoluciones, suspensiones, emulsiones, preparaciones sólidas para distribución previa al uso, etc.), comprimidos, cápsulas, disoluciones líquidas, gránulos, polvos, preparaciones lipoformadoras, pomadas, emplastos, lociones, pastas, preparaciones adhesivas, geles, supositorios, polvos para uso externo, pulverizadores y polvos para inhalación. Es preferible que el agente terapéutico de la presente invención esté en forma de disolución líquida tal como para inyección.

La disolución líquida se puede producir disolviendo el anticuerpo que se une al HGFR como principio activo en un disolvente acuoso adecuado o un disolvente que se utilice habitualmente en el campo médico. Entre los ejemplos de disolvente se incluye agua destilada, tampón, disolución salina, y agua que contiene un disolvente orgánico miscible con el agua.

Cuando el agente terapéutico de la presente invención se proporciona en forma de inyección, su forma puede ser de disolución, producto congelado y producto criodesecado. El agente terapéutico se introduce en un recipiente adecuado tal como una ampolla, un vial, una jeringuilla para inyección o similares, y el recipiente se sella. El recipiente se distribuye como tal o se almacena, y el agente terapéutico se puede administrar en forma de inyección.

Se puede utilizar un procedimiento conocido para formular el agente terapéutico de la presente invención en un producto farmacéutico. Además, en la preparación del producto farmacéutico, se pueden utilizar los siguientes ingredientes usados generalmente en el campo médico, siempre que los ingredientes no afecten negativamente al anticuerpo que se une al HGFR ni afecte al resultado de la presente invención. Los ingredientes anteriores incluyen otros principios activos farmacéuticos (por ejemplo, un agente antiinflamatorio, un analgésico, una preparación de vitamina, un agente antibacteriano, un factor del crecimiento y un factor de adherencia), un agente estabilizante, un agente emulsionante, un agente de ajuste de la presión osmótica, un agente de ajuste del pH, un agente tamponante, un agente de tonicidad, un conservante, un agente relajante, un agente colorante, un excipiente, un ligante, un lubricante un agente desintegrante y similares.

La cantidad de mezcla del anticuerpo que se une al HGFR como principio activo, la dosis por administración, el intervalo de administración, y similares del agente terapéutico de la presente invención se pueden determinar dependiendo del tipo de principio activo, objetivo de administración, sujeto al que se va a administrar, rota de administración, procedimiento de administración, forma de dosificación, síntoma específico, edad, sexo, y peso del paciente, y similares. Un ejemplo sería de aproximadamente 5 mg a 50 g por adulto y administración.

Además, el agente terapéutico de la presente invención se puede administrar solo una vez, o se puede administrar varias veces. Cuando el agente terapéutico se administra en una pluralidad de ocasiones, se puede administrar todos y cada día, o se puede administrar en un intervalo de aproximadamente 1 a 7 días. Además, el agente terapéutico se puede administrar una vez al día, o se puede administrar de dos a tres veces al día.

Ejemplos

A partir de ahora en la presente memoria descriptiva, la presente invención se va a describir más específicamente con referencia a los ejemplos.

1. Procedimiento de preparación de un modelo animal de la AR (modelo CIA)

Se preparó un modelo CIA sensibilizando ratones macho DBA/1J de 6 a 7 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) mediante inyección intracutánea en la base de la cola del ratón de una emulsión de 150 $\mu\text{g}/0,1$ ml obtenida al mezclar un colágeno de tipo II derivado de bovino (3 mg/ml, disuelto en ácido acético 0,01 M) con la misma cantidad de adyuvante completo de Freund, y sometiendo el ratón a continuación a una sensibilización adicional el día 21° a partir de la primera sensibilización. El procedimiento de sensibilización adicional es similar al de la primera sensibilización. Se conoce que el modelo CIA muestra una inflamación en las patas a partir del 4° o 5° día desde la sensibilización adicional, y la inflamación alcanza su máximo del día 10° al 20° día a partir de la sensibilización adicional. El modelo CIA se utiliza ampliamente como modelo de la artritis reumatoide en seres humanos y como herramienta para desarrollar un fármaco terapéutico.

2. Prueba farmacológica

(1) Se llevó a cabo una prueba en la que el anticuerpo que se une al HGFR se administró al modelo animal con el fin de examinar si la actividad de la dolencia en el modelo animal mejoraba mediante el anticuerpo que se une al HGFR. Se utilizó como anticuerpo el anticuerpo que tiene la capacidad de inhibir la unión del HGF al HGFR (anticuerpo dirigido contra el HGFR de ratón, R&D SYSTEMS, n° de catálogo AF527). El anticuerpo es un producto purificado de un anticuerpo policlonal obtenido usando una porción del dominio extracelular del HGFR derivado de ratón como antígeno. El anticuerpo se une específicamente al HGFR, y una clase de inmunoglobulina del mismo es la IgG (a partir de ahora en la presente memoria descriptiva, el anticuerpo se denomina como " anticuerpo anti-HGFR").

El anticuerpo anti-HGFR se usó tras ajuste con disolución salina hasta una concentración final de 2 mg/ml.

(2) El modelo CIA preparado con el procedimiento anterior se utilizó como un modelo de la AR.

El anticuerpo anti-HGFR se administró por vía intraabdominal a 200 $\mu\text{g}/0,1$ ml/ratón (aproximadamente 10 mg/kg peso) a los días 24°, 27°, 30°, y 33° (cuatro veces en total) desde la primera sensibilización (grupo anti-HGFR, n = 10). Por otra parte, como grupo control con respecto al grupo anticuerpo anti-HGFR, se administró por vía intraabdominal una IgG de cabra normal que es un isotipo control del anticuerpo anti-HGFR (Cappel, n° de catálogo 55926), a 200 $\mu\text{g}/0,1$ ml/ratón (aproximadamente 10 mg/kg de peso) a los días 24°, 27°, 30°, y 33° (cuatro veces en total) desde la primera sensibilización al ratón (grupo isotipo, n = 10).

Además, se utilizó un ratón normal de similar edad semiaal al modelo CIA como grupo normal y se le administró por vía intraabdominal 0,1 ml de disolución salina a los días 24°, 27°, 30°, y 33° (cuatro veces en total) desde el inicio de la prueba (n = 3).

(3) Se evaluó la mejora en la artritis mediante la puntuación de la inflamación en las patas (se observaron los dedos excluyendo pulgares, puente y tobillos de ambas patas traseras y dedos excluyendo pulgares y dorso de las patas delanteras (22 partes en total), en aquella parte donde se observaba un edema o una inflamación se otorgaba una puntuación de 1 punto, y de acuerdo con esto, la puntuación máxima era de 22 puntos por ratón) (la evaluación se llevó a cabo tres veces a la semana, tras la sensibilización adicional).

El valor de la desviación estándar del promedio de la puntuación de la inflamación para cada uno de los grupos en cada uno de los días de medida se representó en un gráfico. Los resultados se muestran en la FIG. 1.

Como resultado, se encontró que la puntuación de la inflamación en el grupo anti-HGFR mejoró en comparación con la del grupo isotipo (control negativo) (FIG. 1).

(4) Además, se tomaron radiografías de las patas delanteras del ratón el 41º día a partir de la primera sensibilización, para observar de esta forma el grado de deformidad ósea en cuatro partes del lado tarsal, que fueron el hueso tarsal, el hueso talocalcaneal, el hueso metatarsal y el hueso tibial. Dependiendo del grado de deformidad ósea, se otorgaron puntuaciones de 0 (sin cambio), 1 (deformidad ligera), 2 (deformidad moderada), y 3 (deformidad grave) (la puntuación máxima por ratón fue de 24 puntos) para evaluar el grado de deformidad ósea de ambas patas delanteras, y el valor de la desviación estándar del promedio de la puntuación de la inflamación para cada uno de los grupos se representó en un gráfico. Los resultados se muestran en la FIG. 2. Como resultado, se encontró que la puntuación de deformidad ósea del grupo anti- HGFR mejoró en comparación con la del grupo control (grupo isotipo), donde se encontró que los resultados de la AR mejoraron por la administración del anticuerpo anti-HGFR.

De los resultados anteriores, se encontró que se puede proporcionar un agente terapéutico eficaz para la AR utilizando el anticuerpo que se une al HGFR como principio activo.

15 **Aplicabilidad industrial**

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un agente terapéutico eficaz y novedoso para la AR, y de este modo, la presente invención es muy útil.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, que comprende un anticuerpo que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR) como principio activo, en el que el anticuerpo tiene la capacidad de inhibir la unión entre el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el HGFR.
- 10 2. El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una clase de inmunoglobulina del anticuerpo que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR) es IgG.
- 15 3. El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico se utiliza para mejorar un síntoma inflamatorio.
4. El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el síntoma inflamatorio es un edema o inflamación en las extremidades.
- 20 5. El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente terapéutico se utiliza para mejorar una deformidad ósea.
- 25 6. El uso de un anticuerpo que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR) en la fabricación de un agente para tratar la artritis reumatoide, en el que el anticuerpo tiene la capacidad de inhibir la unión entre el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el HGFR.
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que una clase de inmunoglobulina del anticuerpo que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR) es IgG.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que el agente se utiliza para mejorar un síntoma inflamatorio.
- 30 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el síntoma inflamatorio es un edema o inflamación en las extremidades.
- 35 10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el agente se utiliza para mejorar una deformidad ósea.

Fig. 1

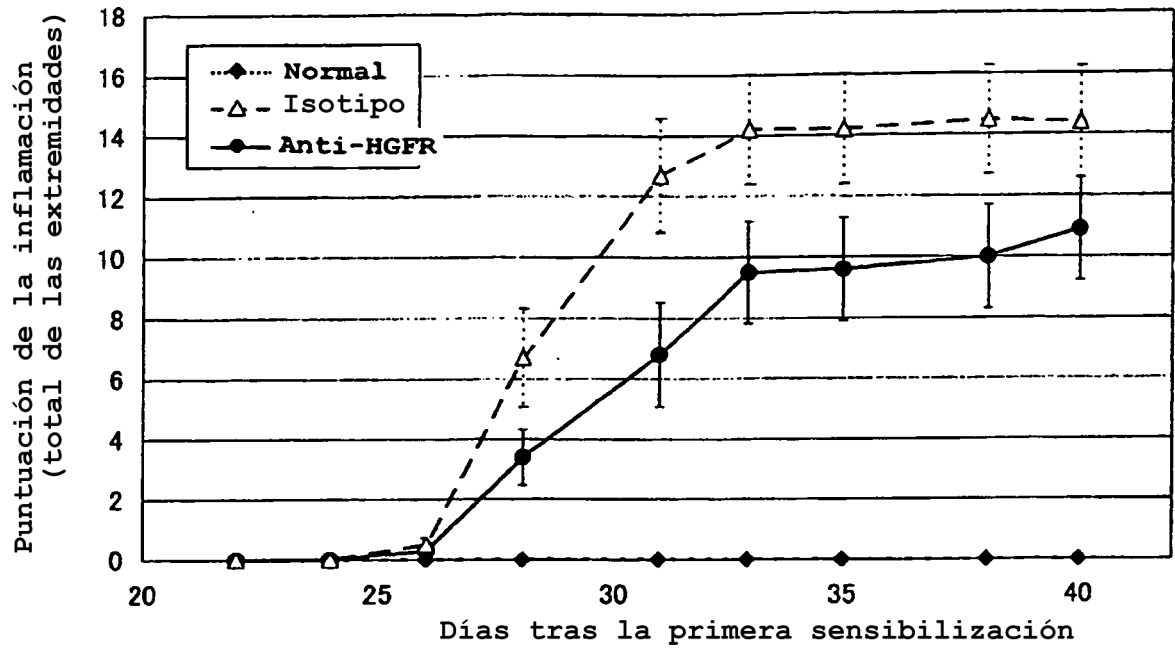


Fig. 2

