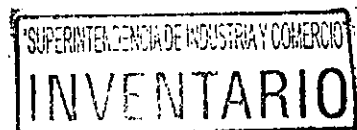


B.T.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-65644

54. TÍTULO

COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS

QUE RECONOCEN ESPECIFICAMENTE CD38 Y MELFALAN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LIZ 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. 11-065644- -00000-0000

Fecha: 2011-05-27 11:06:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

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

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.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/IB2009/055389Fecha: 27 de noviembre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/061357 A1Fecha: 03 de junio de 2010

6

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

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

08291116.5

9

Comprobante de pago No.: 11-49342**Fecha:** 24 de mayo de 2011

Recibido en
2011-09-25
Jzh

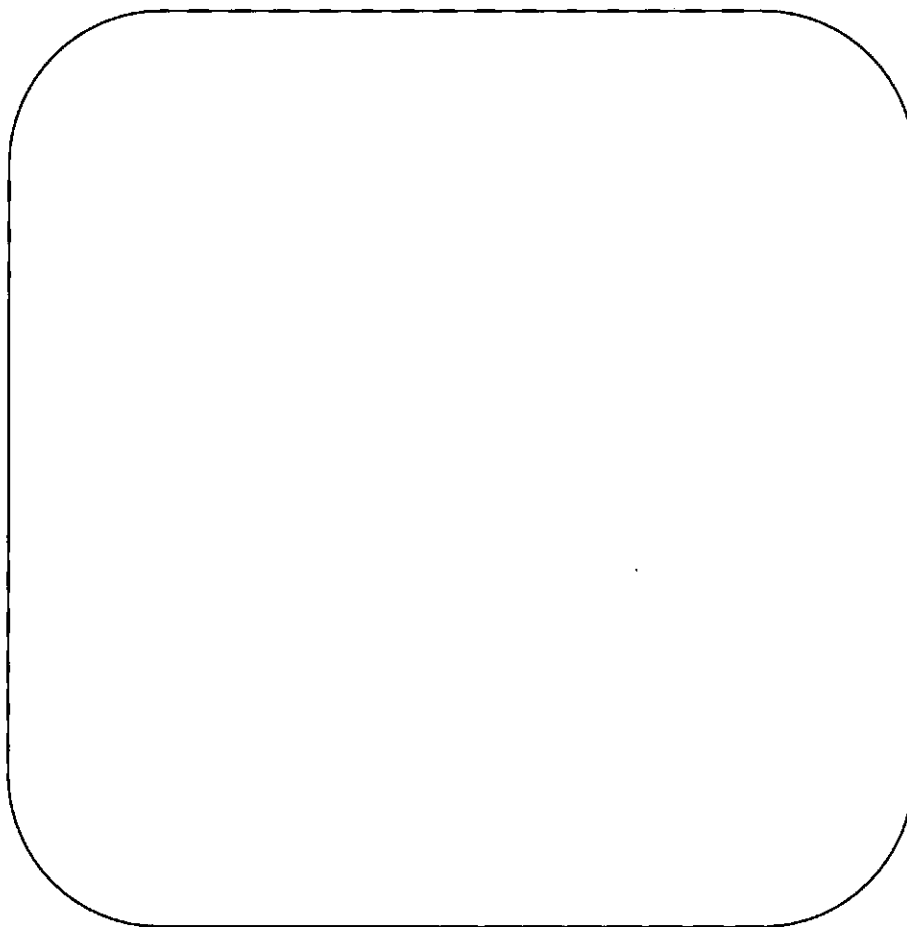
2

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 2010/061357 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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/061357 A1

Descripción:

Páginas en español 14

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. FR2008/111

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. FR2008/111, and entitled

ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY
CD38 AND MELPHALAN

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.: 08291116.5

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

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

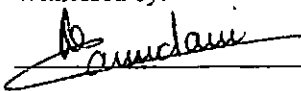
I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title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

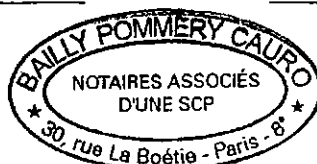
I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

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

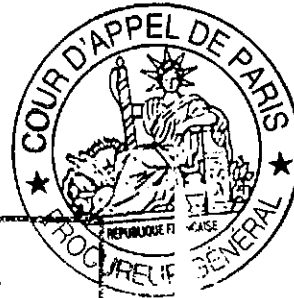
Signature: 
Inventor's Name: LEJEUNE Pascale
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:


RANDANI Lisette




SAGOT Veronique



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte par lequel

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

16 MAR. 2011

6. le

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

8. sous n° 19373

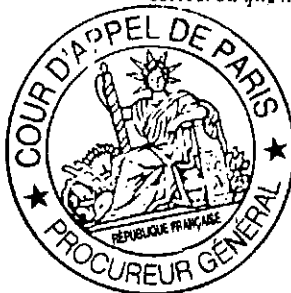
9. Sceau :

10. Signature :

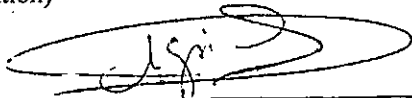
Joan MARTIN

Avocat général

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



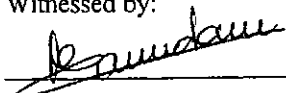
Signed at Vitry-sur-Seine on this 9th day of November 2009.
(City, State and Nation)

Signature: 

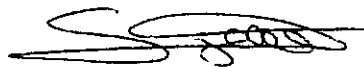
Inventor's Name: VRIGNAUD Patricia

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

Witnessed by:

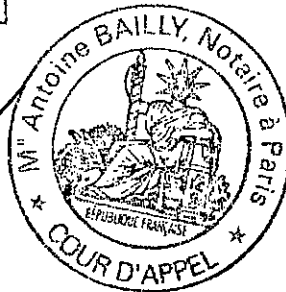
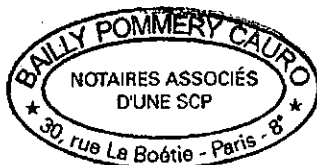


RAMDANI Lisette



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.138/2011

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

Sanofi- aventis Ref. No. FR2008/111

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. **FR2008/111** y titulada

COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y MELFALAN

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: 08291116.5

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.

Helena Uribe de Lemoine



7

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.138/2011

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 2008

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

HdsL



8

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.138/2011

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.

Helena



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: **19373**
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 siguiente COPIA:

"ACTA No. 25 de 1.972.- Diligencia de posesión de la Sra. HELENA URIBE DE LEMOINE, como intérprete 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 exhiben las copias que desee.- (fdo.:) El Presidente, JOSE SANTIAGO MAITILLA, 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
CECILIA P. DE HOYOS

Secretaria

NOTARIO VEINTIOCHO DE LOS RIOS
DE BOGOTÁ, D.C. Hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con el documento original, cuya original ha sido (Art. 74 Dec. 958/70)

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)

(10) International Publication Number
WO 2010/061357 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/IB2009/055389

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08291116.5 28 November 2008 (28.11.2008) EP

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

(72) Inventors; and

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

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND
MELPHALAN

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

WO 2010/061357 A1

Combinaciones antitumorales que contienen anticuerpos que reconocen específicamente CD38 y melfalan

La presente invención se refiere a combinaciones de anticuerpos monoclonales que se dirigen
5 contra CD38 y melfalan que son terapéuticamente útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

La CD38 es una glucoproteína transmembranal de tipo II de 45 kD con un dominio extracelular C-terminal largo y un dominio citoplásmico N-terminal corto. La proteína CD38 es una
10 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,
15 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
20 la presencia de células del estroma o de citocinas derivadas del estroma. Melfalan es un agente alquilante usado en quimioterapia. No obstante, todavía existe la necesidad de 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
25 anticuerpos anti-CD38 humanizados puede mejorarse considerablemente cuando se administran en combinación con al menos una sustancia que es terapéuticamente útil en tratamientos anticancerosos y que tiene un mecanismo idéntico o diferente al de uno de los anticuerpos anti-CD38 humanizados y que está limitada en la presente invención a melfalan.

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
35 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".

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

10

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

15

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

20

25

El anticuerpo 38SB19 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 54 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 42, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR 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.

30

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

35

ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24.

5 El anticuerpo 38SB31 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 58 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 46, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR 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.

15 El anticuerpo 38SB39 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 60 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 48, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR 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.

20 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 WO2008/047242).

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

las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de las correspondientes regiones del anticuerpo humano y las CDR obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de un mamífero distinto de un ser humano.

5 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
10 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
15 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).

20 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
25 células del estroma o de citocinas derivadas del estroma.

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.

30 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 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
35 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 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 secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 4, 5 y 6. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB18 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial 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 complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 10, 11 y 12. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB19 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB30 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 19, 20 y 21, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB31 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB39 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 31, 32 y 33, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.

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

17

anticuerpo humanizado 38SB19 que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66. En otro modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB31 que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72.

- 5 En otro modo de realización esta invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62, 64, 68 y 70. En un modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB19 que comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64. En otro modo
- 10 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 se ha demostrado que son particularmente ventajosas como
- 15 agente antitumoral. 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
- 20 por vía intravenosa.

- Melfalan (nombre en el mercado, AlkeranTM), es un fármaco de quimioterapia que pertenece a la clase de los agentes alquilantes del tipo mostaza nitrogenada. También conocido como mostaza de L-fenilalanina, o L-PAM, el melfalan es un derivado fenilalanínico de mecloretamina
- 25 y es un agente alquilante bifuncional. La formación de intermedios de carbonio a partir de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetilo permite la alquilación a través de la unión covalente con el nitrógeno 7 de la guanina en el ADN, reticulando dos cadenas de ADN y evitando así la replicación celular. El melfalan se usa principalmente para tratar mieloma múltiple y cáncer de ovario y ocasionalmente melanoma maligno. Habitualmente se administra por vía oral o
- 30 intravenosa.

- Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 en combinación con al menos melfalan. Como la actividad de los productos depende de las dosis usadas, es posible por lo tanto usar dosis menores y aumentar la actividad
- 35 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 a su dosis máxima tolerada o a 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 destrucción celular, que se determina de acuerdo con la siguiente fórmula:

5
$$\log_{10} \text{destrucción celular} = T-C \text{ (días)} / 3,32 \times T_d$$

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

15

La combinación manifestará sinergia terapéutica cuando el $\log_{10}$ de la destrucción celular es mayor que el valor del $\log_{10}$ de la destrucción celular con el mejor constituyente cuando se administra en solitario y se usa a su dosis máxima tolerada o a su dosis más alta ensayada.

20 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
25 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
30 se ha alcanzado la recuperación de peso total. Los grupos se pesan entonces una o dos veces por semana hasta el final del ensayo.

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
35 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 destrucción.

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

Los resultados obtenidos con las combinaciones de hu38SB19 y melfalan 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.

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.

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.

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

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

En las combinaciones según la invención, la aplicación de los constituyentes que puede ser simultánea, por separado o espaciada durante un período de tiempo, es especialmente

ventajoso que la cantidad de anticuerpo anti-CD38 humanizado represente del 10 al 90% en peso de la combinación, siendo posible que este contenido varíe según la naturaleza de la sustancia asociada, la eficacia buscada y la naturaleza del cáncer que debe tratarse.

- 5 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 trazado linfático, incluidos
- 10 mieloma múltiple, leucemia, leucemia linfocítica (o linfática) aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda y crónica, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma no-Hodgking (por ejemplo, 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
- 15 sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma, neuroblastoma, glioma, y schwannomas; y otros tumores, incluidos melanoma, teratocarcinoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma y seminoma, y otros cánceres todavía por ser determinados en los que se expresa el CD38. Son principalmente útiles para tratar la leucemia, linfoma y cánceres resistentes a los agentes anticánceres normalmente usados como los anticuerpos anti-CD38
- 20 de la invención tienen un único mecanismo de acción.

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

25 EJEMPLO:

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

- 30 El primer modelo tumoral seleccionado fue una línea celular de mieloma múltiple humano, RPMI-8226, implantado en ratones SCID.

El Hu38SB19 se formuló en solución salina de tampón fosfato sin Ca^{2+} y Mg^{2+} , pH 7,4. El Hu38SB19 se administró por vía intravenosa en días 16, 19, 22 y 25 después de la

35 implantación del tumor.

El melfalan se formuló en 5% de etanol, 5% de polisorbato 80, 90% de cloruro de sodio al 0,9% en agua. El melfalan se administró por vía intravenosa simultáneamente con hu38SB19 los días 16, 19, 22, 25 después de la implantación del tumor (excepto para la dosis más alta de la

combinación para la cual el tratamiento se detuvo el día 19 que fue cuando se alcanzó la toxicidad).

Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 1.

5

Tiempo necesario para duplicar el tumor = 3,2 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 destrucción por el fármaco.

La eficacia antitumoral se determinó calculando el $\log_{10}$ de destrucción celular = $(T-C) / [3,32 \times (\text{tiempo de duplicación del tumor en días})]$

(T significa el tiempo medio de los ratones tratados para alcanzar 1000 mg y C es el tiempo medio (25,3 días) de los ratones de referencia para alcanzar el mismo tamaño; los supervivientes sin tumor se excluyeron de estos cálculos y se tabulan separadamente). No se declaró actividad antitumoral para log de destrucción celular $< 0,7$, y el tratamiento se declaró muy activo para log de destrucción celular $\geq 2,8$

Supervivientes sin tumor (TFS): corresponde a la regresión completa por debajo del límite de palpación (63 mg) durante la duración completa del estudio (> 100 días después del último tratamiento).

Sinergia terapéutica: una combinación tiene sinergia terapéutica si es más activa que el mejor agente del estudio solo (en al menos 1 log destrucción celular).

La toxicidad para melfalan en solitario se observó a una dosis de 16,1 mg/kg/inyección, produciéndose 3 destrucciones relacionadas con el fármaco en 5 ratones, es decir, más del 10% del valor umbral. La más elevada dosis no tóxica (HNTD, en inglés) para melfalan fue de 10 mg/kg/inyección (dosis total inyectada = 40 mg/kg). Se encontró que la dosis de 10 mg/kg/iny era activa, con un log de destrucción celular de 1,9.

En relación con hu38SB19, el producto fue bien tolerado a una dosis de 40 mg/kg/iny. No se observó toxicidad, lo que se puede explicar por la falta de reactividad cruzada del anticuerpo con CD38 murino. El log de destrucción celular era de 0,5, que indicaba que el hu38DB19 no era activo en estas condiciones.

La combinación de melfalan a 16,1 mg/kg/iny y hu38SB19 a 40 mg/kg/iny fue tóxica, produciéndose 5 destrucciones de 5 relacionadas con el fármaco, es decir, un resultado muy similar al observado con melfalan en solitario a la misma dosis. La dosis de 10 mg/kg/iny de melfalan con 40 mg/kg/iny de hu38SB19 se consideró que era la HNTD. A esta dosis, el

logaritmo de destrucción celular fue 2,2, indicando que la combinación era tan activa como el agente mejor, es decir, melfalan.

Se llevó a cabo otro experimento con LP1, un modelo de mieloma múltiple humano sensible a melfalan en comparación con RPMI-8226. El modelo se implantó en ratones SCID.

Hu38SB19 se formuló en glucosa al 5 % en agua. El Hu38SB19 se administró por vía intravenosa los días 12, 15, 18 y 21 después de la implantación del tumor.

El melfalan se formuló en 5% de etanol, 5% de polisorbato 80, 90% de cloruro de sodio al 0,9% en agua. El melfalan se administró por vía intravenosa simultáneamente con hu38SB19 los días 12, 15, 18 y 21 después de la implantación del tumor.

Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 2.

Tiempo necesario para duplicar el tumor = 1,5 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 destrucción por el fármaco.

La eficacia antitumoral se determinó calculando el $\log_{10}$ de destrucción celular = $(T-C) / [3,32 \times (\text{tiempo de duplicación del tumor en días})]$ (T significa el tiempo medio de los ratones tratados para alcanzar 1000 mg y C es el tiempo medio (16,8 días) de los ratones de referencia para alcanzar el mismo tamaño; los supervivientes sin tumor se excluyeron de estos cálculos y se tabulan separadamente). No se declaró actividad antitumoral para log de destrucción celular $< 0,7$, y el tratamiento se declaró muy activo para log de destrucción celular $\geq 2,8$

Sinergia terapéutica: una combinación tiene sinergia terapéutica si es más activa que el mejor agente del estudio en solitario (en al menos 1 log destrucción celular).

Se observó toxicidad para melfalan en solitario a una dosis de 16,1 mg/kg/inyección, produciéndose una pérdida de peso corporal de 33,6 % en el punto más bajo el día 22, es decir, por encima del 20 % del valor umbral y 4/5 muertes relacionadas con el fármaco. La HNTD para melfalan fue 10 mg/kg/inj (dosis total inyectada = 40 mg/kg). Se encontró que la dosis de 10 mg/kg/inj era muy activa, con un log de destrucción celular de 9,3.

En relación con hu38SB19, el producto fue bien tolerado a una dosis de 40 mg/kg/inj. No se observó toxicidad, lo que se puede explicar por la falta de reactividad cruzada del anticuerpo

con CD38 murino. El log de destrucción celular era de 0,2, que indicaba que el hu38DB19 no era activo en estas condiciones.

La combinación de melfalan a 16,1 mg/kg/inj y hu38SB19 a 40 mg/kg/inj fue tóxica, produciéndose un 34,2% de pérdida de peso corporal en el punto más bajo el día 22 y 5/5 muertes relacionadas con el fármaco, es decir, un resultado muy similar al observado con melfalan en solitario a la misma dosis. La dosis de 10 mg/kg/inj de melfalan con 40 mg/kg/inj de hu38SB19 se consideró que era la dosis no tóxica más alta. Es digno de mención que esta dosis mostró una alta eficacia antitumoral de 18,9 log de destrucción celular (y 1/5 TFS el día 148) y demostró sinergismo terapéutico en comparación con la HNTD de melfalan en solitario (9,3 log de destrucción celular). Se mantuvo sinergismo terapéutico con niveles más bajos de dosificación de la combinación en comparación con dosis equitóxicas de melfalan en solitario.

Tabla I: Combinación de hu38SB19 y melfalan contra mieloma múltiple humano avanzado RPMI-8226 implantado en ratones SCID.

agente, ruta y dosis en mg/kg/iny (dosis total)		Plan administración en días	destrucción el medicamento	% de BWC el punto más en bajo (día)	T-C en mg)	log ₁₀ de destrucción celular	Comentarios
hu38SB19 IV 40,0 (160,0)	melfalan IV						
	-	16,19,22,25	0/5	+5,3 (26)	5,2	0,5	HDT - Inactivo
	16,1 (32,2)	16,19	3/5	-33,4 (26)	-	-	Tóxico
	10,0 (40,0)	16,19,22,25	0/5	-12,2 (26)	20,0	1,9	HNTD, activo
	6,2 (24,8)		0/5	-3,5 (32)	9,5	0,9	Activo
-	3,8 (15,2)		0/5	-1,2 (17)	8,5	0,8	Moderadamente activo
40,0 (80,0)	16,1 (32,2)	16,19	5/5	-30,6 (22)	-	-	Tóxico
40,0 (160,0)	10,0 (40,0)	16,19,22,25	0/5	-10,0 (26)	23,6	2,2	HNTD, activo
40,0 (160,0)	6,2 (24,8)		0/5	-4,0 (28)	13,6	1,3	Activo
40,0 (160,0)	3,8 (15,2)		0/5	-1,9 (17)	7,5	0,7	Marginalmente activo

Tiempo necesario para duplicar el tumor = 3,2 días. Tamaño mediano del tumor al inicio de la terapia = 131-148 mg. Tiempo para que el tumor mediano alcance los 1000 mg = 25,3 días. Formulación: hu38SB19 = solución salina tamponada con fosfato sin Ca²⁺ ni Mg²⁺, pH 7,4; melfalan = 5% de etanol, 5% de polisorbato 80, 90% de cloruro de sodio al 0,9 % en agua. BWC = cambio de peso corporal, T-C = retraso en el crecimiento del tumor, HNTD = dosis no tóxica más alta, HDT = dosis más alta ensayada, IV = intravenosa.

Tabla II: Combinación de hu38SB19 y melfalan contra mieloma múltiple humano avanzado LP1 implantado en ratones hembras SCID.

agente, ruta	Plan administración en días	de% de BWC en el punto más en bajo (día)	T-C	log ₁₀ de destrucción celular en bruto	Comentarios
Dosis en mg/kg/inyecc (dosis total)					
hu38SB19 IV	melfalan IV				
40,0 (160,0)	-	+15,9 (22)	1,1	0,2	HDT - Inactivo
-	16,1 (48,3) ^a	-33,6 (22)	NTBA	NTBA	Tóxica 4/5 destrucciones
-	10,0 (40,0)	-14,6 (24)	46,5	9,3	HNTD, altamente activa
-	6,2 (24,8)	-3,0 (24)	17,4	3,5	Muy activo
-	3,8 (15,2)	+7,0 (22)	4,1	0,8	Moderadamente activo
40,0 (120,0) ^a	16,1 (48,3) ^a	-34,2 (22)	NTBA	NTBA	Tóxica 5/5 destrucciones
40,0 (160,0)	10,0 (40,0)	-11,2 (23)	94,1	18,9	HNTD, altamente activa 1/5 TFS
40,0 (160,0)	6,2 (24,8)	-5,1 (25)	48,3	9,7	Muy activo
40,0 (160,0)	3,8 (15,2)	-0,8 (14)	22,0	4,4	Muy activo

Tiempo necesario para duplicar el tumor = 1,5 días. Tamaño mediano del tumor al inicio de la terapia = 111-127 mg. Tiempo para que el tumor mediano alcance los 1000 mg = 16,8 días. Formulación: hu38SB19= glucosa al 5% en agua, melfalan: 5% de etanol, 5% de polisorbato 80, 90% de cloruro de sodio al 0,9% en agua. BWC = cambio de peso corporal, T-C= retraso del crecimiento del tumor, HNTD = dosis no tóxica más alta, HDT = dosis más alta ensayada, TFS = supervivientes libres de tumor, NTBA = Animales no portadores de tumor, IV= intravenosa.^a Los tratamientos se pararon el día 18 cuando se alcanzó la toxicidad.

25

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos melfalan, en la que dicho anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, por citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y por citotoxicidad dependiente del 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.

pctib2009055389-seq1
SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI-AVENTIS
<120> ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND MELPHALAN
<130> FR2008-111
<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

pctib2009055389-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

pctib2009055389-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

pctib2009055389-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

pctib2009055389-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

pctib2009055389-seq1

20	25	30	
ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc 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 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 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp	65	70	75
cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat 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 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 1 5 10 15	48
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

pctib2009055389-seql
25 30

20	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 80	
	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 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	

37

pctib2009055389-seql

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	

pctib2009055389-seql

	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)

	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		
	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	

pctib2009055389-seq1

20	25	30	
gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 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 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 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser	65	70	75
gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac 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 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	48
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

pctib2009055389-seq1

20	25	30	
gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 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 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 Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser	65	70	75
gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 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 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)

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 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 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr				

pctib2009055389-seq1

20	25	30	
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 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 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 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe	65	70	75
ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 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 Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val	100	105	110
tct gca 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)

pctib2009055389-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

43

pctib2009055389-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 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

[illegible]

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

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

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

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

<400> 58

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

35 40 45

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

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

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

<400> 59

aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg	48
Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly 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

Página 18

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

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

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

[illegible]

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

pctib2009055389-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

pctib2009055389-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

50

pctib2009055389-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 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly 1 5 10 15	48
gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala 20 25 30	96
gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile 35 40 45	144
tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gac cgg ttc acc ggc Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly 50 55 60	192
tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser 65 70 75 80	240
gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr 85 90 95	288
acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt	324

51

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

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

<400> 68

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 69

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

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

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

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

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

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

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

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

53

pctib2009055389-seq1
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctg acc gtg tcc tcc
Leu Thr Val Ser Ser
115

351

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

<400> 72

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

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

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

<400> 73
ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt tttggc

36

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

<400> 74
ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca

32

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

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(32)
<223> mixed bases are defined as follows: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=
Página 25

54

pctib2009055389-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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/055389

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.
X	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.
- "&" 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

56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2009/055389

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

57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/055389

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

(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 039/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 08291116.5	(32) Fecha 28/11/2008	(33) País EP
		(72) Inventor(es) PASCALE LEJEUNE PATRICIA VRIGNAUD	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 28/06/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 03/06/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 27/11/2009		N° publicación: WO 2010/061357 A1
	No. de solicitud PCT/IB2009/055389		
(54) Título: COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y MELFALAN			

Reivindicación(es):

1. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos melfalan, en la que dicho anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, por citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y por citotoxicidad dependiente del 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 secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

59



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049342

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065644- -00000-0000

Fecha: 2011-05-27 11:06:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Hra. 11 PATENTE/II Lvs: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

COLO: 00751-841-001-9

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. 11-065644- -00000-0000

Fecha: 2011-05-27 11:06:04 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Ha. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO I

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 065644
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/055389
	Fecha inicio fase nacional	28/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15053

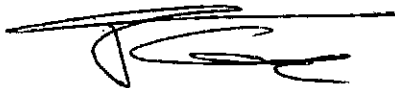
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

23 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11