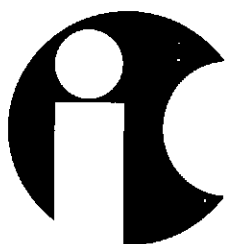


BT



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-065410-00000-0000

Fecha: 2011-05-26 16:42:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 11-65410

54. TÍTULO COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS
QUE RECONOCEN ESPECIFICAMENTE CD38 Y CICLOFOSFAMINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065410- -00000-0000

Fecha: 2011-05-26 16:42:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Pascale LEJEUNE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia2. **Patricia VRIGNAUD**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/055392Fecha: 27 de noviembre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/061360 A1Fecha: 03 de junio de 2010

6

Título (54)**COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE
RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y CICLOFOSFAMINA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 039/000

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

28 de noviembre de 2008

(31) Número de Solicitud

08291119.9

9

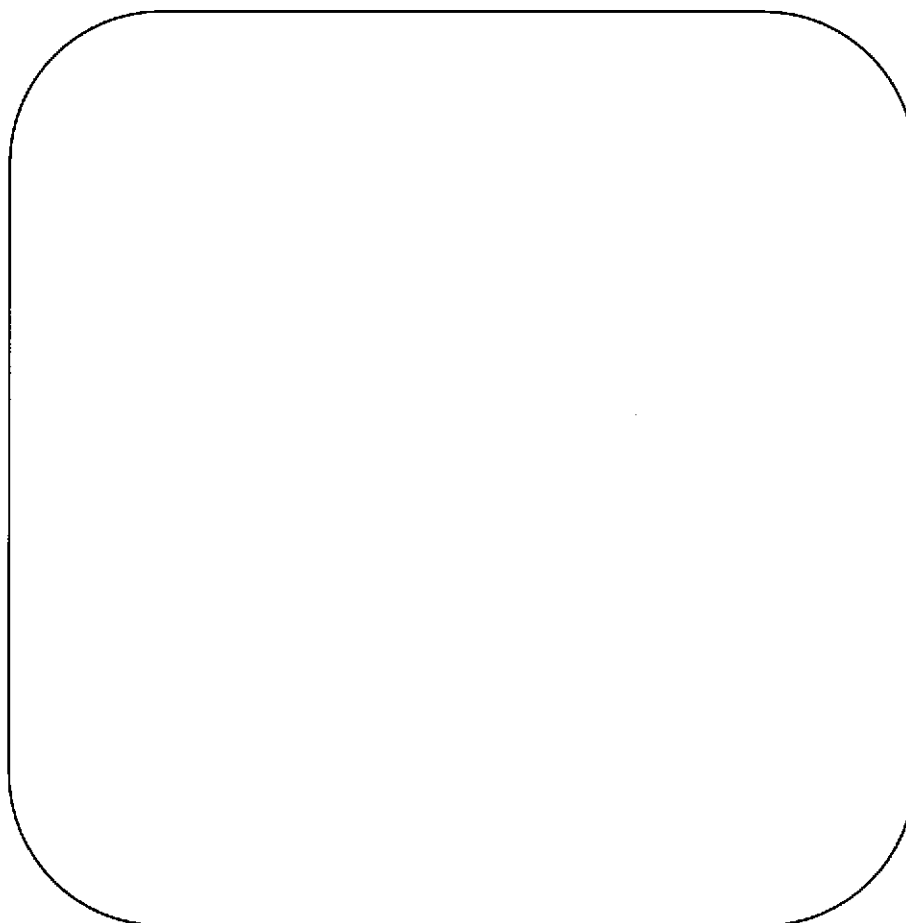
Comprobante de pago No.: 11-46092**Fecha:** 16 de mayo de 2011

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**FIRMA:** Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

3

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/061360 A1

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 14 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Listado de Secuencias.**

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



sanofi-aventis Ref No. FR2008/114

Signed at Paris, Ile de France on this 9th day of November, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]

Inventor's Name: VRIGNAUD Patricia

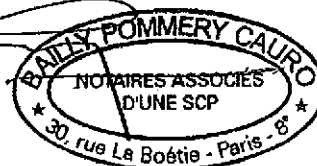
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

[Signature]
RANDANI LISETTE

[Signature]
SAGOT VERONIQUE

Je soussigné **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mme Pascal LEJEUNE
et Patricia VRIGNAUD,
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
n'est ni une attestation dans le présent document



M^r Hervé POMMERY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

sanofi-aventis Ref No. FR2008/114

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of November 28, 2008 for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to Sanofi-aventis (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No. FR2008/114, and entitled

ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND CYCLOPHOSPHAMIDE.

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

EP Priority Application Filing Date: November 28, 2008
EP Priority Application No.: 08291119.9

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Vitry sur Seine France on this 9th day of November, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____

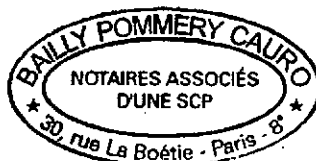
Inventor's Name: LEJBUNE Pascale

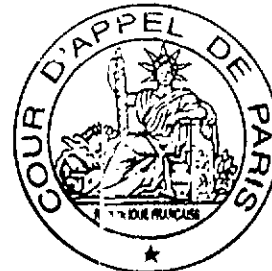
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

RANDANI Lisette

SAGOT Véronique





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. POMHERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

27 JAN. 2011

6. le

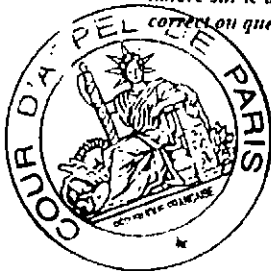
7. par le Procureur général près Cour d'appel de Paris

8. sous n° 6151 Jean MARTIN

9. Sceau : Avocat général

10. Signature :

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



Traducción Oficial No. 2011/460 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

CESIÓN Y ACUERDO

Con vigencia desde el 28 de Noviembre de 2008, por un valor recibido y con la intención de estar legalmente obligado, yo/nosotros, los suscritos inventores conjuntos (cedentes), vendemos, cedemos y transferimos a SANOFI-AVENTIS (Cesionario), 174 Avenue de France, Paris, Francia 75013, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, mi/nuestro completo y exclusivo derecho, título y participación en y para mi/nuestra invención y cualesquiera mejoras sobre las mismas para todos los países del mundo, en relación con y para esta solicitud de los Estados Unidos, cedida bajo el Número de Expediente de Abogado no. FR2008/114, y cuyo título es

COMBINACIONES ANTI-TUMOR QUE CONTIENEN ANTICUERPOS RECONOCIENDO ESPECIFICAMENTE CD38 Y CICLOFOSFAMIDA

y para todas las solicitudes de patente que reivindiquen prioridad o se deriven de tal solicitud de prioridad:

Fecha de Presentación Solicitud Provisional: Noviembre 28, 2008.
Solicitud Provisional EP No. : 08291119.9

y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualesquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad con base en la solicitud de los Estados Unidos, y bajo cualesquiera y todos los Certificados de Patente que puedan ser otorgados en adelante, y todo derecho, título y participación en y para toda solicitud de patente presentada o que se vaya a presentar sobre la mencionada invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo, sin limitación, continuaciones, divisiones, renovaciones, resurgimientos, y cualesquiera solicitudes sustitutas de la mencionada solicitud de prioridad, y cualesquiera y todas las patentes que puedan expedirse sobre ella, y cualesquiera reexpediciones, re-exámenes, proyectos y prorrogas, y derechos de exclusividad gubernamental de las mismas.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualesquiera y todas las patentes sobre la mencionada invención al mencionado cesionario o a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, a cualesquiera nominados como tal cesionario pueda designar.

Yo/nosotros acordamos que, cuando sea solicitado, yo/nosotros procederemos, sin cargo para el mencionado cesionario pero a su gasto, a firmar todos los papeles, tomar todos los juramentos debidos, testificar el procesos legales, y llevar a cabo todos los actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para asegurar, mantener y hacer cumplir las patentes para la mencionada invención en cualesquiera y todos los países y para invertir título de la misma en el mencionado cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o nominados.

Yo/nosotros prometemos al mencionado cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, a que los derechos y propiedad aquí transferida están a paz y salvo de cualquier gravamen, y que yo/nosotros tenemos pleno derecho para transferir el mismo como aquí se expresa.

Firmado en (ilegible) Francia, este día 9 de Noviembre de 2009.
(Ciudad, Estado, País)

6

Firma (Firmado)

Nombre del Inventor: LEJEUNE Pascale

Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:

(Firmado)

Ramdani Lisette

Sello del Notario

(Firmado)

Sagot Veronique

Firmado en (ilegible) Francia, este día 9 de Noviembre de 2009.

(Ciudad, Estado, País)

Firma (Firmado)

Nombre del Inventor: VRIGNAUD Patricia

Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:

(Firmado)

Ramdani Lisette

Sello del Notario

(Firmado)

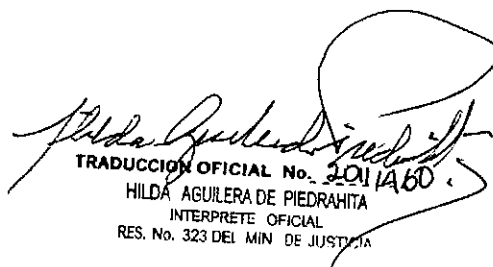
Sagot Veronique

Sello Notarial en Francés

APOSTILLA EN FRANCES NO. 6151 de fecha 27 de Enero de 2011.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Bogotá, Marzo 23 de 2011.


TRADUCCIÓN OFICIAL No. 2011460
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

7
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 170/11 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DÍA 24 DE MARZO 2011 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Adición a la traducción oficial No. 2011/460 efectuada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial inglés-español según Resolución No. 323/1980 del Ministerio de Justicia.

Documento de "**Cesión y Acuerdo**" firmado por Pascale LEJEUNE y Patricia VRIGNAUD.

Legalización de las firmas de Pascale LEJEUNE y Patricia VRIGNAUD por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris, puestas en el presente documento. Esta certificación no incluye ninguna verificación acerca de la exactitud de los hechos y actos mencionados en el presente documento.

Sello: Hervé POMMERY – Notario Asociado en Paris – Tribunal Superior - República Francesa

Sello en tinta: BAILLY – POMMERY – CAURO – Notarios Asociados de una SCP – 30, rue de la Boétie - Paris 8°.

Copia certificada por el Señor Hervé POMMERY.

Sello seco: Hervé POMMERY – Notario Asociado en Paris – República Francesa.

Sello en tinta: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por Hervé POMMERY

170/11
Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

5. - En Paris
6. - El 27 de Enero 2011
7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número **6151**
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.
10. - Firma ilegible de Jean Martin, Funcionario del Ministerio Público.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 170/11.

COLO : 14775-841-172-1

332 palabras

Traductor: Jean-Jacques Turpin

Bogotá, D.C., 24 de Marzo 2011.

Traducción Oficial No. **170/11**
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

059456

JEAN JACQUES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 MAR 24 P 3 571

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

BOGOTÁ D.C.
OFICE DE REGISTRO Y NOTARÍA

BOGOTÁ D.C. 1983

RELACIONES EXTERIORES
MINISTERIO DE

RELACIONES EXTERIORES
DOCUMENTO DE TRABAJO
BOGOTÁ D.C. 1983

02 d d 2 p

DEL TEXTO
RESPONSABILIDAD
BOGOTÁ D.C. 1983

9

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2010 (03.06.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/061360 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2009/055392

(22) International Filing Date:
27 November 2009 (27.11.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08291119.9 28 November 2008 (28.11.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEJEUNE, Pascale
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis Patent Department, 174 av-
enue de France, F-75013 Paris (FR). VRIGNAUD, Patri-
cia [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis Patent Department, 174
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: BOUVET, Philippe; c/o Sanofi-Aventis Patent
Department, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (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, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))



WO 2010/061360 A1

(54) Title: ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND CY-
LOPHOSPHAMIDE

(57) Abstract: Pharmaceutical composition comprising an antibody specifically recognizing CD38 and cyclophosphamide.

Antitumor combinations containing antibodies recognizing specifically CD38 and cyclophosphamide.

The present invention relates to combinations of monoclonal antibodies directed
5 against CD38 and cyclophosphamide known under the trade-name cytoxan (or neosar)
which are therapeutically useful in the treatment of neoplastic diseases.

CD38 is a 45 kD type II transmembrane glycoprotein with a long C-terminal
extracellular domain and a short N-terminal cytoplasmic domain. The CD38 protein is a
10 bifunctional ectoenzyme that can catalyze the conversion of NAD⁺ into cyclic ADP-
ribose (cADPR) and also hydrolyze cADPR into ADP-ribose. CD38 is upregulated and
has been implicated in many hematopoietic malignancies.

Monoclonal antibodies 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, and 38SB39,
15 which specifically recognize CD38, are described in PCT application WO2008/047242.
Said anti-CD38 antibodies are capable of killing CD38⁺ cells by three different cytotoxic
mechanisms, induction of apoptosis, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
(ADCC), and complement-dependent cytotoxicity (CDC). In addition, these antibodies
are able to directly induce apoptosis of CD38⁺ cells, even without the presence of
20 stroma cells or stroma-derived cytokines. Cyclophosphamide is an alkylating agent
used in chemotherapy. There is still a need for novel and efficacious medicaments
which can be used in cancer therapy.

It has now been found, and for this invention, that the efficacy of the humanized anti-
25 CD38 antibodies may be considerably improved when it is administered in combination
with at least one substance which is therapeutically useful in anticancer treatments and
has a mechanism identical to or different from the one of the humanized anti-CD38
antibodies and which is limited in the present invention to cyclophosphamide.

30 The term "antibody" is used herein in the broadest sense and specifically covers
monoclonal antibodies (including full length monoclonal antibodies) of any isotype such
as IgG, IgM, IgA, IgD and IgE, polyclonal antibodies, multispecific antibodies, chimeric
antibodies, and antibody fragments. A typical IgG antibody is comprised of two identical
heavy chains and two identical light chains that are joined by disulfide bonds. Each
35 heavy and light chain contains a constant region and a variable region. Each variable
region contains three segments called "complementarity-determining regions" ("CDRs")

or "hypervariable regions", which are primarily responsible for binding an epitope of an antigen. They are usually referred to as CDR1, CDR2, and CDR3, numbered sequentially from the N-terminus. The more highly conserved portions of the variable regions outside of the CDRs are called the "framework regions".

5

As used herein, "V_H" or "VH" refers to the variable region of an immunoglobulin heavy chain of an antibody, including the heavy chain of an Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' or F(ab')₂ fragment. Reference to "V_L" or "VL" refers to the variable region of the immunoglobulin light chain of an antibody, including the light chain of an Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' or F(ab')₂ fragment.

10

The 38SB13 antibody comprises at least one heavy chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 50 and at least one light chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 38, said heavy chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 1, 2, and 3, and said light chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 4, 5, and 6.

15

The 38SB18 antibody comprises at least one heavy chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 52 and at least one light chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 40, said heavy chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 7, 8, and 9, and said light chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 10, 11, and 12.

20

The 38SB19 antibody comprises at least one heavy chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 54 and at least one light chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 42, said heavy chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 13, 14, and 15, and said light chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 16, 17, and 18.

25

The 38SB30 antibody comprises at least one heavy chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 56 and at least one light chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 44, said heavy chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 19, 20, and

30

35

21, and said light chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 22, 23, and 24.

5 The 38SB31 antibody comprises at least one heavy chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 58 and at least one light chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 46, said heavy chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 25, 26, and 27, and said light chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 28, 29, and 30.

10

The 38SB39 antibody comprises at least one heavy chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 60 and at least one light chain having an amino acid sequence consisting of SEQ ID NO: 48, said heavy chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 31, 32, and 15 33, and said light chain comprising three sequential CDRs having amino acid sequences consisting of SEQ ID NOS: 34, 35, and 36.

The hybridoma cell lines producing the 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, and 38SB39 murine anti-CD38 antibodies have been deposited at the American Type 20 Culture Collection (10801 University Bld, Manassas, VA, 20110-2209, USA), on June 21, 2006, under the deposit numbers PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668, and PTA-7671, respectively (as described in WO2008/047242).

25 The term "humanized antibody", as used herein, refers to a chimeric antibody which contain minimal sequence derived from non-human immunoglobulin. The goal of humanization is a reduction in the immunogenicity of a xenogenic antibody, such as a murine antibody, for introduction into a human, while maintaining the full antigen binding affinity and specificity of the antibody. Humanized antibodies, or antibodies adapted for non-rejection by other mammals, may be produced using several 30 technologies such as resurfacing and CDR grafting. As used herein, the resurfacing technology uses a combination of molecular modelling, statistical analysis and mutagenesis to alter the non-CDR surfaces of antibody variable regions to resemble the surfaces of known antibodies of the target host. The CDR grafting technology involves substituting the complementarity determining regions of, for example, a mouse 35 antibody, into a human framework domain, e.g., see WO 92/22653. Humanized chimeric antibodies preferably have constant regions and variable regions other than

the complementarity determining regions (CDRs) derived substantially or exclusively from the corresponding human antibody regions and CDRs derived substantially or exclusively from a mammal other than a human.

5 Strategies and methods for the resurfacing of antibodies, and other methods for reducing immunogenicity of antibodies within a different host, are disclosed in US Patent 5,639,641, which is hereby incorporated in its entirety by reference. Antibodies can be humanized using a variety of other techniques including CDR-grafting (EP 0 239 400; WO 91/09967; U.S. Pat. Nos. 5,530,101; and 5,585,089), veneering or
10 resurfacing (EP 0 592 106; EP 0 519 596; Padlan E. A., 1991, *Molecular Immunology* 28(4/5): 489-498; Studnicka G. M. *et al.*, 1994, *Protein Engineering*, 7(6): 805-814; Roguska M.A. *et al.*, 1994, *PNAS*, 91: 969-973), chain shuffling (U.S. Pat. No. 5,565,332), and identification of flexible residues (PCT/US2008/074381). Human antibodies can be made by a variety of methods known in the art including phage
15 display methods. See also U.S. Pat. Nos. 4,444,887, 4,716,111, 5,545,806, and 5,814,318; and international patent application publication numbers WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735, and WO 91/10741 (said references incorporated by reference in their entireties).

20 The anti-CD38 antibodies of the pharmaceutical combination of the present invention are humanized antibodies which recognize CD38 and kill CD38⁺ cells by apoptosis, ADCC, and CDC. In a further embodiment, the humanized antibodies of the invention are capable of killing said CD38⁺ cells by apoptosis even in the absence of stroma cells or stroma-derived cytokines.

25 A preferred embodiment of such a humanized antibody is a humanized 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, or 38SB39 antibody, or an epitope-binding fragment thereof.

30 The CDRs of the 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, and 38SB39 antibodies are identified by modelling and their molecular structures have been predicted. Thus, in one embodiment, this invention provides humanized antibodies or epitope-binding fragment thereof comprising one or more CDRs having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,
35 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, and 36. In a preferred embodiment, a humanized version of 38SB13 is provided, which

comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 1, 2, and 3, and wherein said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 4, 5, and 6. In another preferred embodiment, a humanized version of 38SB18 is provided, which comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 7, 8, and 9, and wherein said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 10, 11, and 12. In another preferred embodiment, a humanized version of 38SB19 is provided, which comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 13, 14, and 15, and wherein said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 16, 17, and 18. In another preferred embodiment, a humanized version of 38SB30 is provided, which comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 19, 20, and 21, and wherein said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 22, 23, and 24. In another preferred embodiment, a humanized version of 38SB31 is provided, which comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 25, 26, and 27, and wherein said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 28, 29, and 30. In another preferred embodiment, a humanized version of 38SB39 is provided, which comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 31, 32, and 33, and wherein said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 34, 35, and 36.

15 In one embodiment, this invention provides humanized antibodies or fragments thereof which comprise a V_H having an amino acid sequence selected from the group of SEQ ID NOS: 66 and 72. In a preferred embodiment, a humanized 38SB19 antibody is provided which comprises a V_H having an amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 66. In another preferred embodiment, a humanized 38SB31 antibody is provided which comprises a V_H having an amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 72.

10 In another embodiment, this invention provides humanized antibodies or fragments thereof which comprise a V_L having an amino acid sequence selected from the group of SEQ ID NOS: 62, 64, 68, and 70. In a preferred embodiment, a humanized 38SB19 antibody is provided which comprises a V_L having an amino acid sequence chosen from the group of SEQ ID NOS: 62 and 64. In another preferred embodiment, a humanized 38SB31 antibody is provided which comprises a V_L having an amino acid sequence chosen from the group of SEQ ID NOS: 68 and 70.

20 Each of the humanized versions of the 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, and 38SB39 antibodies has been shown to be particularly advantageous as an anticancer agent. The preparation, physical properties and beneficial pharmacological properties thereof are described in WO 2008/047242, which is incorporated by reference herein in its entirety. Generally, the doses used for treating human beings, which depend on factors distinctive to the subject to be treated, are between 1 and 150 mg/kg administered orally or between 1 and 150 mg/kg administered intravenously.

25 Cyclophosphamide (cytoxan®) is a nitrogen mustard alkylating agent used to treat various cancers. It is a pro-drug that is converted in the liver to active forms that have chemotherapeutic activity. As an alkylating agent, cyclophosphamide prevents cell division primarily by crosslinking DNA strands, ultimately resulting in cell death. Cyclophosphamide is available in both oral and parental formulations.

30 One aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an anti-CD38 antibody in combination with at least cyclophosphamide. Since the activity of the products depends on the doses used, it is thus possible to use lower doses and to increase the activity while decreasing the toxicity phenomena. The improved efficacy of a combination according to the invention may be demonstrated by determination of the therapeutic synergy. A combination manifests therapeutic synergy if it is therapeutically

superior to the best agent of the study used alone at its maximum tolerated dose or at its highest dose tested when toxicity cannot be reached in the animal species.

This efficacy may be quantified, for example, by the $\log_{10}$ cell kill, which is determined according to the following formula:

$$\log_{10} \text{ cell kill} = T - C \text{ (days)} / 3.32 \times T_d$$

in which $T - C$ represents the tumor growth delay, which is the median time in days for the tumors of the treated group (T) and the tumors of the control group (C) to have reached a predetermined value (1 g for example), and T_d represents the time in days needed for the volume of the tumor to double in the control animals [T.H. Corbett et al., *Cancer*, **40**: 2660-2680 (1977); F.M. Schabel et al., *Cancer Drug Development*, Part B, Methods in Cancer Research, **17**: 3-51, New York, Academic Press Inc. (1979)]. A product is considered to be active if $\log_{10}$ cell kill is greater than or equal to 0.7. A product is considered to be very active if $\log_{10}$ cell kill is greater than or equal to 2.8.

In some cases, when treatment duration is over 10 days and differs between the 2 compounds evaluated in the combination, a log cell kill net is calculated:

$$\log_{10} \text{ cell kill net} = (T - C) - \text{treatment duration} / 3.32 \times T_d.$$

Activity is declared when log cell kill net is greater than or equal to 0.

The combination will manifest therapeutic synergy when the $\log_{10}$ cell kill is greater than the value of the $\log_{10}$ cell kill of the best constituent administered alone at its maximum tolerated dose or at its highest dose tested.

The efficacy of the combinations on solid tumors may be determined experimentally in the following manner:

The animals subjected to the experiment, generally mice, are subcutaneously grafted bilaterally with 30 to 60 mg of a tumor fragment on day 0. The animals bearing tumors are randomized based on their tumor size before being subjected to the various treatments and controls. Chemotherapy begins when tumors have reached a predetermined size after grafting, depending on the type of tumor, and the animals are

observed every day. The different animal groups are weighed daily during treatment until the maximum weight loss is reached and subsequent full weight recovery has occurred. The groups are then weighed once or twice a week until the end of the trial.

- 5 The tumors are measured 1 to 5 times a week, depending on the tumor doubling time, until the tumor reaches approximately 2 g, or until the animal dies (if this occurs before the tumor reaches 2 g). The animals are necropsied immediately after euthanasia or death.
- 10 The antitumor activity is determined in accordance with the different parameters recorded.

Results obtained with combinations of hu38SB19 and cyclophosphamide used at their optimal doses are indicated hereunder as examples.

15

The present invention also relates, therefore, to pharmaceutical compositions containing the combinations according to the invention.

- 20 The constituents of which the combination are composed may be administered simultaneously, semi-simultaneously, separately, or spaced out over a period of time so as to obtain the maximum efficacy of the combination; it being possible for each administration to vary in its duration from a rapid administration to a continuous perfusion.

- 25 As a result, for the purposes of the present invention, the combinations are not exclusively limited to those which are obtained by physical association of the constituents, but also to those which permit a separate administration, which can be simultaneous or spaced out over a period of time.

- 30 The compositions according to the invention are preferably compositions which can be administered parentally. However, these compositions may be administered orally, subcutaneously or intraperitoneally in the case of localized regional therapies.

- 35 The compositions for parental administration are generally pharmaceutically acceptable, sterile solutions or suspensions which may optionally be prepared as required at the time of use. For the preparation of non-aqueous solutions or suspensions, natural

vegetable oils such as olive oil, sesame oil or liquid petroleum or injectable organic esters such as ethyl oleate may be used. The sterile aqueous solutions can consist of a solution of the product in water. The aqueous solutions are suitable for intravenous administration provided the pH is appropriately adjusted and the solution is made isotonic, for example with a sufficient amount of sodium chloride or glucose. The sterilization may be carried out by heating or by any other means which does not adversely affect the composition. The combinations may also take the form of liposomes or the form of an association with carriers as cyclodextrins or polyethylene glycols.

10

The compositions for oral, subcutaneous or intraperitoneal administration are preferably aqueous suspensions or solutions.

15

In the combinations according to the invention, the application of the constituents of which may be simultaneous, separate or spaced out over a period of time, it is especially advantageous for the amount of humanized anti-CD38 antibody to represent from 10 to 90 % by weight of the combination, it being possible for this content to vary in accordance with the nature of the associated substance, the efficacy sought and the nature of the cancer to be treated.

20

The combinations according to the invention are especially useful in the treatment of several types of cancers including (but not limited to) the following: carcinomas and adenocarcinomas, including that of the bladder, breast, colon, head-and-neck, prostate, kidney, liver, lung, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid and skin, and including squamous cell carcinoma ; hematopoietic tumors of lymphoid lineage, including multiple myeloma, leukemia, acute and chronic lymphocytic (or lymphoid) leukemia, acute and chronic lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma (e.g. Burkitt's lymphoma) ; hematopoietic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous (myeloid or myelocytic) leukemias, and promyelocytic leukemia; tumors of mesenchymal origin, including fibrosarcoma, osteosarcoma and rhabdomyosarcoma; tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma, neuroblastoma, glioma, and schwannomas; and other tumors, including melanoma, teratocarcinoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoma, and seminoma, and other cancers yet to be determined in which CD38 is expressed. They are mainly useful for treating leukemia, lymphoma and

35

cancers resistant to the commonly used anticancer agents as the anti-CD38 antibodies of the invention have a unique mechanism of action.

Thus, the invention also encompasses the use of the above combinations for the
5 manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

Example:

In this example, the effectiveness of an anti-CD38 antibody/cyclophosphamide
10 combination of the invention for tumor growth inhibition was demonstrated in vivo.

The selected tumor model was a transplantable human Burkitt's lymphoma cell line, the Namalwa model, implanted in SCID mice.

15 Hu38SB19 was formulated in glucose 5 % in water. Hu38SB19, as single agent, was administered intravenously, twice a week, between days 11 and 18 post-tumor implantation. In the combination arm, hu38SB19 treatment was pursued until day 35 (except for the highest dose of the combination for which treatment was stopped when toxicity was reached on day 18).

20 Cyclophosphamide was formulated in glucose 5 % in water. Cyclophosphamide was administered intravenously, once per day, on day 11 and 15 after tumor implantation.

The results of the experiment are reported in Table 1.

25 Tumor doubling time = 1.9 days.

The following end points have been used:

- Toxicity was declared at dosages inducing ≥ 20 % body weight loss or ≥ 10 % drug
30 death,
- Antitumor efficacy was determined by calculating $\log_{10}$ cell kill gross = $(T-C) / [3.32 \times (\text{tumor doubling time in days})]$
(T meaning the median time of the treated mice to reach 1000 mg and C the median time (15.7 days) of the control mice to reach the same size; tumor-free
35 survivors are excluded from these calculations and are tabulated separately). No

antitumor activity was declared for log cell kill gross < 0.7 , and the treatment was declared highly active for log cell kill ≥ 2.8

- Tumor Free Survivors (TFS): correspond to complete regression below the limit of palpation (63 mg) for the entire duration of the study (>100 days post last treatment).
- Therapeutic Synergism: a combination has therapeutic synergism if it is more active than the best single agent of the study (by at least 1 log cell kill).

Toxicity for cyclophosphamide alone was observed at a dose of 286.1 mg/kg/injection, with 3 deaths out of 5 mice (60 %). Thus the highest nontoxic dose (HNTD) for cyclophosphamide was 177.4 mg/kg/inj (total injected dose = 354.8 mg/kg). The 177.4 mg/kg/inj dose was found to be highly active with a log cell kill gross of 4.8.

Regarding hu38SB19, the product was well tolerated at a dose of 40 mg/kg/inj (total dose of 120.0 mg/kg). No toxicity was observed, which can be explained by the lack of cross-reactivity of the antibody with murine CD38. The log cell kill was 0.4, indicating that hu38DB19 was not active under these conditions.

The combination of cyclophosphamide at 286.1 mg/kg/inj and hu38SB19 at 40 mg/kg/inj was toxic, with 3 drug-related deaths out of 6 animals (50 %), i.e. very similar to what was observed with cyclophosphamide alone at the same dose. The dose of 177.4 mg/kg/inj of cyclophosphamide with 40 mg/kg/inj of hu38SB19 was considered to be the HNTD. This dose displayed a log cell kill of 20.0 and 1/6 TFS (day 196) and was thus considered highly active. Even the lower doses of 110.0 mg/kg/inj and 68.2 mg/kg/inj of cyclophosphamide with 40 mg/kg/inj of hu38SB19 were highly active, with log cell kill gross of 15.7 and 6.9, respectively. Remarkably, the antitumor activity of the combination, at all three dose levels evaluated, was greater by more than one log cell kill than the one observed for the best agent, cyclophosphamide (4.8 log cell kill at the HNTD). We conclude that this combination shows a therapeutic synergism. This therapeutic synergism is also clearly established using the log cell kill net value taking into account the treatment duration (16 log cell kill net for the combination versus 4 log cell kill net for cyclophosphamide alone).

2

Table I: Combination of hu38SB19 and cyclophosphamide (CPA) against advanced human Burkitt's lymphoma Namalwa implanted in SCID female mice.

agent, schedule and dose in mg/kg/inj (total dose)		% BWC at nadir (day)	T-C in days (1000 mg)	log ₁₀ cell kill gross /net	Comments
hu38SB19, IV Day 11-35, twice a week 40.0 (120.0)*	CPA, IV Day 11, 15 -	+5.4 (19)	2.5	0.4/-0.9	HDT – inactive
	-	-21.2 (20)	-	-	Toxic 3/5 deaths
	-	-11.1 (19)	30.1	4.8/4.0	HNTD, highly active
	-	-5.2 (17)	19.8	3.1/2.3	Highly active
-	68.2 (136.4)	-3.8 (18)	9.8	1.6/0.8	Active
40.0 (120.0)*	286.1 (572.2)	-21.7 (21)	-	-	Toxic 3/6 deaths
	177.4 (354.8)	-8.0 (16)	126.1	20.0/16.0	HNTD, highly active 1/6 TFS
	110.0 (220.0)	-4.2 (17)	99.3	15.7/11.8	Highly active
	68.2 (136.4)	-4.6 (29)	43.7	6.9/3.0	Highly active

Tumor doubling time = 1.9 days. Median tumor size at start of therapy = 142-149 mg. Time for median tumor to reach 1000 mg = 15.7 days. Formulations: hu38SB19 and CPA = glucose 5 % in water. BWC = body weight change, T-C = tumor growth delay, HNTD = highest nontoxic dose, HDT = highest dose tested, CPA = cyclophosphamide, TFS = tumor free survivors, IV = intravenous. * Treatment was stopped on day 18.

Claims

1. A pharmaceutical combination comprising an antibody specifically recognizing CD38 and at least cyclophosphamide, wherein said antibody is capable of killing a CD38⁺ cell by apoptosis, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), and complement-dependent cytotoxicity (CDC).
2. The combination of claim 1, wherein said antibody is a humanized antibody.
3. The combination of claim 2 wherein said antibody comprises one or more complementarity-determining region having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, and 36.
4. The combination of claim 3 wherein said antibody comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain has an amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 66 and said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 13, 14, and 15, and wherein said light chain has an amino acid sequence selected from the group of SEQ ID NOS: 62 and 64, and said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 16, 17, and 18.
5. The combination of claim 3 wherein said antibody comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain has an amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 72 and said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 25, 26, and 27, and wherein said light chain has an amino acid sequence selected from the group of SEQ ID NOS: 68 and 70, and said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 28, 29, and 30.
6. Use of an antibody specifically recognizing CD38 for the preparation of a pharmaceutical combination according to claim 1 for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

23

7. The use of claim 6, wherein said antibody is a humanized antibody.
8. The use of claim 7 wherein said antibody comprises one or more complementarity-determining region having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, and 36.
9. The use of claim 8 wherein said antibody comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain has an amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 66 and said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 13, 14, and 15, and wherein said light chain has an amino acid sequence selected from the group of SEQ ID NOS: 62 and 64, and said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 16, 17, and 18.
10. The use of claim 8 wherein said antibody comprises at least one heavy chain and at least one light chain, wherein said heavy chain has an amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 72 and said heavy chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 25, 26, and 27, and wherein said light chain has an amino acid sequence selected from the group of SEQ ID NOS: 68 and 70, and said light chain comprises three sequential complementarity-determining regions having amino acid sequences represented by SEQ ID NOS: 28, 29, and 30.

Combinaciones antitumorales que contienen anticuerpos que reconocen específicamente CD38 y ciclofosfamida

La presente invención se refiere a combinaciones de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38 y ciclofosfamida que se conocen en el mercado por el nombre citoxan (o neosar) que son terapéuticamente útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

La CD38 es una glucoproteína transmembranal de tipo II de 45 kD con un dominio extracelular C-terminal largo y un dominio citoplásmico N-terminal corto. La proteína CD38 es una ectoenzima bifuncional que puede catalizar la conversión de NAD⁺ en ADP-ribosa cíclica (cADPR) y también hidrolizar la cADPR hasta ADP-ribosa. La CD38 está sobrerregulada y ha sido implicada en muchas afecciones malignas hematopoyéticas.

En la solicitud PCT WO2008/047242 se describen los anticuerpos monoclonales 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31y 38SB39 que reconocen específicamente la CD38. Dichos anticuerpos anti-CD38 son capaces de destruir las células CD38⁺ mediante tres mecanismos citotóxicos diferentes, inducción de la apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). Además, estos anticuerpos son capaces de inducir directamente la apoptosis de las células CD38⁺ incluso sin la presencia de células del estroma o de citocinas derivadas del estroma. La ciclofosfamida es un agente alquilante usado en quimioterapia. Todavía existe la necesidad de nuevos y eficaces medicamentos que se puedan utilizar en la terapia del cáncer.

Ahora se ha descubierto, y esto es el objetivo de la presente invención, que la eficacia de los anticuerpos anti-CD38 humanizados puede mejorarse considerablemente cuando se administran en combinación con al menos una sustancia que es terapéuticamente útil en tratamientos anticancerosos y que tiene un mecanismo idéntico o diferente al de uno de los anticuerpos anti-CD38 humanizados y que está limitada en la presente invención a ciclofosfamida.

El término "anticuerpo" se utiliza en la presente memoria en el sentido más amplio y cubre específicamente los anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales de longitud completa) de cualquier isotipo, tales como IgG, IgM, IgA, IgD

e IgE, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos, los anticuerpos híbridos, y los fragmentos de anticuerpos. Un anticuerpo IgG típico comprende dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas que están unidas por enlaces de puentes de disulfuro. Cada cadena pesada y cada cadena ligera contiene una región constante y una región variable. Cada región variable contiene tres segmentos denominados "regiones determinantes de la complementariedad" ("CDR") o "regiones hipervariables", que son las principalmente responsables de la unión a un epítipo de un antígeno. Se denominan habitualmente CDR1, CDR2 y CDR3, numeradas secuencialmente a partir del extremo N terminal. Las porciones más altamente conservadas de las regiones variables fuera de las CDR se denominan "regiones marco".

Como se usa en la presente memoria, "V_H" o "VH" se refiere a la región variable de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo, incluyendo la cadena pesada de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂. La referencia a "V_L" o "VL" se refiere a la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina de un anticuerpo, incluyendo la cadena ligera de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂.

El anticuerpo 38SB13 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 50 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 38, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 1, 2 y 3 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 4, 5 y 6.

El anticuerpo 38SB18 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 52 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 40, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 7, 8 y 9 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 10, 11 y 12.

El anticuerpo 38SB19 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 54 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 42, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR
5 secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.

El anticuerpo 38SB30 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 56 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 44, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR
10 secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 19, 20 y 21 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24.

El anticuerpo 38SB31 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 58 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 46, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR
20 secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

El anticuerpo 38SB39 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 60 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 48, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR
25 secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 31, 32 y 33 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.

Las líneas celulares de hibridoma que producen los anticuerpos anti-CD38 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 murinos han sido depositadas en la
35 American Type Culture Collection (10801 University Bld, Manassas, VA, 20110-2209, Estados Unidos), el 21 de junio de 2006, con los números de depósito PTA-7667,

PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 y PTA-7671, respectivamente (como se describe en el documento WO2008/047242).

El término "anticuerpo humanizado", como se usa en esta memoria, se refiere a un anticuerpo híbrido que contiene una secuencia mínima obtenida a partir de inmunoglobulina no humana. El objetivo de la humanización es una reducción de la inmunogenicidad de un anticuerpo xenogénico, tal como un anticuerpo murino, para su introducción en un ser humano, manteniendo a la vez intactas la afinidad y especificidad de unión del anticuerpo frente al antígeno. Los anticuerpos humanizados, o anticuerpos adaptados para evitar el rechazo por otros mamíferos, se pueden producir utilizando varias tecnologías tales como la modificación en superficie y el injerto de CDR. Tal y como se utiliza en la presente memoria, la tecnología de modificación de superficie utiliza una combinación de modelado molecular, análisis estadístico y mutagénesis para alterar las superficies no CDR de las regiones variables del anticuerpo para que se asemejen a las superficies de anticuerpos conocidos del hospedador diana. La tecnología de injerto de CDR implica reemplazar las regiones determinantes de la complementariedad, por ejemplo, por las de un anticuerpo de ratón, en un dominio marco humano, por ejemplo, véase el documento WO 92/22653. Los anticuerpos híbridos humanizados tienen preferiblemente las regiones constantes y regiones variables distintas de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de las correspondientes regiones del anticuerpo humano y las CDR obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de un mamífero distinto de un ser humano.

Las estrategias y métodos para la modificación en superficie de los anticuerpos, y otros métodos para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos en un hospedador diferente, están descritos en la patente estadounidense 5.639.641, que se incorpora en la presente memoria en su totalidad como referencia. Los anticuerpos se pueden humanizar utilizando varias técnicas diferentes incluyendo injerto de CDR (EP 0239400; WO 91/09967; las patentes estadounidenses Nos. 5.530.101; y 5.585.089), recubrimiento o modificación en superficie (EP 0592106; EP 0519596; Padlan E. A., 1991, *Molecular Immunology* **28** (4/5): 489-498; Studnicka G. M. et al., 1994, *Protein Engineering*, **7** (6): 805-814; Roguska M. A. et al., 1994, *PNAS*, **91**: 969-973), intercambio de cadenas (*chain shuffling*) (patente estadounidense No. 5.565.332) e identificación de los restos flexibles (PCT/US2008/074381). Los anticuerpos humanos se pueden obtener por varios métodos conocidos en la técnica incluyendo los métodos

de exposición en fagos. Véanse también las patentes estadounidense Nos. 4.444.887, 4.716.111, 5.545.806 y 5.814.318; y las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales números WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 y WO 91/10741 (dichas referencias se incorporan como
5 referencia en su totalidad).

Los anticuerpos anti-CD38 de la combinación farmacéutica de la presente invención son anticuerpos humanizados que reconocen la CD38 y destruyen las células CD38⁺ por apoptosis, ADCC y CDC. En un modo de realización adicional, los anticuerpos
10 humanizados de la invención son capaces de destruir dichas células CD38⁺ por apoptosis incluso en ausencia de células del estroma o de citocinas derivadas del estroma.

Una modo de realización preferido de dicho anticuerpo humanizado es un anticuerpo
15 humanizado 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, o 38SB39, o uno de sus fragmentos que se unen al epítipo.

Las CDR de los anticuerpos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 se identifican por modelado y se han predicho sus estructuras moleculares. Por lo
20 tanto, en un modo de realización, esta invención proporciona anticuerpos humanizados o sus fragmentos que se unen al epítipo que comprenden una o más CDR que tienen una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36. En un modo de realización
25 preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB13 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 1, 2 y 3, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes
30 de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 4, 5 y 6. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB18 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que
35 tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 7, 8 y 9, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la

complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 10, 11 y 12. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB19 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB30 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 19, 20 y 21, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB31 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB39 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 31, 32 y 33, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.

En un modo de realización esta invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 66 y 72. En un modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB19 que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ

ID NO: 66. En otro modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB31 que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72.

- 5 En otro modo de realización esta invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62, 64, 68 y 70. En un modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB19 que comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de
- 10 las SEQ ID NOS: 62 y 64. En otro modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB31 que comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70.

- Cada una de las versiones humanizadas de los anticuerpos 38SB13, 38SB18, 38SB19,
- 15 38SB30, 38SB31 y 38SB39 ha demostrado que es particularmente ventajosa como agente anticancerígeno. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas beneficiosas de las mismas se describen en el documento WO 2008/047242, que se incorpora en su totalidad como referencia en la presente memoria. De manera general, las dosis usadas para tratar seres humanos, que
- 20 dependen de factores característicos del sujeto que se va a tratar, están entre 1 y 150 mg/kg administrados oralmente o entre 1 y 150 mg/kg administrados por vía intravenosa.

- La ciclofosfamida (cytoxan®) es un agente alquilante del tipo mostaza nitrogenada que
- 25 se usa para tratar diversos cánceres. Es un profármaco que se convierte en el hígado en formas activas que tienen actividad quimioterapéutica. Como agente alquilante, la ciclofosfamida impide la división celular principalmente reticulando las cadenas de DNA, lo que tiene como resultado en último lugar la muerte de la célula. La ciclofosfamida está disponible tanto en formulaciones orales como parenterales.

30

- Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 en combinación con al menos ciclofosfamida. Como la actividad de los productos depende de las dosis usadas, es posible por lo tanto usar dosis menores y aumentar la actividad disminuyendo a la vez los fenómenos de toxicidad.
- 35 La eficacia mejorada de una combinación según la invención puede demostrarse mediante determinación de la sinergia terapéutica. Una combinación presenta sinergia

terapéutica si es terapéuticamente superior al mejor agente del estudio usado solo para su dosis máxima tolerada o para su dosis mayor ensayada cuando no se puede alcanzar la toxicidad en la especie animal.

- 5 Esta eficacia puede ser cuantificada, por ejemplo, mediante el $\log_{10}$ de la muerte celular, que se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\log_{10} \text{ muerte celular} = T-C \text{ (días)} / 3,32 \times T_d$$

- 10 en la que T-C representa el retraso en el crecimiento tumoral, que es el tiempo mediano en días para que los tumores del grupo tratado (T) y los tumores del grupo de control (C) alcancen un valor predeterminado (1 g por ejemplo), y T_d representa el tiempo en días necesario para que se duplique el volumen del tumor en los animales de control [T. H. Corbett et al., *Cancer*, **40**: 2660-2680 (1977); F. M. Schabel et al., *Cancer Drug Development*, Part B, Methods in Cancer Research, **17**: 3-51, Nueva York, Academic Press Inc. (1979)]. Un producto se considera que es activo si el $\log_{10}$ células muertas es mayor o igual a 0,7. Un producto se considera que es muy activo si el $\log_{10}$ de células muertas es mayor o igual que 2,8.

- 20 En algunos casos, cuando la duración del tratamiento es más de 10 días y difiere entre los 2 compuestos evaluados en la combinación, se calcula un logaritmo de muerte celular neto:

$$\log_{10} \text{ muerte celular neto} = (T-C) - \text{duración del tratamiento} / 3,32 \times T_d.$$

25

Se declara actividad cuando el log de muerte celular neto es mayor o igual que 0.

- La combinación manifestará sinergia terapéutica cuando el $\log_{10}$ de muerte celular sea mayor que el valor del $\log_{10}$ de muerte celular del mejor constituyente administrado en solitario en su dosis tolerada máxima o a su dosis máxima ensayada.

30

La eficacia de las combinaciones en tumores sólidos se puede determinar experimentalmente de la siguiente manera:

- 35 Los animales sometidos al experimento, generalmente ratones, son injertados por vía subcutánea bilateralmente con 30 a 60 mg de un fragmento de tumor en el día 0. Los

animales que tienen tumor se aleatorizan en función del tamaño del tumor antes de someterse a los diversos tratamientos y controles. La quimioterapia comienza cuando los tumores han alcanzado un tamaño predeterminado después del injerto, dependiendo del tipo de tumor, y los animales se observan diariamente. Los diferentes

5 grupos de animales se pesan diariamente durante el tratamiento hasta que se alcanza la pérdida de peso máxima y consiguientemente se ha alcanzado la recuperación de peso total. Los grupos se pesan entonces una o dos veces por semana hasta el final del ensayo.

10 Los tumores se miden de 1 a 5 veces por semana, dependiendo del tiempo necesario para duplicar el tumor, hasta que el tumor alcanza aproximadamente 2 g o hasta que el animal muere (si esto ocurre antes de que el tumor alcance 2 g) . Se realiza la necropsia de los animales inmediatamente después de su eutanasia o su muerte.

15 La actividad antitumoral se determina de acuerdo con los diferentes parámetros registrados.

Los resultados obtenidos con las combinaciones de hu38SB19 y ciclofosfamida usadas en sus dosis óptimas se indican en la parte siguiente de la presente memoria

20 como ejemplos.

La presente invención también se refiere, por lo tanto, a las composiciones farmacéuticas que contienen las combinaciones según la invención.

25 Los constituyentes de los que está compuesta la combinación pueden administrarse simultáneamente, semi-simultáneamente, por separado o espaciados durante un periodo de tiempo de manera que se obtenga la máxima eficacia de la combinación; para cada administración es posible variar su duración desde una administración rápida hasta una perfusión continua.

30 Como resultado, para los objetivos de la presente invención, las combinaciones no se limitan exclusivamente a aquellas que se obtienen por asociación física de los constituyentes sino también a aquellas que permiten una administración por separado, que puede ser simultánea o espaciada durante un período de tiempo.

35

Las composiciones según la invención son preferentemente composiciones que pueden administrarse por vía parenteral. Sin embargo, estas composiciones pueden administrarse por vía oral, subcutánea o intraperitoneal en el caso de terapias locales localizadas.

5

Las composiciones para administración parenteral son generalmente disoluciones o suspensiones estériles farmacéuticamente aceptables, que pueden prepararse opcionalmente según se requiera en el momento de su utilización. Para la preparación de disoluciones o suspensiones no acuosas, pueden utilizarse aceites vegetales naturales, tales como aceite de oliva, aceite de sésamo o vaselina líquida, o ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Las disoluciones acuosas estériles pueden consistir en una disolución del producto en agua. Las disoluciones acuosas son adecuadas para la administración intravenosa siempre que se ajuste apropiadamente el pH y la disolución se prepare isotónica, por ejemplo, con una cantidad suficiente de cloruro sódico o glucosa. La esterilización puede llevarse a cabo mediante calor o por cualquier otro medio que no afecte desfavorablemente a la composición. Las combinaciones pueden tener también la forma de liposomas o la forma de una asociación con vehículos como ciclodextrinas o polietilenglicoles.

20 Las composiciones para administración oral, subcutánea o intraperitoneal son preferiblemente suspensiones o disoluciones acuosas.

En las combinaciones según la invención, la aplicación de los constituyentes que puede ser simultánea, por separado o espaciada durante un período de tiempo, es especialmente ventajoso que la cantidad de anticuerpo anti-CD38 humanizado represente del 10 al 90% en peso de la combinación, siendo posible que este contenido varíe según la naturaleza de la sustancia asociada, la eficacia buscada y la naturaleza del cáncer que debe tratarse.

30 Las combinaciones según la invención son especialmente útiles en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo (pero sin limitarse a ellos) los siguientes: carcinomas y adenocarcinomas, incluyendo los de vejiga, mama, colon, cabeza y cuello, próstata, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides y piel, e incluyendo el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo melanoma múltiple, leucemia, leucemia linfocítica (o linfoide) aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda y crónica, linfoma de

35

células B, linfoma de células T, linfoma no-Hodgkin (p. ej. linfoma de Burkitt); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas (mieloides o mielocíticas) agudas y crónicas y leucemia promielocítica, tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, osteosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, incluyendo melanoma, teratocarcinoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma y seminoma, y otros cánceres que todavía deben ser determinados en los que se exprese la CD38. Son principalmente útiles para tratar leucemia, linfoma y cánceres resistentes a los agentes anticancerosos usados corrientemente ya que los anticuerpos anti-CD38 de la invención tienen un mecanismo único de acción.

Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de las combinaciones anteriores para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

15

EJEMPLO:

En este ejemplo se demostró *in vivo* la eficacia de una combinación de anticuerpo anti-CD38/cifosfamida de la invención para la inhibición del crecimiento tumoral in vivo.

20

El modelo de tumor elegido fue una línea celular de linfoma de Burkitt humano traspantable, el modelo Namalwa, implantado en ratones SCID.

Hu38SB19 se formuló en glucosa al 5 % en agua. Hu38SB19, como agente en solitario, se administró intravenosamente, dos veces en una semana, entre los días 11 y 18 tras la implantación del tumor. En la rama de combinación, el tratamiento con hu38SB19 se continuó hasta el día 35 (excepto para la dosis más alta de la combinación para la que se detuvo el tratamiento cuando se llegó a toxicidad el día 18).

La ciclofosfamida se formuló en glucosa al 5 % en agua. La ciclofosfamida se administró intravenosamente, una vez al día, los días 11 y 15 después de la implantación del tumor.

Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 1.

35

Tiempo necesario para duplicar el tumor = 1,9 días.

Se han utilizado los siguientes criterios de evaluación:

- Se declaró toxicidad para las dosis que inducían $\geq 20\%$ de pérdida de peso corporal o $\geq 10\%$ de muerte por el fármaco.
- 5 • La eficacia antitumoral se determinó calculando el $\log_{10}$ bruto de muerte celular = $(T-C) / [3,32 \times (\text{tiempo necesario para duplicar el tumor en días})]$ (significando T el tiempo mediano para que los ratones tratados alcancen 1000 mg y C el tiempo mediano (15,7 días) para que los ratones de control alcancen el mismo tamaño; los supervivientes sin tumor se excluyeron de estos cálculos y se tabulan
10 separadamente). No se declaró actividad antitumoral para log bruto de muerte celular $< 0,7$ y el tratamiento se declaró muy activo para log muerte celular $\geq 2,8$
- Supervivientes sin tumor (TFS): corresponde a la regresión completa por debajo del límite de palpación (63 mg) durante la duración completa del estudio (> 100 días después del último tratamiento).
- 15 • Sinergia terapéutica: una combinación tiene sinergia terapéutica si es más activa que el mejor agente del estudio solo (en al menos 1 log muerte celular).

Se observó toxicidad para ciclofosfamida en solitario a una dosis de 286,1 mg/kg/inyección, con 3 ratones muertos de 5 (60 %). Así, la dosis no tóxica más alta
20 (HNTD) para ciclofosfamida fue 177,4 mg/kg/inj (dosis total inyectada = 354,8 mg/kg). Se encontró que la dosis de 177,4 mg/kg/inj era la más activa, con un log bruto de muerte celular de 4,8.

En relación con hu38SB19, el producto fue bien tolerado a una dosis de 40 mg/kg/inj
25 (dosis total de 120,0 mg/kg). No se observó toxicidad, lo que puede ser explicado por una ausencia de reactividad cruzada del anticuerpo con la CD38 murina. El log de muerte celular fue de 0,4, lo que indica que el hu38DB19 no fue activo en estas condiciones.

30 La combinación de ciclofosfamida a 286,1 mg/kg/inj y hu38SB19 a 40 mg/kg/inj fue tóxica, con 3 muertes relacionadas con el fármaco en un total de 6 animales (50 %), es decir, un resultado muy similar al que se observó con ciclofosfamida en solitario a la misma dosis. La dosis de 177,4 mg/kg/inj de ciclofosfamida con 40 mg/kg/inj de hu38SB19 se consideró que era la HNTD. Esta dosis presentó un log de muerte
35 celular de 20,0 y 1/6 TFS (día 196) por lo que se consideró altamente activa. Incluso las dosis más bajas, 110,0 mg/kg/inj y 68,2 mg/kg/inj de ciclofosfamida con 40

mg/kg/inj de hu38SB19, eran muy activas, con log bruto de muerte celular de 15,7 y 6,9, respectivamente. Es digno de mención que la actividad antitumoral de la combinación, a los tres niveles de dosificación evaluados, era mayor en más de un log de muerte celular que la observada para el mejor agente, la ciclofosfamida (4,8 log de muerte celular a la HNTD). Se llega a la conclusión de que esta combinación presenta un mayor sinergismo terapéutico. Este sinergismo terapéutico también se establece claramente usando el valor del log de muerte celular neto teniendo en cuenta la duración del tratamiento (16 log de muerte celular neto para la combinación frente a 4 log de muerte celular neto para la ciclofosfamida en solitario).

Tabla I: Combinación de hu38SB19 y ciclofosfamida (CPA) contra linfoma de Burkitt humano avanzado Namalwa implantado en ratones hembras SCID.

agente, pauta y dosis en mg/kg/iny (dosis total)		% de BWC en el nadir (día)	T-C en días (1000mg)	log ₁₀ de muerte celular bruto/neto	Comentarios
hu38SB19, IV Día 11-35, dos veces en una semana 40,0 (120,0*)	CPA, IV Día 11, 15		2,5	0,4 / -0,9	HDT - Inactivo
	-	+5,4 (19)	-	-	
	286,1 (572,2)	-21,2 (20)	30,1	4,8/4,0	Tóxica 3/5 muertes
	177,4 (354,8)	-11,1 (19)	19,8	3,1/2,3	HNTD, altamente activa
	110,0 (220,0)	-5,2 (17)	9,8	1,6/0,8	Muy activo
40,0 (120,0*)	286,1 (572,2)	-21,7 (21)	-	-	Tóxica 3/6 muertes
	177,4 (354,8)	-8,0 (16)	126,1	20,0/16,0	HNTD, altamente activa 1/6
	110,0 (220,0)	-4,2 (17)	99,3	15,7/11,8	TFS
	68,2 (136,4)	-4,6 (29)	43,7	6,9/3,0	Muy activo

Tiempo necesario para duplicar el tumor = 1,9 días. Tamaño mediano del tumor al inicio de la terapia = 142-149 mg. Tiempo para que el tumor mediano alcance los 1000 mg = 15,7 días. Formulaciones: hu38SB19 y CPA = glucosa al 5 % en agua. BWC = cambio en el peso corporal, T-C = retraso del crecimiento tumoral, HNTD = mayor dosis no tóxica, HDT = mayor dosis ensayada, CPA = ciclofosfamida, TFS = supervivientes sin tumor, IV = vía intravenosa. * El tratamiento se detuvo el día 18.

37

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos ciclofosfamida, en la que dicho anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).
2. La combinación según la reivindicación 1, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
3. La combinación según la reivindicación 2, en la que dicho anticuerpo comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.
4. La combinación según la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en el que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64, y en el que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.
5. La combinación según la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la

complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en el que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70, y en el que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

6. Uso de un anticuerpo que reconoce específicamente la CD38 para la preparación de una combinación farmacéutica según la reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
7. El uso según la reivindicación 6, en el que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
8. El uso según la reivindicación 7, en el que dicho anticuerpo comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.
9. El uso según la reivindicación 8, en el que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en el que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64, y en el que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.

10. El uso según la reivindicación 8, en el que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en el que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70, y en el que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

42

pctib2009055392-seq1
SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI-AVENTIS
<120> ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND CYCLOPHOSPHAMIDE
<130> FR2008-114
<160> 80
<170> PatentIn version 3.3
<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 1
Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 2
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 3
Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

<210> 4
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 4
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 5
Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT

pctib2009055392-seq1

<213> Mus sp.

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 7

Asn Ser Gly Met Asn
1 5

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 8

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 9

Arg Gly Phe Val Tyr
1 5

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys
1 5 10 15

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 11

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 12

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr

44

pctib2009055392-seq1

1 5

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 13

Asp Tyr Trp Met Gln
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 14

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 15

Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 16

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 17

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 18

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 19
<211> 5

45

pctib2009055392-seq1

<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 19

Gly Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 20

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 21

Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 22

Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 23

Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 24

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
1 5

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 25

46

pctib2009055392-seq1

Ser Tyr Thr Leu Ser
1 5

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 26

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 27

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
1 5

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 31

Asn Phe Gly Met His
1 5

<210> 32

47

pctib2009055392-seq1

<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 32

Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 33

Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 35

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 36

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 37
<211> 336
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 37
aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

48

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr

96

248

pctib2009055392-seq1
25 30

20	ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc	144
	Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
	35 40 45	
	aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc	192
	Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
	50 55 60	
	agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat	240
	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp	
	65 70 75 80	
	cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat	288
	Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn	
	85 90 95	
	gag gat cca ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg	336
	Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
	100 105 110	

<210> 38
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 38

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr	
20 25 30	
Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
35 40 45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
50 55 60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp	
65 70 75 80	
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn	
85 90 95	
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
100 105 110	

<210> 39
<211> 336
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 39	
gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg	48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat	96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr	

pctib2009055392-seq1

20	25	30	
ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc			144
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	40	45	
aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc			192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	55	60	
agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat			240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	70	75	80
cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat			288
Pro Val Glu Ala Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn	85	90	95
gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg			336
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	100	105	110

<210> 40
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 40

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	1	5	10	15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr	20	25	30	
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	35	40	45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	65	70	75	80
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn	85	90	95	
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	100	105	110	

<210> 41
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Mus sp.

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)

<400> 41	
gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga	48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly	1
5	10
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt	96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val	

50

pctib2009055392-seq1

20	25	30	
gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att			144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile			
35	40	45	
tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc			192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
50	55	60	
agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct			240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala			
65	70	75	80
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac			288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr			
85	90	95	
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg			324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
100	105		

<210> 42
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 42

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly	
1	5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val	
	20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile	
	35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	
	50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala	
65	70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr	
	85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
	100 105

<210> 43
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 43	
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga	48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly	
1	5 10 15
gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct	96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala	

51

pctib2009055392-seq1

20	25	30	
gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att			144
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	
tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc			192
Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
50	55	60	
agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct			240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala			
65	70	75	80
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg			288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr			
85	90	95	
acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg			324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg			
100	105		

<210> 44
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 44

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
 100 105

<210> 45
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Mus sp.

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)

<400> 45

gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga	48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly	
1 5 10 15	

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct	96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala	

SV

pctib2009055392-seq1

20	25	30	
gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att			144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	
tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc			192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
50	55	60	
agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct			240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser			
65	70	75	
gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac			288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr			
85	90	95	
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg			324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
100	105		

<210> 46
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 46

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 47
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 47

gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga	48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly	
1 5 10 15	

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat	96
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn	

53

pctib2009055392-seq1

20	25	30	
gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att			144
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile			
	35	40	45
tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc			192
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
	50	55	60
agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct			240
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser			
	65	70	75
gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc			288
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu			
	85	90	95
acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg			324
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
	100	105	

<210> 48
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 49
 <211> 342
 <212> DNA
 <213> Mus sp.

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(342)

<400> 49

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag	48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac	96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr	

54

pctib2009055392-seql

20	25	30	
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg			144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met			
35	40	45	
ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt			192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe			
50	55	60	
aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt			240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe			
65	70	75	80
ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt			288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys			
85	90	95	
gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc			336
Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
100	105	110	
tct gca			342
Ser Ala			

<210> 50
<211> 114
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 50

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala

<210> 51
<211> 342
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)

SS

pctib2009055392-seq1

<400> 51
 cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
 20 25 30
 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat 240
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 gca aga agg ggt ttt gtt tac ttg ggc caa ggg act ctg gta act gtc 336
 Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 tct gca 342
 Ser Ala

<210> 52
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 52
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ala

<210> 53

pctib2009055392-seq1

<211> 360
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 53
cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc 192
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80
atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa 336
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 54
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 54
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
Página 15

57

100

pctib2009055392-seq1
105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 357
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 55
cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
20 25 30
tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att 144
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc 192
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
50 55 60
agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac 240
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc 336
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
acc act ctc aca gtc tcc tca 357
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
50 55 60
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

58

pctib2009055392-seq1
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 351
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 57
gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc 144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act 336
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
ctc aca gtc tcc tca 351
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 58
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
Página 17

59

pctib2009055392-seq1

35

40

45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 360
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 59	
aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg	48
Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt	96
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe	
20 25 30	
gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc	144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg	192
Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val	
50 55 60	
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc	240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe	
65 70 75 80	
ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt	288
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca aga tcc tac tat gat ttc ggg gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa	336
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln	
100 105 110	
ggg act ctg gtc act gtc tct gca	360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala	
115 120	

<210> 60
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 60

Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

pctib2009055392-seq1

1 5 10 15
 Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 61
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)

<400> 61
 gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga 48
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc 96
 Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
 20 25 30
 gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc 144
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
 35 40 45
 tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc 192
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc 240
 Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80
 gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac 288
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
 85 90 95
 act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt 324
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 62
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

pctib2009055392-seq1

<400> 62

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 63

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 63

gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt 96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

gtt gca tgg tat caa cag aag cca gcc cag tca ccc aga cgg ctc att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45

tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc 240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 64

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

62

pctib2009055392-seq1

<400> 64

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 65
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(360)

<400> 65
 cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act 48
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac 96
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att 144
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt 192
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac 240
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt 288
 Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag 336
 Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 ggc acc agt gtc acc gtg agc agc 360
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

pctib2009055392-seq1

<210> 66
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 67
gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc 48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30
gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gac cgg ttc acc ggc 192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80
gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288
Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324
Página 22

64

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 68
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 69
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 69

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc 48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
1 5 10 15

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc 192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
50 55 60

tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324

65

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 70
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 71
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 71

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg 144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag ggc acc aca 336

66

pctib2009055392-seq1
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
ctg acc gtg tcc tcc
Leu Thr Val Ser Ser
115

351

<210> 72
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 36
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 73

ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt tttggc

36

<210> 74
<211> 32
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 74

ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca

32

<210> 75
<211> 32
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> mixed bases are defined as follows: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=

67

pctib2009055392-seq1

G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 75
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32

<210> 76
<211> 35
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(35)
<223> mixed bases are defined as follows: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=
G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 76
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35

<210> 77
<211> 31
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(31)
<223> mixed bases are defined as follows: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=
G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 77
ggagctcgay attgtgmtsa cmcarwctmc a 31

<210> 78
<211> 46
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 78
tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tgggtgc 46

<210> 79
<211> 21
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 79
atggagtcac agattcaggt c 21

<210> 80
<211> 32
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 80
ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc 32

68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/055392A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/00 A61K31/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, Sequence Search, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 914 242 A (SANOFI AVENTIS [FR]) 23 April 2008 (2008-04-23) page 3, line 47 - line 51 page 26, line 19 page 26, line 25 - line 33	1-10
X	WO 2006/099875 A (GENMAB AS [DK]; WEERS MICHEL DE [NL]; GRAUS YVO [NL]; OPRINS JUDITH [N]) 28 September 2006 (2006-09-28) page 176, line 15 - line 29 page 168, line 10 - page 172, line 8	1-10
X	WO 99/62526 A (MAYO FOUNDATION [US]; LUST JOHN A [US]; DONOVAN KATHLEEN A [US]) 9 December 1999 (1999-12-09) claims 1,2 page 9, line 24 - page 10, line 2	1-10
	-/--	

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

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2010

Date of mailing of the international search report

01/04/2010

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

Rodrigo-Simón, Ana

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2009/055392

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ELLIS JONATHAN H ET AL: "Engineered anti-CD38 monoclonal antibodies for immunotherapy of multiple myeloma" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 155, no. 2, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 925-937, XP002146232 ISSN: 0022-1767 the whole document	1-10
A	PEIPP M ET AL: "FULLY HUMAN CD38 ANTIBODIES EFFICIENTLY TRIGGER ADCC AND CDC OF MULTIPLE MYELOMA AND PLASMA CELL LEUKEMIA CELLS" INTERNET CITATION, [Online] XP002473215 Retrieved from the Internet: URL: http://www.genmab.com/upload/poster_as_h_2005_monday_05-12-2005.pdf [retrieved on 2008-03-18] the whole document	1-10
A	PEIPP M ET AL: "FULLY HUMAN CD38 ANTIBODIES EFFICIENTLY TRIGGER ADCC OF MULTIPLE MYELOMA CELL LINES AND PRIMARY TUMOR CELLS" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 106, no. 11, PART 01, 1 November 2005 (2005-11-01), page 944A, ABSTRACT NO. 3377, XP009069301 ISSN: 0006-4971 the whole document & PEIPP M ET AL: "Fully human CD38 antibodies efficiently trigger ADCC of multiple myeloma cell lines and primary tumor cells" BIOSIS, 1 January 1900 (1900-01-01), XP002389878	1-10
A	URUSHIZAKI I: "RECENT VIEW OF TUMOR DORMANCY THERAPY" BIOTHERAPY, KANI SHOBO, TOKYO, JP, vol. 17, no. 4, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 331-338, XP009025509 ISSN: 0914-2223 abstract	1-10
A	WO 2004/026337 A (ISIS INNOVATION [GB]; CERUNDOLO VINCENZO [GB]; HERMANS IAN FRANCIS [GB]) 1 April 2004 (2004-04-01) page 1, line 1 - page 5, line 10	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/055392

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1914242	A	23-04-2008	AR 063488 A1	28-01-2009
			AU 2007311511 A1	24-04-2008
			CA 2663209 A1	24-04-2008
			CL 29952007 A1	16-05-2008
			CN 101616933 A	30-12-2009
			CR 10679 A	24-06-2009
			EA 200970393 A1	30-12-2009
			EP 2076540 A2	08-07-2009
			WO 2008047242 A2	24-04-2008
			KR 20090078330 A	17-07-2009
			SV 2009003203 A	27-10-2009
			US 2009304710 A1	10-12-2009
			UY 30655 A1	31-05-2008
WO 2006099875	A	28-09-2006	AU 2006226733 A1	28-09-2006
			CA 2602375 A1	28-09-2006
			EA 200702053 A1	28-02-2008
			EP 1866338 A1	19-12-2007
			JP 2008533977 T	28-08-2008
			KR 20070116137 A	06-12-2007
			US 2009148449 A1	11-06-2009
WO 9962526	A	09-12-1999	AU 770718 B2	26-02-2004
			AU 4418599 A	20-12-1999
			CA 2329940 A1	09-12-1999
			EP 1085882 A2	28-03-2001
			JP 2003524587 T	19-08-2003
WO 2004026337	A	01-04-2004	AU 2003269133 A1	08-04-2004
			CA 2499628 A1	01-04-2004
			EP 1545592 A1	29-06-2005



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 08291119.9 28/11/2008 EP	(51) Int Cl: A61K 039/000 (71) Solicitante(s) SANOFI (72) Inventor(es) PASCALE LEJEUNE PATRICIA VRIGNAUD (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/06/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27/11/2009 No. de solicitud PCT/IB2009/055392	(87) Publicación internacional Fecha: 03/06/2010 N° publicación: WO 2010/061360 A1
(54) Título: COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y CICLOFOSFAMIDA	

Reivindicación(es):

- Reivindicación(es):**
- Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos ciclofosfamida, en la que dicho anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).
 - La combinación según la reivindicación 1, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
 - La combinación según la reivindicación 2, en la que dicho anticuerpo comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.
 - La combinación según la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en el que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64, y en el que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.
 - La combinación según la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en el que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64, y en el que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.
 - El uso de un anticuerpo que reconoce específicamente la CD38 para la preparación de una combinación farmacéutica según la reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
 - El uso según la reivindicación 6, en el que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
 - El uso según la reivindicación 7, en el que dicho anticuerpo comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.
 - El uso según la reivindicación 8, en el que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en el que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64, y en el que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.

72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0046092

Bogotá D.C., Mayo 16 de 2011 - 07:34:06

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411757905	13/05/2011	30.552.000.00

*** Conceptos Pagados ***

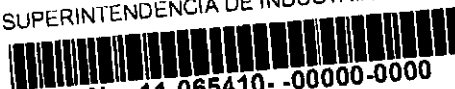
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065410-00000-0000

Fecha: 2011-05-26 16:42:25
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 72

COLO: 00751-841-002-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 5513240

Mayo 16 de 2011 - 07:34:17

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PAEZ LUZ CLEMENCIA DE

REFERENCIA	Radicación No.	11 65410
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/055392
	Fecha inicio fase nacional	27/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	010964

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 JUL 2011
adpall

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PAEZ LUZ CLEMENCIA DE
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI

REFERENCIA	Radicación No.	11 65410
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/055392
	Fecha inicio fase nacional	27/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

010965

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 JUL. 2011
adpall