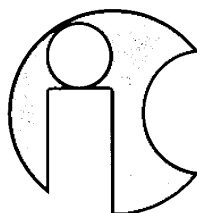




No. 13-137654- -00000-0000

Fecha: 2013-06-06 16:49:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN

ESPECIFICAMENTE CD38 Y BORTEZOMIB

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

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

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-137654- -00000-0000

Fecha: 2013-06-06 16:49:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/072228	Fecha 2011/12/08
Publicación Internacional No.		WO 2012/076663 A1	Fecha 2012/06/14
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y BORTEZOMIB			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 039/395, A61K 045/006, A61P 035/000, C07K 016/028			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
SANOFI			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		54 rue La Boétie, 75008 Paris, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Paris	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Francia	Francia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. DECKERT		Jutta	Estadounidense
2. LEJEUNE		Pascale	Francés
3. MAYO		Michele F.	Estadounidense
4. PARK		Peter U.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	Massachusetts	Waltham	830 Winter Street, Waltham, Massachusetts 02451, Estados Unidos de América
2. Francia		Paris	c/o Sanofi, Patent Department, 174 Avenue de France, F-75013, Paris, Francia
3. Estados Unidos de América	Massachusetts	Waltham	830 Winter Street, Waltham, Massachusetts 02451, Estados Unidos de América
4. Estados Unidos de América	Massachusetts	Waltham	830 Winter Street, Waltham, Massachusetts 02451, Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia		IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com	
CIUDAD BOGOTA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
PAÍS COLOMBIA					
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN EUROPA		CÓDIGO PAÍS EP		(31) NÚMERO 10306395.4	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/12/10
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.					
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.					
13	REDUCCIÓN DE TASAS				
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.					
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐					
Universidades públicas o privadas ☐					
Entidades sin ánimo de lucro ☐					
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos					
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO				
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.					
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		No. 13-0053751 No. 13-0054552		Fecha: 2013/06/04 Fecha: 2013/06/06
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL				
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>					
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ			Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>7242355-5055</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquén			Tarjeta Profesional 23.555		

JGGWJGG\SDC\ID-AF243731\WPCL0751

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 15 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 16 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales a 10 por \$180.000.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 June 2012 (14.06.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/076663 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2011/072228
- (22) International Filing Date:
8 December 2011 (08.12.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
10306395.4 10 December 2010 (10.12.2010) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): **SANOFI**
[FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DECKERT, Jutta**
[US/US]; 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts
02451 (US). **LEJEUNE, Pascale** [FR/FR]; c/o Sanofi,
Patent Department, 174 Avenue de France, F-75013 Paris
(FR). **MAYO, Michele F** [US/US]; 830 Winter Street,
Waltham, Massachusetts 02451 (US). **PARK, Peter U**
[US/US]; 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts
02451 (US).
- (74) Agent: **BOUVET, Philippe**; c/o Sanofi, Patent Depart-
ment, 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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, 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, RS, 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))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

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

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



WO 2012/076663 A1

**Combinaciones antitumorales que contienen anticuerpos que reconocen
específicamente CD38 y bortezomib.**

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

CD38 es una glucoproteína transmembranal tipo II de 45kD con un largo dominio
extracelular C-terminal y un corto dominio citoplásmico N-terminal. La proteína CD38 es una
10 ectoenzima bifuncional que puede catalizar la transformación de NAD⁺ en ADP-ribosa cíclica
(cADPR) y también hidrolizar la cADPR hasta ADP-ribosa. CD38 está regulada al alza y se
ha implicado en muchos tumores malignos hematopoyéticos.

Los anticuerpos monoclonales 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, y 38SB39, que
15 reconocen específicamente CD38, se describen en la solicitud PCT WO2008/047242,
incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad. Dichos anticuerpos anti-
CD38 son capaces de matar las células CD38⁺ mediante tres mecanismos citotóxicos
diferentes, inducción de la apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependiente de
anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). Además, estos
20 anticuerpos son capaces de inducir directamente la apoptosis de las células CD38⁺ incluso
sin la presencia de células del estroma o de citocinas derivadas del estroma.

El término "anticuerpo" se usa en la presente memoria en el sentido más amplio y cubre
específicamente los anticuerpos monoclonales (incluyendo los anticuerpos monoclonales en
25 toda su longitud) de cualquier isotipo tales como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, anticuerpos
policlonales, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos quiméricos y fragmentos de
anticuerpos. Un anticuerpo IgG típico está comprendido por dos cadenas pesadas idénticas
y dos cadenas ligeras idénticas que están unidas por enlaces disulfuro. Cada cadena
pesada y cada cadena ligera contiene una región constante y una región variable. Cada
30 región variable contiene tres segmentos denominados "regiones determinantes de la
complementariedad" ("CDR") o "regiones hipervariables", que son principalmente
responsables de la unión a un epítipo de un antígeno. Se denominan habitualmente CDR1,
CDR2 y CDR3, numeradas secuencialmente a partir del N terminal. Las porciones más

altamente conservadas de las regiones variables fuera de las CDR se denominan “regiones marco”.

Tal y 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, incluida 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, incluida la cadena ligera de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab’, o F(ab’)₂.

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

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

El anticuerpo 38SB19 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 54 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 42, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 13, 14 (ó 81) y 15, y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.

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

SEQ ID NOS: 19, 20 y 21, y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 22, 23 y 24.

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

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

Las líneas celulares de hibridoma que producen los anticuerpos anti-CD38 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 murinos han sido depositadas en la American Type Culture Collection (10801 University Bld, Manassas, VA, 20110-2209, Estados Unidos), el 21 de junio de 2006, con los números de depósito PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 y PTA-7671, respectivamente (como se describe en WO2008/047242 incorporado en la presente memoria por referencia en su totalidad).

La expresión "anticuerpo humanizado", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un anticuerpo quimérico que contiene una secuencia mínima obtenida 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, a la vez que mantiene 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 usando varias tecnologías tales como la modificación en superficie y el injerto de CDR. Tal y como se usa en la presente memoria, la tecnología de modificación de superficie usa 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 huésped diana. La tecnología de injerto de CDR implica sustituir las regiones determinantes de la complementariedad, por ejemplo, de un anticuerpo de ratón en un dominio marco humano, por ejemplo, véase WO 92/22653 incorporado en la presente memoria por referencia en su totalidad. Los anticuerpos quiméricos humanizados pueden tener regiones constantes y regiones variables distintas de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de las correspondientes regiones del anticuerpo humano y las CDR obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de un mamífero distinto de un ser humano.

Las estrategias y métodos para la modificación en superficie de los anticuerpos, y otros métodos para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos en un huésped diferente, están descritos en la patente de EEUU 5.639.641, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad. Los anticuerpos se pueden humanizar usando varias técnicas diferentes incluido el injerto de CDR (EP 0 239 400; WO 91/09967; Pat. U.S. No. 5.530.101 y 5.585.089), enchapado o modificación en superficie (EP 0 592 106; 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 incorporado en la presente memoria por referencia en su totalidad), reemplazo de cadenas (Pat. U.S. No. 5.565.332 incorporado en la presente memoria por referencia en su totalidad), e identificación de residuos flexibles (PCT/US2008/074381 incorporado en la presente memoria por referencia en su totalidad). Los anticuerpos humanos se pueden obtener por una variedad de métodos conocidos en la técnica incluyendo los métodos de exposición en fagos. Véanse también las Pat. U.S. No. 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 por referencia en su totalidad).

Los anticuerpos anti-CD38 de la combinación farmacéutica de la presente invención son anticuerpos humanizados que reconocen CD38 y matan las células CD38⁺ por apoptosis, ADCC y CDC. En una realización adicional, los anticuerpos humanizados de la invención son capaces de matar dichas células CD38⁺ por apoptosis incluso en ausencia de células del estroma o de citocinas obtenidas del estroma.

Una realización 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.

- 5 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 una realización, esta invención proporciona anticuerpos humanizados o sus fragmentos que se unen al epítipo que comprenden una o más CDR que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en 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, 36 y 81. En una realización, 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 secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 1, 2 y 3, y en la que dicha
- 15 cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 4, 5 y 6. En otra realización, 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
- 20 secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por 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 SEQ ID NOS: 10, 11 y 12. En otra realización, se proporciona una versión humanizada de 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
- 25 complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 13, 14 (ó 81) 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 SEQ ID NOS: 16, 17 y 18. En otra realización, se
- 30 proporciona una versión humanizada de 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 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 SEQ ID NOS: 22, 23 y 24. En otra realización, se proporciona una versión humanizada de 38SB31 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen

5 las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 28, 29 y 30. En otra realización, se proporciona una versión humanizada de 38SB39 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha
10 cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 31, 32 y 33, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.

15 En una realización, esta invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 66 y 72. En una realización, se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB19 que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos
20 representada por la SEQ ID NO: 66. En otra realización se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB31 que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72.

En otra realización, esta invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de
25 los mismos que comprenden una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62, 64, 68 y 70. En una realización, se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB19 que comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos elegida del grupo de SEQ ID NOS: 62 y 64. En otra realización, se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB31 que comprende una V_L que tiene una secuencia de
30 aminoácidos elegida del grupo de SEQ ID NOS: 68 y 70.

Cada una de las versiones humanizadas de los anticuerpos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 ha demostrado que es particularmente ventajosa como un agente anticanceroso. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas

beneficiosas del mismo se describen en WO 2008/047242, que se incorpora por referencia en la presente memoria en su totalidad. Generalmente, las dosis usadas para tratar seres humanos, que dependen de factores distintivos del sujeto que se va a tratar, son entre 1 y 150 mg/kg, 10 y 100 mg/kg ó 50 y 100 mg/kg administrados oralmente o entre 1 y 150 mg/kg, 10 y 100 mg/kg ó 50 y 100 mg/kg administrados intravenosamente.

Bortezomib es un dipéptido de ácido borónico (ácido [(1*R*)-3-metil-1-({(2*S*)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]propanoil}amino)butil]borónico; nombre comercial: VelcadeTM), con actividad antitumoral (Richardson et al., *N. Engl. J. Med.*, **352**: 2487-2498, 2005).

Bortezomib es un inhibidor altamente específico, reversible del proteasoma 26 S. En células normales, el proteasoma regula la expresión y función de proteínas por degradación de proteínas ubiquitiniladas; además, está implicado en la eliminación de proteínas mal plegadas. El mecanismo de acción del bortezomib implica la estabilización de NF-κB, p21, p27, p53, Bid, y Bax, inhibición de la activación de caveolina-1 y activación de JNK así como la respuesta al estrés del retículo endoplásmico (Boccadoro et al. *Cancer Cell Int.*, **5**(1): 18, 2005). Aunque probablemente estén implicados múltiples mecanismos, la inhibición del proteasoma puede permitir así la activación de la muerte celular programada en células neoplásicas dependiente de la supresión de rutas pro-apoptóticas. Específicamente, el agente inhibe el factor nuclear (NF)-kappaB, interfiriendo de esta manera con la supervivencia celular, crecimiento tumoral y angiogénesis mediadas por NF-kappaB. Bortezomib se usa así para tratar mieloma múltiple y linfoma de las células del manto. Bortezomib se administra habitualmente por vía intravenosa.

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

Además, como la actividad de los productos depende de la dosis usada, es por ello posible usar menor dosis e incrementar la actividad mientras decrece el fenómeno de la toxicidad. La eficacia mejorada de una combinación según la invención puede demostrarse mediante la 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.

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

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

- 10 en la que T-C representa el retraso en el crecimiento tumoral, que es el tiempo mediano en días para que los tumores del grupo tratado (T) y los tumores del grupo control (C) alcancen un valor predeterminado (1 g por ejemplo), y T_d representa el tiempo en días necesario para que se duplique el volumen del tumor en los animales 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 muerte celular es mayor o igual que 0,7. Un producto se considera que es muy activo si el $\log_{10}$ de muerte celular es mayor o igual que 2,8.

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

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

- 25 Los animales sometidos al experimento, generalmente ratones, son injertados subcutáneamente unilateralmente o bilateralmente con células o fragmentos tumorales en el día 0. Los animales que llevan tumores se basan de forma aleatoria en el tamaño de su tumor antes de ser sometidos a varios tratamientos y controles. La quimioterapia comienza cuando los tumores han alcanzado un tamaño predeterminado después de injertar, dependiendo del tipo de tumor y los animales se observan todos los días. Los diferentes grupos de animales se pesan diariamente durante el tratamiento hasta que se alcanza la máxima pérdida de peso y, posteriormente, ha tenido lugar la completa recuperación del peso. Los grupos se pesan una o dos veces por semana hasta el final de la prueba.

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 750 mg o hasta que el animal muere (si esto ocurre antes de que el tumor alcance 750 mg). Se realiza la necropsia de los animales inmediatamente después de su eutanasia o su muerte.

5

La actividad antitumoral se determina según los diferentes parámetros registrados.

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

10

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

15

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

20

El periodo de tiempo entre al menos una administración de anticuerpo que reconoce específicamente CD38, y al menos una administración de bortezomib es aproximadamente 1 mes o menos o aproximadamente 2 semanas o menos, o aproximadamente 1 día o menos.

25

Como resultado, para los propósitos 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 a lo largo de un período de tiempo.

30

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

Las composiciones para administración parenteral consisten generalmente en disoluciones o suspensiones estériles, farmacéuticamente aceptables, que pueden prepararse opcionalmente según se requiera en el momento de su uso. Para la preparación de

disoluciones o suspensiones no acuosas, pueden usarse 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 pueden ser preferiblemente suspensiones o disoluciones acuosas.

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

Las combinaciones según la invención son especialmente útiles en el tratamiento de varios tipos de cánceres incluyendo (pero sin limitarse a) los siguientes: carcinoma y adenocarcinoma, incluyendo los de vejiga, mama, colon, cabeza y cuello, próstata, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides y piel, e incluyendo el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo 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, de Burkitt); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas (mieloide y mielocítica) agudas y crónicas, y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, incluyendo melanoma, teratocarcinoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma y seminoma, y otros cánceres todavía por ser determinados

en los que se expresa CD38. Son principalmente útiles para tratar la leucemia, linfoma y cánceres resistentes a los agentes anticancerosos normalmente usados ya que los anticuerpos anti-CD38 de la invención tienen un mecanismo de acción único.

5 En una realización, la eficacia antitumoral de la combinación es aproximadamente 11-42% T/C. T/C(%) es la proporción Volumen medio del tumor de los tratados/Volumen medio del tumor del control x 100.

10 En otra realización, la eficacia antitumoral de la combinación es aproximadamente 0-10% T/C.

15 Así, un aspecto de la invención es las combinaciones anteriores para usarse en el tratamiento del cáncer. En otro aspecto, la invención también engloba el uso de las combinaciones anteriores para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la invención es un artículo de fabricación que comprende:

- a) un material de envasado
- 20 b) una combinación de un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos bortezomib, en la que dicho anticuerpo es capaz de matar una célula CD38⁺ por apoptosis, por citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y por citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), y
- c) una etiqueta o prospecto contenido dentro de dicho material de envasado que indica que dicha combinación de éste es eficaz para tratar el cáncer.

25

Ejemplo:

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

30

Administración del Artículo de Ensayo:

Los tratamientos con Hu38SB19 y Bortezomib se iniciaron treinta y cuatro días después de la inoculación de células y las dosis se calcularon tomando como base los pesos corporales de los animales individuales determinados a partir de la última medición tomada antes de la dosificación. La administración de PBS y anticuerpo hu38SB19 se realizó mediante inyección intraperitoneal (IP) y bortezomib por inyección intravenosa (IV) a través de la vena de la cola, usando una jeringa de 1,0 mL ajustada con una aguja de calibre 27, 1,3 cm.

Diseño Específico del Estudio:

El modelo de xenoinjerto de mieloma múltiple subcutáneo NCI-H929 se inició en ratones hembra CB.17 SCID por inyección subcutánea de 1×10^7 células por ratón, suspendidas en 0,1 ml de medio de cultivo sin suero.

Treinta y tres días después de la inoculación de las células tumorales, sesenta y cuatro ratones se aleatorizaron en 8 grupos (n=8) por volumen del tumor. Los volúmenes de los tumores variaban de 86,7 a 355,2 ($189,0 \pm 74,3$, Mediana $\pm$ SD) mm³. Los pesos corporales de los ratones variaban de 17,2 a 22,4 ($19,4 \pm 1,1$, Mediana $\pm$ SD) gramos. Los ratones en cada grupo se identificaron por una punción en la oreja.

Los grupos de tratamiento incluyeron PBS control (200 μ L/ratón/tratamiento), anticuerpo hu38SB19 (5,0 mg/kg/tratamiento), bortezomib (1,0, 0,6 y 0,4 mg/kg/tratamiento) y tres grupos de combinación con hu38SB19 (5,0 mg/kg/tratamiento) y bortezomib (1,0, 0,6 y 0,4 mg/kg/tratamiento). PBS, hu38SB19 y bortezomib se administraron dos veces por semana durante una semana (días 34 y 37 durante un total de 2 tratamientos). Los tratamientos se iniciaron en el día 34 post inoculación de las células tumorales.

Los volúmenes de los tumores se midieron una a dos veces semanalmente en tres dimensiones usando un calibrador. El volumen del tumor se expresó en mm³ (o mg) usando la fórmula:

$$V = \text{Longitud} \times \text{Anchura} \times \text{Altura} \times \frac{1}{2}.$$

Los pesos corporales se midieron dos veces por semana como un índice vasto de la toxicidad del agente de ensayo. El volumen del tumor y el peso corporal se determinaron y se registraron con software Labcat.

5 Resultados:

La actividad antitumoral del anticuerpo hu38SB19 y bortezomib solo y en combinación se evaluó en ratones hembra SCID que presentan xenoinjertos tumorales subcutáneos NCI-H929, un modelo de mieloma múltiple humano.

10 Se usaron los puntos finales siguientes:
La toxicidad se declaró a dosificaciones que inducían ≥ 20% de pérdida de peso corporal o ≥ 10% de muerte por el fármaco,

La eficacia antitumoral se determinó calculando:
15 $T/C(\%) = \text{Volumen medio del tumor de los tratados} / \text{Volumen medio del tumor del control} \times 100,$

en la que un $T/C \leq 42\%$ es el nivel mínimo de actividad antitumoral. Un $T/C < 10\%$ se considera un nivel de actividad antitumoral alto;

$\log_{10} \text{ muerte celular} = (\text{valor T-C en días}) / (3,32 \times T_d \text{ en días})]$
20 en la que T, C, y Td son como se han definido anteriormente. No se declaró ninguna actividad antitumoral para $\log \text{ muerte celular} < 0,7$.

Supervivientes Sin Tumores (TFS): corresponde a una completa regresión por debajo del límite de palpación (63 mg) para la duración total del estudio (>100 días después del último tratamiento).

25 Sinergia Terapéutica: una combinación tiene una sinergia terapéutica si es más activa que el mejor agente único del estudio.

El anticuerpo Hu38SB19 solo a 5,0 mg/kg/inyección tuvo una actividad antitumoral marginal con un %T/C de 41% y un $\log_{10} \text{ muerte celular}$ de 0,5 (véase la Tabla 1).

30 Asimismo, bortezomib solo fue inactivo para dosis de 0,4 y 0,6 mg/kg/inyección, con T/C de 45 y 75%, y $\log_{10} \text{ muerte celular}$ de 0,1 y 0,3, respectivamente. No se observó TFS a 0,6 mg/kg/inyección, mientras se obtuvo un único TFS con 0,4 mg/kg/inyección. Sólo la mayor

dosis ensayada de bortezomib (1,0 mg/kg/inyección fue algo activa con un %T/C de 15% y 2 TFS obtenidos; sin embargo, el log₁₀ muerte celular fue sólo de 0,6.

Por otra parte, la combinación de anticuerpo hu38SB19 (5,0 mg/kg/inyección) y bortezomib es activa incluso a las dosis más bajas. De hecho, cuando huSB3819 se administra con 0,4 y 0,6 mg/kg/inyección, el %T/C es 8,7 y 11 %, respectivamente. En ambos casos, el log₁₀ muerte celular fue aproximadamente 1 (0,9 y 1,5, respectivamente), y se obtuvieron 3 TFS, de 8 ratones, con las combinaciones.

Así, la combinación del anticuerpo hu38SB19 (5 mg/kg/inyección) y bortezomib (0,4, 0,6 y 1,0 mg/kg/inyección) demostró mayor actividad que el mejor agente único del estudio (bortezomib).

Concluimos que la combinación del anticuerpo hu38SB19 y bortezomib muestra sinergia terapéutica.

Tabla I: Combinación de hu38SB19 y bortezomib frente a mieloma múltiple NCI-H929 implantado en ratones SCID.

Agente, ruta	Dosificación en mg/kg/ Inyección (dosis total)	Programa en días	Pérdida media de peso corporal en % por ratón en el valor mínimo (día del valor mínimo)	Tiempo para que el tumor mediano alcance 750 mg en días	%T/C	T-C en días	log de muerte celular	TFS en el día 176	Comentarios
PBS			*	62					
Hu38SB19, IP	5 (10)	34, 37	*	92	41	30	0,5	2/8	Marginalmente Activo
	1,0 (2,0)	34, 37	7,0 (d36)	99	15	37	0,6	2/8	Activo
Bortezomib, IV	0,6 (1,2)	34, 37	0,6 (d40)	80	45	18	0,3	0/8	Inactivo
	0,4 (0,8)	34, 37	0,8 (d36)	69	74	7	0,1	1/8	Inactivo
Hu38SB19, IP	5 (10) y 1,0 (2,0)	34, 37	7,5 (d36)	142	0	80	1,2	6/8	Muy activo
y bortezomib,	5 (10) y 0,6 (1,2)	34, 37	2,0 (d40)	156	11	94	1,5	3/8	Activo
IV	5 (10) y 0,4 (0,8)	34, 37	4,7 (d40)	122	8,7	60	0,9	3/8	Muy activo

células tumorales NCI-H929 implantadas sc. 1,0 x10⁷ células/ratón. Tiempo necesario para duplicar el tumor = 19,5 días. Tamaño medio del tumor al inicio de la terapia = 153-201 mg., T-C = retraso en el crecimiento del tumor, TFS = supervivientes sin tumor,. Formulaciones: hu38SB19 = disolución salina de tampón fosfato sin Ca²⁺ ni Mg²⁺, pH7,4, bortezomib = glucosa al 5 % en agua.

REIVINDICACIONES

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
1. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos bortezomib, en la que dicho anticuerpo es capaz de matar una célula CD38⁺ por apoptosis, por citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y por citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).
 2. La combinación de la reivindicación 1, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
 3. La combinación de la reivindicación 2, en la que dicho anticuerpo comprende uno o más regiones determinantes de la complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en 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, 36 y 81.
 4. La combinación de la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 66, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 13, 14 (ó 81), y 15, y en la que dicha secuencia de aminoácidos de la cadena ligera es SEQ ID NOS: 62 ó 64, y dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.
 5. La combinación de la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la 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 SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de

aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 68 y 70, y dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

- 5 6. La combinación según la reivindicación 1 para usarse en el tratamiento del cáncer, en la que la eficacia antitumoral de la combinación es de aproximadamente 11 a aproximadamente 42% T/C.
- 10 7. La combinación según la reivindicación 1 para usarse en el tratamiento del cáncer, en la que la eficacia antitumoral de la combinación es de aproximadamente 0 a aproximadamente 10% T/C.
- 15 8. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 1 para usarse en el tratamiento del cáncer.
- 20 9. La combinación de la reivindicación 8, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
- 25 10. La combinación de la reivindicación 9, en la que dicho anticuerpo comprende uno o más regiones determinantes de la complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en 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, 36 y 81.
- 30 11. La combinación de la reivindicación 9, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 66, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 13, 14 (ó 81) y 15, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62 y 64, y dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.

- 5
12. La combinación de la reivindicación 11, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 72, y dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 68 ó 70, y dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.
- 10
13. La combinación según las reivindicaciones 8 a 12 en la que el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib se administran de forma separada.
- 15
14. La combinación según las reivindicaciones 8 a 12 en la que el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib se administran semi-simultáneamente.
- 20
15. La combinación según las reivindicaciones 8 a 12 en la que la administración del anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib se espacian a lo largo de un periodo de tiempo de manera que se obtiene la máxima eficacia de la combinación.
- 25
16. Un artículo de fabricación que comprende:

a) un material de envasado

b) una combinación de un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos bortezomib, en la que dicho anticuerpo es capaz de matar una célula CD38⁺ por apoptosis, por citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y por citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), y

c) una etiqueta o prospecto contenido dentro de dicho material de envasado que indica que dicha combinación de éste es eficaz para tratar el cáncer.
- 30

Resumen:

Composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib.

5

● 10

15

● 20

WPCL0751/ID.243658

25

LISTA DE SECUENCIAS

<110> SANOFI-AVENTIS

<120> COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN
ESPECÍFICAMENTE CD38 y BORTEZOMIB

<130> FR2010-069 PCT

<160> 81

<170> PatentIn versión 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

$\langle 210 \rangle$ 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
<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
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
<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

Ser Tyr Thr Leu Ser
1 5

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

<400> 26

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

Gly

<210>	27
<211>	8
<212>	PRT

<213> Mus sp.

<400> 27

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
1 5

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 28

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

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 31

Asn Phe Gly Met His
1 5

<210> 32

<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> ADN
<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 48
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
20 25 30

ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat 288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95

gag gat cca ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 336
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

<400> 38
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
20 25 30

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

<400> 39
gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
20 25 30

ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc 144
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 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> ADN
<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
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> ADN
<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
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> ADN
<213> Mus sp.

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

<400> 45

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

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45	
tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc			192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
50	55	60	
agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct			240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser			
65	70	75	80
gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac			288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr			
85	90	95	
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg			324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
100	105		

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

<400> 46

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly	
1	15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala	
20	30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	
35	45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	
50	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser	
65	80
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr	
85	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
100	105

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

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

<400> 47
gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
35 40 45

tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 288
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 324
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

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

<400> 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 49
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85	90	95	
gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc			336
Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
100	105	110	

tct gca	342
Ser Ala	

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

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ala

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

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

<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
<211> 360
<212> ADN
<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	ggg	agt	aat	tct	ttg	gac	tat	tgg	ggg	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
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 357
<212> ADN
<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
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

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

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

<400> 57
gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc 144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50	55	60	
gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac			240
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt			288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act			336
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr			
	100	105	110
ctc aca gtc tcc tca			351
Leu Thr Val Ser Ser			
	115		

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

<400> 58

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

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

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
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> ADN
<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
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> ADN
<213> Homo sapiens

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

<400> 61
gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc 96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile

35	40	45	
tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc			192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
50	55	60	
tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc			240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala			
65	70	75	80
gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac			288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr			
85	90	95	
act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt			324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
100	105		

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

<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> ADN
<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

<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> ADN
<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

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

<400> 67
gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc 48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

acc ttt ggc gcc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324
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> ADN
<213> Homo sapiens

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

<400> 69
gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc 48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
1 5 10 15

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

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

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

tcc gcc 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> ADN
<213> Homo sapiens

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

<400> 71

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

tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac 96

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
			20					25					30			
acc	ctg	tcc	tgg	gtg	agg	cag	acc	cct	ggc	aag	ggc	ctg	gag	tgg	gtg	144
Thr	Leu	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
gcc	acc	atc	tcc	atc	ggc	ggc	agg	tac	acc	tac	tac	cct	gac	tcc	gtg	192
Ala	Thr	Ile	Ser	Ile	Gly	Gly	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
aag	ggc	cgg	ttc	acc	atc	tcc	cgg	gac	aac	gcc	aag	aac	acc	ctg	tac	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70				75					80		
ctg	cag	atg	aac	tcc	ctg	aag	tcc	gag	gac	acc	gcc	atg	tac	tac	tgt	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	
			85					90					95			
acc	cgg	gac	ttc	aac	ggc	tac	tcc	gac	ttc	tgg	ggc	cag	ggc	acc	aca	336
Thr	Arg	Asp	Phe	Asn	Gly	Tyr	Ser	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
			100					105					110			
ctg	acc	gtg	tcc	tcc												351
Leu	Thr	Val	Ser	Ser												
			115													

<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> ADN
<213> Mus sp.

<400> 73
ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt tttggc 36

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

<400> 74
ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca 32

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

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)..(32)
<223> las bases mixtas se definen como sigue: 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> 75
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32

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

<220>

<221> característica_misc
<222> (1)..(35)
<223> las bases mixtas se definen como sigue: 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> ADN
<213> Mus sp.

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)..(31)
<223> las bases mixtas se definen como sigue: 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> ADN
<213> Mus sp.

<400> 78
tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tggtgc 46

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

<400> 79
atggagtcac agattcaggt c 21

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

<400> 80
ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc 32

<210> 81
<211> 17

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> humanizado

<400> 81

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

Gly

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille
para asuntos de patentes.

Representation and Power-of- Attorney with notarial
authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con patentes; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

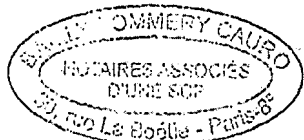
do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

[Signature]

Je soussigné Me
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} Josiane MERLIER.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

[Signature]

ID: 216727

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e B. RILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

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

8. sous n° 24506 W. K.

9. Sceau : Jean M. 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"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

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

1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

5. - En Paris
- 6.- El 12 de Abril 2012

- 64
7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
 8. - Bajo el número **24506**
 9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
 10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0053751

Bogotá D.C., Junio 04 de 2013 - 16:40:30

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	189799503	04/06/2013	19.307.000.00

CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189799503	04/06/2013	19.307.000.00
--------------	-----------------	-----------	-----------	------------	---------------

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN

500.000.00

500.000.00

\$500,000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsible:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-137654- -00000-0000

Fecha: 2013-06-06 16:49:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

Tra. 11 PATENTEIYU

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 66

Off: 60751-841 068-8.

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

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 4 de 2013 - 16:40:40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0054552

Bogotá D.C., Junio 06 de 2013 - 08:49:14

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

R

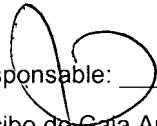
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	51608	28/05/2013		175.000.00
RECIBO DE CA	999999999	53767	04/06/2013		5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
6	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	180.000.00
				\$180.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-137654- -00000-0000

Fecha: 2013-06-06 16:49:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

00751- 841-0688

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

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 6 de 2013 - 08:49:14

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad 10306395.4 (32) Fecha 2010/12/10 (33) País EP (51) Int Cl: A61K 039/395 (71) Solicitante(s) SANOFI (72) Inventor(es) JUTTA DECKERT Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/07/10 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/12/08 No. de solicitud PCT/EP2011/072228 (87) Publicación internacional Fecha: 2012/06/14 N° publicación: WO 2012/076663 A1	
(54) Titulo: COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y BORTEZOMIB	

Resumen:

Composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib.



No. 13-137654- -00000-0000

Fecha: 2013-06-06 16:49:23

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 66

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL

☐	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 ☐

