

B.T.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-065641-00000-0000

Fecha: 2011-05-27 11:04:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 11-65641

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

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. 11-065641- -00000-0000

Fecha: 2011-05-27 11:04:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ 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/IB2009/055391Fecha: 27 de noviembre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/061359 A1Fecha: 03 de junio de 2010

6

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

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

08291118.1

9

Comprobante de pago No.: 11-49341**Fecha:** 24 de mayo de 2011

Revisado: 14/11/2011
2011-09-15
J2KST

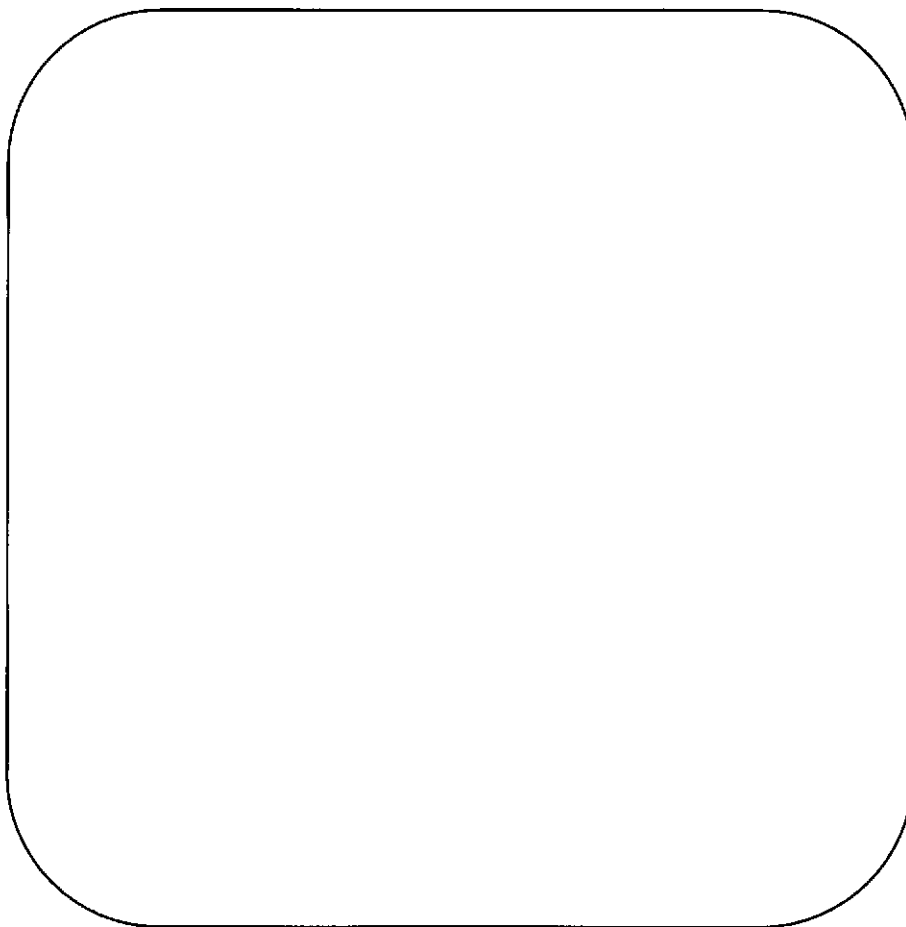
2

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 carátula de la Publicación Internacional WO 2010/061359 A1.
- ☒ 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 2010/061359 A1

Descripción:

Páginas en español 10

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**

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

sanofi-aventis Ref No. FR2008/113

4

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. FR2008/113, and entitled

ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY
CD38 AND CYTARABINE

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.: 08291118.1

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.

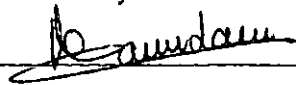
I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

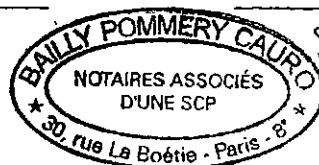
Signed at Meudon Seine, France on this 9th day of November, 2009.
(City) State and Nation)

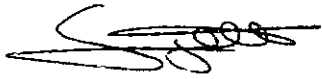
Signature: 

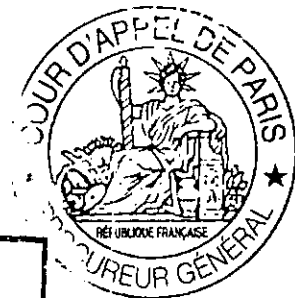
Inventor's Name: LEJEUNE Pascale
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:


RANDANI Lise




SAGOT Veronique



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAULLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

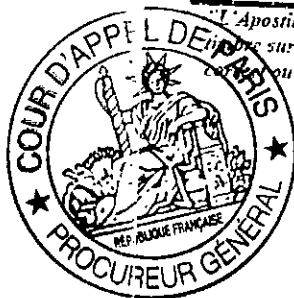
5. à Paris

6. le 16 MAR. 2011

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

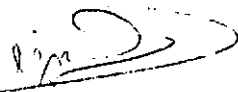
8. sous n° 19372

9. Sceau : Jean MARTIN
...Avocat général...



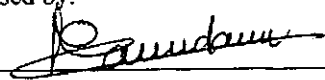
"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
ou que la République française approuve son contenu"

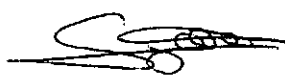
Signed at Paris, Ile de France on this 9th day of November, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: 

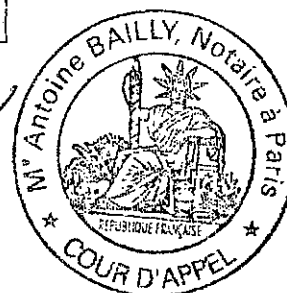
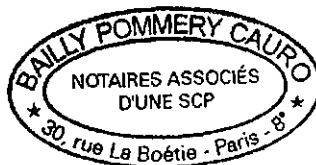
Inventor's Name: VRIGNAUD Patricia
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:


RANDANI LISETTE


SAGOT Veronique.

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mesdames *Pascale LEJEUNE*
et *Patricia VRIGNAUD*.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



6

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.141/2011

E L TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES Y FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 SEPTIEMBRE DE 1972

Sanofi- aventis Ref. No. FR2008/113

CESIÓN Y ACUERDO

Con efecto a partir del 28 de noviembre de 2008, por el valor recibido y con la intención de permanecer legalmente obligados, nosotros los abajo firmantes inventores (los "Cedentes"), confirmamos que vendemos, cedemos y transferimos a **Sanofi-aventis** (el "Cesionario") 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA y a sus sucesores, cesionarios o representantes legales, el derecho, título e interés total sobre nuestra invención y cualquier mejora respectiva para todos los países del mundo con respecto a la propiedad de patentes y a cualquier solicitud de las mismas, asignada el Expediente de Abogado No. **FR2008/113** y titulada

COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECIFICAMENTE CD38 Y VINCRISTINA

y para todas las solicitudes de patente que reclamen prioridad o se deriven de dichas solicitudes de prioridad:

Fecha de Radicación de la Solicitud de Prioridad EP: 28 de noviembre, 2008

No. de Solicitud de Prioridad EP: 08291118.1

y todos los derechos y privilegios, incluyendo todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho de reivindicar la prioridad con base en las patentes arriba mencionadas y bajo todas los títulos de patentes que puedan ser otorgadas al respecto, y todos nuestros derechos, títulos e intereses en y con respecto de todas las solicitudes de patentes radicadas o que vayan a ser radicadas con relación a dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo extensiones, divisiones, renovaciones, reactualizaciones y cualquier solicitud sustituta de dicha solicitud de prioridad, y de todas las patentes que puedan ser expedidas al respecto y todas las reemisiones, revalidaciones y extensiones así como los derechos gubernamentales de exclusividad sobre las mismas.

Handwritten signature



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.141/2011

Autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y emitan todas las patentes con relación a dicha invención a dicho Cesionario o a su sucesor, cesionario y representante legal o a las personas que dicho Cesionario designe.

Acordamos que una vez solicitado, sin costo alguno para dicho Cesionario pero por su cuenta y gasto, firmaremos todos los documentos, rendiremos todos los juramentos y emprenderemos todas aquellas acciones que sean necesarias, deseables y convenientes para garantizar y mantener las patentes para dicha invención en cualquiera y todos los países y para otorgar el título de las misma a dicho Cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o designados.

Le garantizamos a dicho Cesionario, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales que la propiedad y los derechos aquí traspasados están libres de cualquier gravamen y que tenemos el pleno derecho de traspasar los mismos tal como se expresó aquí.

Firmado en Vitry sur Seine, Francia, este día 9 de noviembre de 2009

FIRMADO: LEJEUNE PASCALE
NOMBRE DEL INVENTOR: LEJEUNE PASCALE
DIRECCION RESIDENCIA: C/O SANOFI AVENTIS
Département Brevets
174 Avenue de France
75013 Paris, Francia

TESTIGO: RAMDANI LISETTE
FIRMADO: RAMDANI LISETTE

TESTIGO: SAGOT VERONIQUE
FIRMADO: SAGOT VERONIQUE



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.141/2011

Firmado en Vitry sur Seine, Francia, este día 9 de noviembre de 2008

FIRMADO: VRIGNAUD PATRICIA
NOMBRE DEL INVENTOR: VRIGNAUD PATRICIA
DIRECCION RESIDENCIA: C/O SANOFI AVENTIS
Département Brevets
174 Avenue de France
75013 Paris, Francia

TESTIGO: RAMDANI LISETTE
FIRMADO: RAMDANI LISETTE

TESTIGO: SAGOT VERONIQUE
FIRMADO: SAGOT VERONIQUE

EL SUSCRITO ABOGADO **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO DE PARÍS, CERTIFICA MATERIALMENTE LAS FIRMAS DE LAS SEÑORAS **PASCALE LEJEUNE** Y **PATRICIA VRIGNAUD** CONSIGNADAS EN ESTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.
FIRMADO: ANTOINE BAILLY, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO

EL ABOGADO ANTOINE BAILLY CERTIFICA QUE EL PRESENTE DOCUMENTO ES CONFORME AL ORIGINAL QUE LE FUE PRESENTADO.
FIRMADO: ANTOINE BAILLY, NOTARIO ASOCIADO.
HAY SELLO DEL NOTARIO.



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO BAILLY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARÍS
6. EL: 16 DE MARZO DE 2011
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARÍS
8. BAJO EL NO: **19372**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARÍS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE





03266878

10

La suscrita Secretaria del Tribunal Superior -
del Distrito Judicial de Bogotá, excede la si-
guiente COPIA:

"ACTA No. 25 de 1.972.- Diligencia de posesión
de la Sra. HELENA URIBE DE LEMOINE, como inter-
prete Oficial en los idiomas "Ingles y Francés"

En Bogotá, a 18 de oct. de mil novecientos setenta y dos, compareció al Despacho del Señor Presidente del Tribunal Superior del Distrito Judicial de Bogotá, la señora HELENA URIBE DE LEMOINE, quien se identificó con la c.c. # 20198663 de Bogotá, con el objeto de tomar posesión como intérprete Oficial en los idiomas - Ingles y francés, para los que fue admitida por el Ministerio de Justicia -Oficina Jurídica- según resolución No. 3618 de septiembre seis (6) de mil novecientos setenta y dos (1.972) y para tal efecto presentó copia auténtica como prueba.- En tal virtud, el suscrito Presidente por ante la Secretaria, previos los requisitos de ley, le recibió la promesa legal del juramento y por su gravedad prometió cumplir fiel y legalmente, según leal saber y entender, los deberes de su cargo.- Para constancia se firma la presente acta, por los que en ella intervinieron, haciendo de presente que esta diligencia le sirve a la interesada, para acreditar su calidad de intérprete oficial en los idiomas INGLES y FRANCÉS, para lo cual se expiden las copias que desee.- (fdo.:) El - Presidente, JOSE SANTIAGO MARTILLA, La Posesionada, HELENA URIBE DE LEMOINE y La Secretaria, Cecilia P. de Hoyos".-

Es copia expedida en Bogotá, a diecinueve de octubre de mil novecientos setenta y dos.-

CECILIA P. DE HOYOS

Secretaria

NOTARIO VEINTIOCHO DE BOGOTÁ D.C. Ha comparecido y ha
firmado en esta copia coincide en su contenido con el
documento original, cuya original se encuentra en el
archivo de la Notaría. (fdo.:) 30 NOV 2007

Herbert A. Acosta Martín
NOTARIO VEINTIOCHO (E)

(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 2010/061359 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/IB2009/055391

(22) International Filing Date:

27 November 2009 (27.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08291118.1 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 avenue de France, F-75013 Paris (FR). VRIGNAUD, Patricia
[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))

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

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

WO 2010/061359 A1

**Combinaciones antitumorales que contienen anticuerpos que reconocen
específicamente la CD38 y la citarabina.**

La presente invención se refiere a combinaciones de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la CD38 y citarabina que son útiles terapéuticamente 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 sobreexpresada y ha sido implicada en muchas afecciones malignas hematopoyéticas.

En la solicitud PCT WO2008/047242 se describen los anticuerpos monoclonales 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 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 citarabina es un agente antimetabólico usado en quimioterapia. Todavía son necesarios medicamentos nuevos y eficaces para tratar el 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 anticancerígenos 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 la citarabina. 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 F_v ,

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
5 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
10 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
15 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
20 tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 42, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR 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
25 tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 44, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR 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
30 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
35 tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 46, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR 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
40 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 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 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 WO 2008/047242).

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 W0 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 referencia en su totalidad).

- 5 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 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.
- 10 Una modo de realización preferido de dicho anticuerpo humanizado es un anticuerpo 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 tanto, en un
- 15 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 preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB13
- 20 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 de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 4,
- 25 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 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
- 30 complementariedad secuenciales 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 secuenciales 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
- 35 determinantes de la complementariedad secuenciales 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
- 40 regiones determinantes de la complementariedad secuenciales 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 secuenciales 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 secuenciales 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 secuenciales 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 secuenciales 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 secuenciales 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.

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 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, 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 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 citosina arabinosida o citarabina o araC (denominación comercial: Aracytin™) es un agente antimetabólico (1 β -arabinofuranosilcitosina). La citarabina se convierte rápidamente en

trifosfato de citosina arabinosida que daña el ADN cuando el ciclo celular está en la fase S (síntesis de ADN). Las células que se dividen rápidamente, lo que hace necesaria la replicación del ADN por mitosis, son por lo tanto las más afectadas. La citarabina también inhibe tanto la ADN como la ARN polimerasa y las enzimas nucleótido reductasas necesarias para la síntesis del ADN. La citarabina se desamina rápidamente en el cuerpo hasta un derivado de uracilo inactivo y, por lo tanto, a menudo se suministra por infusión intravenosa continua.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 en combinación con al menos citarabina. 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. 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.

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

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

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 $\log_{10}$ de la muerte celular es mayor o igual a 0,7. Un producto se considera que es muy activo si el $\log_{10}$ de la muerte celular es mayor que 2,8.

La combinación, en la que cada uno de los constituyentes estará presente a una dosis que generalmente no excede su máxima dosis tolerada, manifestará sinergia terapéutica cuando el $\log_{10}$ de la muerte celular es mayor que el valor del $\log_{10}$ de la muerte celular del mejor constituyente cuando se administra solo y se usa en su máxima dosis tolerada o en su mayor dosis ensayada.

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

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 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.

5 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.

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

10 Los resultados obtenidos con las combinaciones de hu38SB19 y citarabina usadas en sus dosis óptimas se indican en la parte siguiente de la presente memoria como ejemplos.

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

15 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.

20 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.

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.

25 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.

35 Las combinaciones pueden tener también la forma de liposomas o la forma de una asociación con vehículos como ciclodextrinas o polietilenglicoles.

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

40 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.

- 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 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 rhabdomyosarcoma; 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 útiles principalmente para tratar la leucemia, el linfoma y los cánceres resistentes a los agentes anticancerígenos usados normalmente ya que los anticuerpos anti-CD38 tienen un mecanismo de acción singular.
- 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.

EJEMPLO:

- En este ejemplo se demostró *in vivo* la eficacia de una combinación de anticuerpo anti-CD38/citarabina de la invención para la inhibición del crecimiento tumoral.
- El modelo tumoral elegido fue una línea celular de leucemia linfoblástica aguda de células T humanas (T-ALL) transplantable, DND-41, implantada en ratones SCID.
- El Hu38SB19 se formuló en disolución salina tampón de fosfato, sin Ca^{2+} y Mg^{2+} , pH 7,4. El Hu38SB19 se administró por vía intravenosa los días 18, 21, 24 y 27 después de la implantación del tumor.
- El Palmo Ara-C, un derivado de la citarabina adecuado para la administración de liberación lenta en ratones, se formuló en 3% de etanol, 1% de polisorbato 80 y 96% de agua, y se administró por vía subcutánea los días 18, 21, 24 y 27 después de la implantación del tumor.
- Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 1.
- Tiempo necesario para duplicar el tumor = 3,4 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.
- La eficacia antitumoral se determinó evaluando $\log^{10}$ 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 tratado alcancen 750 mg y C el tiempo mediano (26,9 días) para que los ratones de control alcancen el mismo tamaño; los supervivientes sin tumor se excluyeron de estos cálculos y se tabulan separadamente). No se declaró actividad antitumoral para log muerte celular $< 0,7$ y el tratamiento se declaró muy activo para log muerte celular $\geq 2,8$.

- 5 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).

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).

10

Se observó toxicidad para el Palmo Ara-C solo para dosis de 96,3 mg/kg/inyección, con 6 muertes relacionadas con el fármaco de 6 ratones tratados. La dosis mayor no tóxica (HNTD) para el Palmo Ara-C fue de 58,0 mg/kg/in. (dosis total inyectada = 232,0 mg/kg). Se encontró que la dosis de 58,0 mg/kg/in. fue muy activa con un $\log_{10}$ de muerte celular de 5,4 y 3/6 TFS en el día 160. También se encontró que la dosis menor de 36,0 mg/kg/in. (dosis total inyectada = 144,0 mg/kg) fue muy activa con un $\log_{10}$ de muerte celular de 4,3. La dosis más baja de 22,3 mg/kg/in. fue activa con un $\log_{10}$ de muerte celular de 2,0.

15

Con respecto al hu38SB19, el producto fue bien tolerado a una dosis de 40 mg/kg/in. No se observó toxicidad, lo que puede ser explicado por una ausencia de reactividad cruzada del anticuerpo con la CD38 murina. El $\log_{10}$ de muerte celular fue de 0,5, lo que indica que el hu38DB19 no fue activo en estas condiciones.

20

La combinación del Palmo Ara-C a 96,3 mg/kg/in. con el hu38SB19 a 40 mg/kg/in. fue tóxica, con 5 muertes relacionadas con el fármaco de 6 ratones tratados, es decir muy similar a lo que se observó con el Palmo Ara-C solo en la misma dosis. La dosis de 58,0 mg/kg/in. de Palmo Ara-C con 40 mg/kg/in. de hu38SB19 se consideró que era la HNTD. Notablemente, a esta dosis 5 de los 6 ratones permanecieron TFS hasta el final del estudio (día 160). La dosis inferior de 36,0 mg/kg/in. de Palmo Ara-C con 40 mg/kg/in. de hu38SB19 presentó un $\log_{10}$ de muerte celular de 8,1 y 3/6 de TFS en comparación con un $\log_{10}$ de muerte celular de 4,3 y ningún TFS para la dosis equitóxica de Palmo Ara-C solo y por lo tanto se consideró muy activa.

25

- 30 Para la dosis más baja de la combinación se registró una actividad antitumoral con un $\log_{10}$ de muerte celular de 2,7 (en comparación con el $\log_{10}$ de muerte celular de 2,0 para la dosis equitóxica de Palmo Ara-C solo. Se concluye que la combinación muestra una sinergia terapéutica en comparación con el mejor agente del estudio solo, Palmo Ara-C.

Tabla I: Combinación de hu38SB19 y Palmo Ara-C frente a la leucemia linfoblástica aguda de células T humanas avanzada DND-41 implantada en ratones hembras SCID.

Agente, vía de administración Dosis en mg/kg/iny. (dosis total)	Plan administración en días	Muerte por el fármaco	% de BWCT-C en el nadiren días (750 mg)	log ₁₀ muerte celular	SLT en el día 160	Comentarios
hu38SB19 IV	Palmo Ara-C SC					
40,0 (160,0)	-	0/6	-2,1 (19)	0,5	0/6	HDT - Inactivo
-	96,3 (385,2)	6/6	-26,6 (31)	-	-	Tóxico
-	58,0 (232,0)	0/6	-6,1 (31)	5,4	3/6	HNTD – muy activo
-	36,0 (144,0)	0/6	-4,6 (30)	4,3	0/6	Muy activo
-	22,3 (89,2)	0/6	-0,5 (32)	2,0	0/6	Activo
40,0 (160,0)	96,3 (385,2)	5/6	-21,6 (34)	-	-	Tóxico
40,0 (160,0)	58,0 (232,0)	0/6	-6,5 (30)		5/6	HNTD – muy activo
40,0 (160,0)	36,0 (144,0)	0/6	-3,2 (31)	8,1	3/6	Muy activo
40,0 (160,0)	22,3 (89,2)	0/6	-1,7 (19)	2,7	0/6	Activo

Tiempo necesario para duplicar el tumor = 3,4 días. Tamaño mediano del tumor al inicio de la terapia = 124-136 mg. Tiempo necesario para que el tumor de control mediano alcance 750 mg = 26,9 días. BWC = cambio en el peso corporal, T-C = retraso del crecimiento tumoral, HDT = mayor dosis ensayada, HNTD = mayor dosis no tóxica, TFS = supervivientes sin tumor, IV = vía intravenosa, SC = vía subcutánea. Formulaciones: hu38SB19 = disolución salina tampón de fosfato sin Ca²⁺ y Mg²⁺, pH 7,4, Palmo Ara-C = 3% de etanol, 1% de polisorbato 80, 96% de agua.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente la CD38 y al menos citarabina, 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 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: 68 y 70, 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: 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 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.

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 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: 68 y 70, 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: 28, 29 y 30.

25

pctib2009055391-seq1
SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI-AVENTIS
<120> ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND CYTARABINE
<130> FR2008-113
<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

pctib2009055391-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

27

pctib2009055391-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

28

pctib2009055391-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

pctib2009055391-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

pctib2009055391-seq1

20	25	30	
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	
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	48
1 5 10 15	
cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat	
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr	96

32

pctib2009055391-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			
	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 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			
	65	70	75
cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat			288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr 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 15	

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	

pctib2009055391-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	

pctib2009055391-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

35

pctib2009055391-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	80
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
 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
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 96

36

pctib2009055391-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	80
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		

37

pctib2009055391-seq1

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)

pctib2009055391-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 tgg 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

pctib2009055391-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

100

pctib2009055391-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
Página 16

pctib2009055391-seq1

35 40 45

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

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

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

<400>																	
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	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

pctib2009055391-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
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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
100 105	

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

pctib2009055391-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 ggc 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

pctib2009055391-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

pctib2009055391-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

47

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 gcc 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 gcc 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

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

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=
Página 25

50

pctib2009055391-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

51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/055391

A. 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.
 - *Z* 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 06/04/2010
--	--

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/IB2009/055391

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

33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/055391

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		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:		(51) Int Cl: A61K 039/000 (71) Solicitante(s) SANOFI (72) Inventor(es) PASCALE LEJEUNE PATRICIA VRIGNAUD (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 08291118.1	(32) Fecha 28/11/2008	(33) País EP
(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/IB2009/055391		(87) Publicación internacional Fecha: 03/06/2010 N° publicación: WO 2010/061359 A1	
(54) Título: COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE LA CD38 Y LA CITARABINA			

Reivindicación(es):

- 1.- Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente la CD38 y al menos citarabina, 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 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: 68 y 70, 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: 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 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.
- 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 secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en el que dicha cadena ligera

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

55



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049341

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 06:50:03

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	431629063	23/05/2011	53.714.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065641-00000-0000

Fecha: 2011-05-27 11:04:11 Dep. 2020 DIR. NIEVASCR
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

COLO: 00751-841-004-3

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) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 06:50:17



No. 11-065641- -00000-0000

Fecha: 2011-05-27 11:04:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODE

- ☐ 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 ☐

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 065641
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/055391
	Fecha inicio fase nacional	28/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Nº 15052

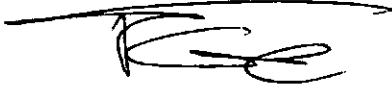
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.
2. 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.
3. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

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.

Continúa en la página siguiente...

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 SET. 2011
adpa11