

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009432- -00007-0000

Fecha: 2013-05-08 16:13:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GENENTECH, INC-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "ANTICUERPOS ANTI-CD79B E INMUNOCONJUGADOS
HUMANIZADOS".-Clase C07K 16/28.-Expediente número 10-009.432.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 26 de Diciembre de 2012 y a mi memorial de plazo del 18 de Marzo de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **23298**, en relación con el Título de la solicitud, la Claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la presencia de reivindicaciones relacionadas con materia exceptuada de patentabilidad, y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1. **Título de la solicitud**

En conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador señala que este no es aceptable, ya que no corresponde con el objeto de la solicitud porque el término uso no debe ser empleado.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de manera que este se refiera a las características particulares de la materia para la cual se busca protección, sin incluir la referencia a usos. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"ANTICUERPOS ANTI-CD79B E INMUNOCONJUGADOS HUMANIZADOS".

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la presente invención, sin referirse a usos, y por lo tanto dicho nuevo

título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

3.2. Capítulo Reivindicatorio.

- Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

Tomando en consideración lo anterior, me permito manifestar que con el fin de superar dichas objeciones planteadas por el señor Examinador, es deseo del solicitante presentar **un nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza al anterior, el cual fue significativamente restringido**, y se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

Es así como dicho **nuevo capítulo reivindicatorio** permite la clara diferenciación de la materia que se busca proteger, ya que contiene: las reivindicaciones independientes 1 a 3 que hacen referencia a un anticuerpo anti-CD79b, adicionalmente las reivindicaciones 27, 57 y 59 que se refieren a un inmunoconjugado y que a su vez dependen de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26; la reivindicación 67 la cual se refiere a un anticuerpo o inmunoconjugado y que depende de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o 27 a 66; la reivindicación 69 que hace referencia a una composición farmacéutica, la reivindicación 71 que se refiere a un método in vitro para determinar la presencia de un anticuerpo CD79b, la reivindicación 74 que se refiere a un método in vitro para la inhibición del crecimiento de una célula que expresa CD79, la reivindicación 77 que hace referencia a un ensayo in vitro para detectar células B, la reivindicación 78 que define un método para elaborar un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y la reivindicación 83 que relaciona un método para fabricar un conjugado anticuerpo-fármaco.

- De otra parte, el señor Examinador menciona que las reivindicaciones 1-4, 6-12, 31-36, 40-56, 133-136, y 143-148 carecerían de concisión porque utilizan una serie de expresiones que dificultan determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Resaltando además que se requiere definir el anticuerpo por la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera o por la secuencia de aminoácidos de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) en su conjunto, y adicionalmente que para el anticuerpo humanizado se requiere definir las secuencias de la región marco que comprende el anticuerpo humanizado.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En este sentido, con el fin de superar dicha objeción, es deseo del solicitante eliminar dichas reivindicaciones y acatar la sugerencia del señor Examinador en cuanto a la manera de definir el anticuerpo mediante las secuencias de sus HVRs.

Es así que la nueva reivindicación 1, hace referencia a un anticuerpo anti-CD79b que comprende **las secuencias de las 6 regiones hipervariables (HVR)**, mientras la nueva reivindicación 3 **hace referencia a la secuencia del dominio variable de cadena pesada y a la secuencia del dominio variable de cadena ligera** tal y como lo sugirió el señor Examinador, de manera que el objeto de la invención queda correctamente definido y por lo tanto es conciso.

Con respecto a la nueva reivindicación 2, es importante resaltar que ésta hace referencia a las características estructurales de un anticuerpo anti-CD79b, es decir, a las secuencias de los dominios variables de cadena pesada y ligera, como a las características funcionales respecto a la unión a los epítomos. Por lo tanto, la combinación de información estructural y funcional hace que la reivindicación 2 sea clara para una persona versada en la materia, ya que cualquier anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada o ligera con un 90% de identidad con las secuencias 12 y 16 aún se pueden enlazar a los epítomos establecidos en los puntos (i) - (iii) de dicha reivindicación 2.

- Por otro lado, el señor Examinador menciona que las reivindicaciones 13 a 15, 17 a 23, 58, 67, 79 a 81 y 150 a 154, utilizan expresiones que son resultados a alcanzar y que no definen el anticuerpo.

Frente a dicho señalamiento, llamo la atención del señor Examinador hacia el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto a este memorial y muy respetuosamente me permito señalar que la referencia a la afinidad del anticuerpo monovalente o bivalente expresada en términos de K_d , o los valores de tioreactividad de ninguna manera se constituye en un resultado a alcanzar, toda vez que son características funcionales y están definiendo de la manera más precisa el anticuerpo anti-CD79b. Es decir, al referirse a que el anticuerpo tiene una K_d de 1.5 mM se está indicando el grado de afinidad con el que se une el anticuerpo anti-CD79b al CD79b humano.

- El señor Examinador, además indica que las reivindicaciones 39, 102, 103, no son claras porque definen el anticuerpo por el método de producción o el tipo de célula que lo produce.

Tomando en consideración el nuevo capítulo reivindicatorio, adjunto a este memorial, el solicitante considera que dicha objeción no es aplicable a las nuevas reivindicaciones ya que estas definen el anticuerpo por sus características estructurales y funcionales.

- Al mismo tiempo, el señor Examinador objeta la reivindicación 57, debido a que no se describen las condiciones en las que se realizan las etapas del método que allí se define.

A este respecto, de una manera respetuosa, me permito afirmar que las condiciones necesarias para el cultivo de células huésped, son conocidas por una persona versada en la materia al momento de la presentación de la presente solicitud, y además se pueden observar en el párrafo [0694] de la pág. 214 de la descripción, en donde se establecen las condiciones para el cultivo de células huésped eucariotas, y se señala que "las condiciones de cultivo, como temperatura, pH, entre otras, son las utilizadas previamente con la célula huésped seleccionada para la expresión, y serán evidentes para el experto en la materia".

- Además, el señor Examinador menciona que las reivindicaciones 68-72, 84-97 y 127-131 carecen de concisión porque utilizan expresiones que dificultan determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

Con respecto a la anterior objeción, me permito estar en desacuerdo ya que dentro del capítulo descriptivo de la presente solicitud se encuentran definidos dichos términos, tal y como se muestra a continuación:

El término "agente citotóxico", se encuentra definido en el párrafo [0193],

El término "toxina", se encuentra definido en el párrafo [0194],

El término "agente quimioterapéutico", se encuentra definido en el párrafo [0194],

Los términos "fracción de fármaco" y "fracción de fármaco D activada" se encuentran definidos en las páginas 139 a 153,

El término "antibiótico", se encuentra definido en los párrafos [0200] y [0474],

El término "isótopo radioactivo", se encuentra definido en el párrafo [0193],

El término "enzima nucleolítica", se encuentra definido en el párrafo [0194],

Los términos "enlazador" y "reactivo enlazador" se encuentran definidos en los párrafos [0226], [0240] y [0425] a [0435],

Los términos "auristatina" y "dolostatina" se encuentran definidos en los párrafos [0452] a [0473],

Y adicionalmente, en los párrafos [0486] a [0493] y en el ejemplo 2, se especifican los métodos para la preparación de inmunoconjugados.

Por lo tanto, no es necesario recitar las estructuras específicas, ya que una persona versada en la materia al considerar la descripción como un todo encontraría claros los términos anteriores.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- También son objetadas las reivindicaciones 73, 76, 104, 124, 137 y 138 por cuanto no se definen sus componentes y proporciones.

Es importante resaltar que dentro del Nuevo capítulo reivindicatorio, las nuevas reivindicaciones 69 a 70 definen una composición farmacéutica.

Frente al argumento anterior, es necesario que con el fin de determinar la claridad de dichas composiciones farmacéuticas, el capítulo descriptivo sea considerado como un todo, es decir, cuando dichas nuevas reivindicaciones 69 a 70 se leen a la luz de la descripción, específicamente en los párrafos [0702] a [0713] y [0724] a [0727], son completamente claras para una persona versada en la materia.

Así mismo me permito señalar que, el objeto de la presente solicitud es un nuevo tipo de anticuerpos anti-CD79b e inmunoconjugados, y de acuerdo con el Instructivo para Examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad de la SIC el cual menciona que: *"si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales"*; es claro que no es necesario que se mencione la actividad de dicha composición con sus respectivas proporciones como parte de las realizaciones preferidas por el solicitante.

- La reivindicaciones 125 y 126 también fueron objetadas por el señor Examinador, porque se encuentran dirigidas a kits.

En concordancia con el anterior argumento, y con el fin de superar la objeción, es deseo del solicitante acatar la sugerencia del señor Examinador y eliminar dichas reivindicaciones que estaban dirigidas a kits.

- Por último, frente al requerimiento realizado por el señor Examinador en cuanto a la presentación del Certificado de depósito para el hibridoma al que se hace referencia en la actual reivindicación 16, me permito informar que dicho certificado se adjunta al presente memorial con el fin de superar dicho requerimiento.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, resulta evidente que el Nuevo capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones presentadas por el Señor

Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD.

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 28 y 59 a 63 actualmente presentadas no son patentables por referirse a un método de tratamiento.

A este respecto me permito resaltar que las mencionadas reivindicaciones 28 y 59 a 63 no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, y por lo tanto dicho nuevo capítulo reivindicatorio se ajusta completamente a los requerimientos de los Artículos 14 y 20 de la Decisión 486 de 2000.

5. ESTRUCTURA DEL NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO

De esta forma, el Nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **88 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente solicitud y de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

El soporte para dichas reivindicaciones se presenta a continuación:

- **Nuevas Reivindicaciones 1 y 2.** Están basadas en la reivindicación 1 actualmente presentada, así como en la información presentada en la figura 13 y en el párrafo [0311] de la descripción.
- **Nueva Reivindicación 3.** Está soportada en las figuras 7 y 8.
- **Nueva Reivindicación 4.** Está soportada en la reivindicación 58 actualmente presentada.
- **Nuevas Reivindicaciones 5 a 8.** Tienen soporte en las reivindicaciones 64 a 66 actualmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 9 y 10.** Tienen soporte en las reivindicaciones 13 a 17 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 11.** Está soportada en la reivindicación 30 actualmente presentada.

- **Nuevas Reivindicaciones 12 y 13.** Están soportadas en los párrafos [0250], [0252] y [0254] del capítulo descriptivo.
- **Nuevas Reivindicaciones 14 y 15.** Están soportadas en los párrafos [0108] y [0256] del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 16.** Está soportada en las reivindicaciones 24 y 25 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 17.** Está soportada en las reivindicaciones 26 y 27 actualmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 18 y 19.** Están soportadas en la figura 13 y en los párrafos [0274]- [0275] del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 20.** Está soportada en la figura 13.
- **Nueva Reivindicación 21.** Está soportada en la reivindicación 78 actualmente presentada.
- **Nuevas Reivindicaciones 22 a 25.** Están soportadas en el párrafo [0277] y en la Tabla 2 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 26.** Está soportada en la reivindicación 79 actualmente presentada.
- **Nuevas Reivindicaciones 27 a 30.** Están soportadas en las reivindicaciones 68 a 71 actualmente presentadas y en el párrafo [0424] del capítulo descriptivo.
- **Nuevas Reivindicaciones 31 a 33.** Están soportadas en los párrafos [0288], [0426] y [0431] del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 34.** Está soportada en la reivindicación 72 actualmente presentada.
- **Nuevas Reivindicaciones 35 a 36.** Están soportadas en el párrafo [0454], del capítulo descriptivo.
- **Nuevas Reivindicaciones 37 a 39.** Están soportadas en los párrafos [0423] -[0425] del capítulo descriptivo.

- **Nuevas Reivindicaciones 40 a 41.** Están soportadas en los párrafos [0436] y [0444] del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 42.** Está soportada en el párrafo [0345] del capítulo descriptivo.
- **Nuevas Reivindicaciones 43 a 44.** Están soportadas en la reivindicación 121 actualmente presentada.
- **Nuevas Reivindicaciones 45 a 56.** Están soportadas en las reivindicaciones 106 a 123 actualmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 57 a 66.** Están soportadas en las reivindicaciones 86 a 91 actualmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 67 a 68.** Están soportadas en las reivindicaciones 92 a 93 actualmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 69 a 70.** Están soportadas en las reivindicaciones 73, 76 y 138 actualmente presentadas y en el párrafo [0164] del capítulo descriptivo.
- **Nuevas Reivindicaciones 71 a 73.** Están soportadas en el párrafo [0045] del capítulo descriptivo.
- **Nuevas Reivindicaciones 74 a 76.** Están soportadas en el párrafo [0041] del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 77.** Está soportada en el párrafo [0352] del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 78.** Está soportada en la reivindicación 57 actualmente presentada.
- **Nuevas Reivindicaciones 79 a 82.** Están soportadas en las reivindicaciones 74 a 77 actualmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 83 a 88.** Están soportadas en las reivindicaciones 127 a 132 actualmente presentadas.

6. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 154 de la presente invención carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos: **US5644033 (D1), WO0131065 (D2), Blood, Vol. 110, pág 616 a 623 (D3), WO2005117986 (D4) y US20070092940 (D5).**

Antes de presentar los argumentos que demuestran que la materia reivindicada posee Nivel Inventivo, llamo respetuosamente la atención del señor Examinador sobre **el Nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está dirigido a nuevos anticuerpos Anti-CD79b y a inmunoconjugados humanizados de los mismos, cuyas secuencias de aminoácidos se encuentran completamente definidas.**

En conexión con lo anterior y después de una minuciosa lectura de las enseñanzas de los documentos D1 a D5 así como de los argumentos presentados en el examen de patentabilidad, y considerando el nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta al presente memorial, me permito afirmar que **ninguna** de las enseñanzas de dichos documento D1 a D5 solas o en combinación, permite llegar a la presente invención, toda vez que ninguno de ellos divulga y mucho menos sugiere un anticuerpo Anti- CD79b con las secuencias de las seis HVRs y tampoco con las secuencias para el dominio variable de cadenas ligera y pesada tal y como se definen en las reivindicaciones 1 a 3.

Frente al documento D1 es claro que contrario a lo que afirma el señor Examinador, tampoco se encuentra motivación para que una persona del oficio medianamente versada en la materia, conociendo que D1 divulgaba una anticuerpo anti-CD79b para el tratamiento y diagnóstico de leucemia prolinfocítica y linfoma no Hodking, con secuencias de aminoácidos totalmente diferentes a las de la invención, habría inferido sin mucho esfuerzo el generar líneas celulares adicionales para obtener más anticuerpos con la misma actividad los cuales además posean los 6 HVRs de secuencias SEQ ID Nos: 23, 24, 25, 31, 32 y 33.

Mucho menos, sería evidente para una persona versada en la materia solamente a partir de las enseñanzas del documento D1 combinado con las de D2, que se refiere a un proceso general para la humanización de anticuerpos, obtener el anticuerpo humanizado Anti- CD79b con las secuencias específicas para los HVRs y dominios variables de cadenas ligeras y pesadas que aquí se divulga.

Por demás, es imposible que con la sola mención de posibles anticuerpos Anti-CD79b conjugados con agentes citotóxicos de los documentos D1, D3 y D4, una persona versada en la materia tenga la motivación para poder generar sin mucho esfuerzo líneas celulares adicionales para obtener los anticuerpos de secuencias tal y como se definen

en la presente invención y a su vez formar un conjugado de dicho anticuerpo con agente citotóxicos.

Es así, que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D5 tampoco conduciría a una persona versada en la materia a obtener un anticuerpo diseñado con cisteína con las secuencias que se definen para el anticuerpo de la presente invención.

En términos generales, el señor Examinador asegura que el anticuerpo de la presente invención no parecería brindar un efecto técnico inesperado porque no parecen presentar una mayor afinidad según lo establecido en la descripción.

Con respecto a lo anterior, en primer lugar me permito dirigir la atención al Nuevo capítulo reivindicatorio que hace referencia a un anticuerpo Anti-CD79b cuyas secuencias de aminoácidos para las 6 HVRs y de los dominios variables de las cadenas ligera y pesada corresponden al anticuerpo hu2F2.D7 de la presente solicitud; y en segundo lugar, me permito afirmar que según lo soportado en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, dichas HVRs de hu2F2.D7 son las responsables de la mejora sustancial en la afinidad de unión en comparación con un anticuerpo relacionado que tiene las mismas regiones marco.

El anticuerpo humanizado hu2F2.D7 fue producido por reparación de HVR del anticuerpo humanizado "hu2F2-injerto", en la que las HVRs del anticuerpo murino mu2F2 fueron injertadas en un marco humano (Párrafo [0809]). A diferencia del anticuerpo murino la variante humana Hu2F2.D7 de la presente invención contiene mutaciones específicas en la HVR- L3, específicamente en las posiciones 89 y 96, pero por lo demás es idéntica a hu2F2-injerto (Párrafos [0811] a [0813]). Sin embargo, es un resultado inesperado el hecho de que con las mencionadas diferencias, la capacidad de unión de los dos anticuerpos, es sorprendentemente diferente.

Es así como mediante los resultados obtenidos a través de los ensayos de análisis FACS y análisis de BIAcore, se observó que el anticuerpo humanizado hu2F2-injerto fue incapaz de unirse a CD79b (Párrafo [0825]). Por el contrario, los resultados obtenidos a través de los ensayos de análisis FACS, análisis de BIAcore, y análisis de Scatchard mostraron que sorprendentemente **el anticuerpo humanizado hu2F2.D7 fue capaz de unirse a CD79b** con una afinidad similar al anticuerpo quimérico 2F2 (anticuerpo ch2F2) (Párrafos [0829] a [0830]).

Por lo tanto es claro que como consecuencia de la mutación en dos posiciones de la HVRL3 de hu2F2.D7 se recuperó la afinidad del anticuerpo humanizado hu2F2-injerto por CD79b, logrando de esta manera obtener un anticuerpo anti-CD79b menos inmunogénico y el cual conserva una alta afinidad de unión por la CD79b humana con

una Kd de 2 ± 0.23 mM o más, en comparación con la quimera para la cual la Kd es de 0.99 ± 0.23 mM (Párrafo [0830]).

De esta manera cabe preguntarse, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, escogiera modificar específicamente las posiciones 89 y 96 de la región hipervariable HVR-L3, en vez de cualquier otra posición?, ¿por qué dicha persona versada en la materia decidiría modificar dichas posiciones 89 y 96 de la HVR-L3, y no cualquier otra posición en cualquier otra de las 5 HVRs restantes?

Frente a lo anterior, me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta selección y modificaciones particulares sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto".

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas modificaciones particulares parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente al realizar las modificaciones en dichos aminoácidos se obtiene un anticuerpo humanizado y con una considerable afinidad por la CD79b humana resolviendo así el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estas modificaciones.

7. **CONCLUSIÓN.**

Teniendo en cuenta Nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el nivel inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

8. Anexo al presente memorial me permito presentar:

(i) Copia de las páginas 261 a 272 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **88** reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado; y

(ii) Copia del Certificado de acceso del hibridoma con número de acceso ATCC PTA-7712 del 11 de Julio de 2006 y.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

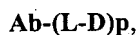
Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

LAS REIVINDICACIONES SON:

1. Un anticuerpo anti-CD79b que comprende las siguientes secuencias de las regiones hipervariables (HVR):
 - (i) HVR-L1 que comprende la secuencia A1-A16, donde A1-A16 es KSSQSLDSDGKTYLN (SEQ ID NO: 23);
 - (ii) HVR-L2 que comprende la secuencia B1-B7, donde B1-B7 es LVSKLDS (SEQ ID NO: 24);
 - (iii) HVR-L3 que comprende la secuencia C1-C9, donde C1-C9 es FQGTHFPFT (SEQ ID NO: 25);
 - (iv) HVR-H1 que comprende la secuencia D1-D10, donde D1-D10 es GYTFTSYWMN (SEQ ID NO: 31);
 - (v) HVR-H2 que comprende la secuencia E1-E18, donde E1-E18 es GMIDPSDSETHYNHIFKD (SEQ ID NO: 32); y
 - (vi) HVR-H3 que comprende la secuencia F1-F6, donde F1-F6 es ARNLYL (SEQ ID NO: 33).
2. Un anticuerpo anti-CD79b que comprende un dominio variable de cadena pesada con al menos un 90% de homología de secuencia de aminoácidos con respecto a la secuencia SEQ ID NO: 16 y un dominio variable de cadena ligera con al menos un 90% de homología de secuencia de aminoácidos con respecto a la secuencia SEQ ID NO: 12, donde el anticuerpo se une al mismo epítipo como:
 - (i) Un anticuerpo monoclonal que comprende los dominios variables de secuencias SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 14;
 - (ii) El fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal generado del hibridoma con número de acceso ATCC PTA-7712; o
 - (iii) Un anticuerpo quimérico que comprende los dominios variables de un anticuerpo generado del hibridoma con número de acceso ATCC PTA-7712.
3. Un anticuerpo anti-CD79b, que comprende un dominio variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 16 y un dominio variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 12.
4. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el anticuerpo se une a un epítipo dentro de una región de CD79b del aminoácido 29 a 39 de la secuencia SEQ ID NO: 2 o del aminoácido 1 a 11 de la SEQ ID NO: 78.
5. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
6. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo seleccionado entre el fragmento Fab, Fab' -SH, Fv, scFv o (Fab')₂.
7. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico.
8. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

9. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 8, donde el anticuerpo es un anticuerpo monovalente.
10. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 8, donde el anticuerpo es un anticuerpo bivalente.
11. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 8, donde el anticuerpo es una sola región Fab unida a una región Fc.
12. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 10, donde la afinidad del anticuerpo en su forma bivalente al CD79b humano es 1.5nM o más.
13. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 10, donde la afinidad del anticuerpo en su forma bivalente al CD79b humano es sustancialmente la misma o al menos 1, 2 o 3 veces mayor que la afinidad de un anticuerpo murino o quimérico que comprende una secuencia variable de cadena ligera y cadena pesada según se describe en las SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 14 en su forma bivalente.
14. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 12 o 13, donde la afinidad de unión se expresa como un valor Kd.
15. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 14, donde la afinidad de unión se mide mediante ensayo Biacore, radioinmunoensayo o ELISA.
16. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el anticuerpo comprende una secuencia de la estructura de consenso humana kappa del subgrupo 1 de la cadena ligera y/o una secuencia de la estructura de consenso humana de la cadena pesada del subgrupo III.
17. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 16, donde la secuencia de la estructura de la cadena pesada comprende una sustitución en la posición 71, 73 y/o 78, opcionalmente R71A, N73T y/o L78A.
18. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 16, donde la secuencia de estructura de la cadena ligera comprende una o más de una secuencia FR1-LC de SEQ ID No. 19, una secuencia FRI-LC de SEQ ID NO: 20, una secuencia FR3-LC de SEQ ID NO: 21 y una secuencia FR4-LC de SEQ ID NO: 22; y/o la secuencia de estructura de la cadena pesada comprende una o más de una secuencia FR1-HC de SEQ ID NO: 27, una secuencia FR2-HC de SEQ ID NO: 28, una secuencia FR3-HC de SEQ ID NO: 29 y una secuencia FR4-HC de SEQ ID NO: 30.
19. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 16, donde el anticuerpo comprende además una secuencia CL1 de SEQ ID NO: 26, una secuencia CH1 de SEQ ID NO: 34, y/o una secuencia Fc de SEQ ID NO: 35.
20. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 16, donde el anticuerpo comprende (a) la secuencia de la cadena ligera que se muestra en la SEQ ID NO: 89, y (b) la secuencia de la cadena pesada que se muestra en la SEQ ID NO: 90.

21. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el anticuerpo es un anticuerpo diseñado con cisteína que comprende uno o más aminoácidos de cisteína libres.
22. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 21, donde uno o más residuos de aminoácido de cisteína libres están localizados en una o más posiciones seleccionadas a partir de 15, 110, 114, 121, 127, 168 y 205 de la cadena ligera de acuerdo con la convención de la numeración de Kabat.
23. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 21 o 22, donde uno o más residuos de aminoácido de cisteína libres están localizados en una o más posiciones seleccionadas a partir de 5, 23, 84, 112 de la cadena pesada de acuerdo con la convención de la numeración de Kabat y en las posiciones 118, 120, 282, 375 y 400 de la cadena pesada según la convención de numeración EU.
24. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 21, donde uno o más residuos de aminoácido de cisteína libres están localizados en la posición 205 de la cadena ligera de acuerdo con la convención de la numeración de Kabat y/o en la posición 118 de la cadena pesada según la convención de numeración EU.
25. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 23, que comprende además un residuo de aminoácido de cisteína libre en la posición 400 de la cadena pesada según la convención de numeración EU.
26. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 21 -25, donde uno o más aminoácidos de cisteína libres tienen un valor de tio reactividad en el rango de 0,6 a 1,0.
27. Un inmunconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 unido covalentemente a un agente citotóxico.
28. El inmunconjugado de la reivindicación 27, donde el agente citotóxico se selecciona del grupo que consiste de un agente quimioterapéutico, una fracción de fármaco, un antibiótico, un isótopo radioactivo y una enzima nucleolítica.
29. El inmunconjugado de la reivindicación 28, en donde el inmunconjugado tiene la fórmula



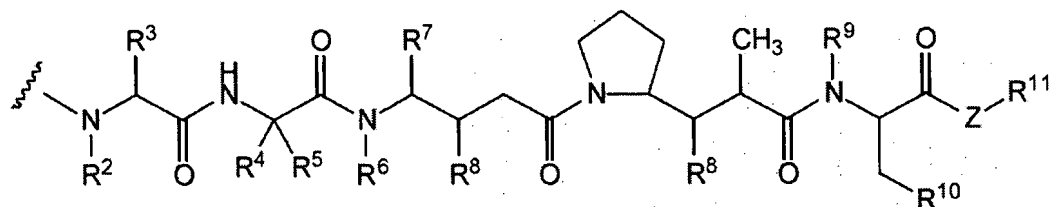
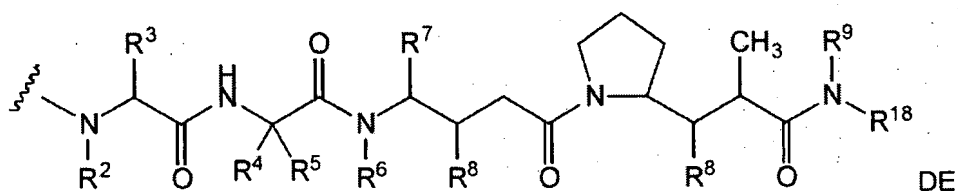
donde:

- (a) Ab es el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28;
 - (b) L es un enlazador;
 - (c) D es una fracción de fármaco, y
- donde p es 1 hasta aproximadamente 8.

30. El inmunconjugado de la reivindicación 29, donde L es opcionalmente 6-maleimidocaproilo (MC), maleimidopropanoilo (MP), valina-citrulina (val-cit), alanina-fenilalanina (ala-phe), p-aminobenciloxycarbonil (PAB), N-Succinimidil 4-(2-piridiltio) pentanoato (SPP), N-

Succinimidil 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1 carboxilato (SMCC), o N-Succinimidil (4-yodo-acetil) aminobenzoato (SIAB); y/o D es una auristatina y dolastatina.

31. El immunoconjugado de la reivindicación 29, donde el enlazador está unido al anticuerpo a través de un grupo tiol en el anticuerpo.
32. El immunoconjugado de la reivindicación 29, donde el enlazador es escindible por una proteasa.
33. El immunoconjugado de la reivindicación 29, donde el enlazador comprende una unidad p-aminobencilo.
34. El immunoconjugado de la reivindicación 29, donde D es seleccionado de una auristatina y una dolastatina.
35. El immunoconjugado de la reivindicación 34, donde D es una fracción de fármaco de fórmula DE o DF:

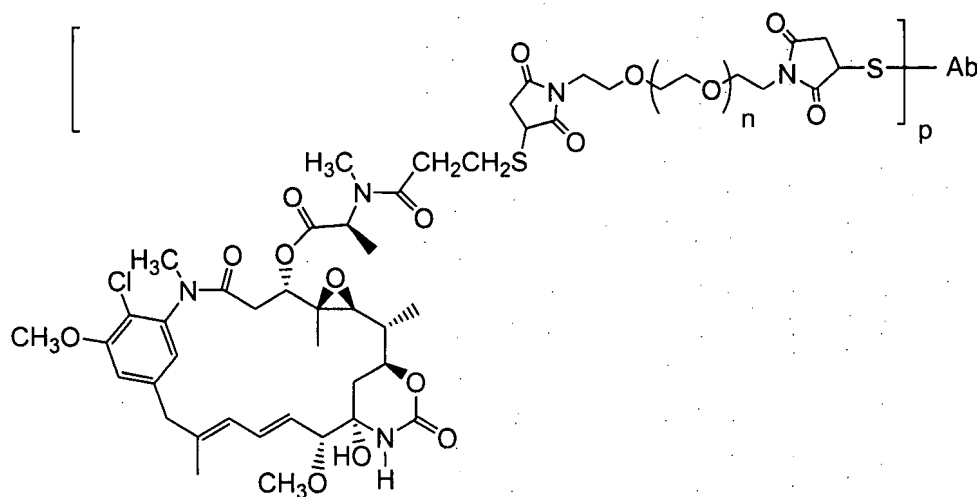
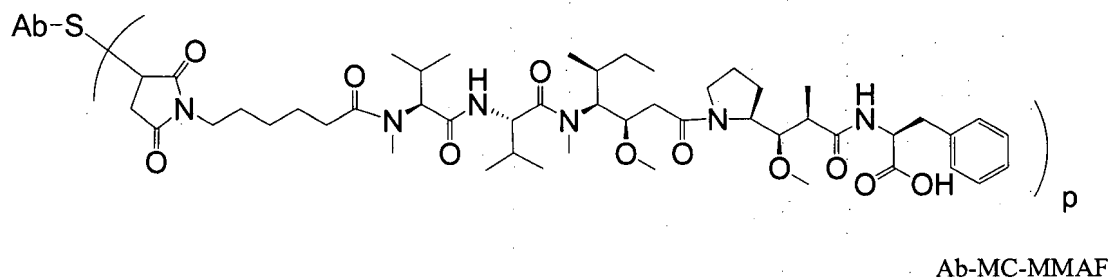
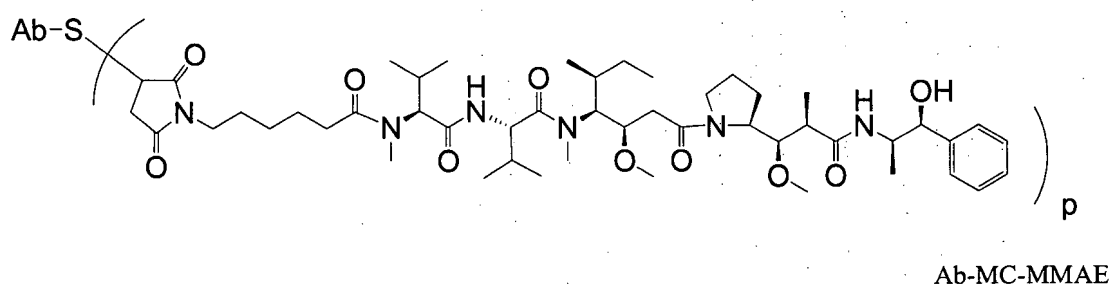
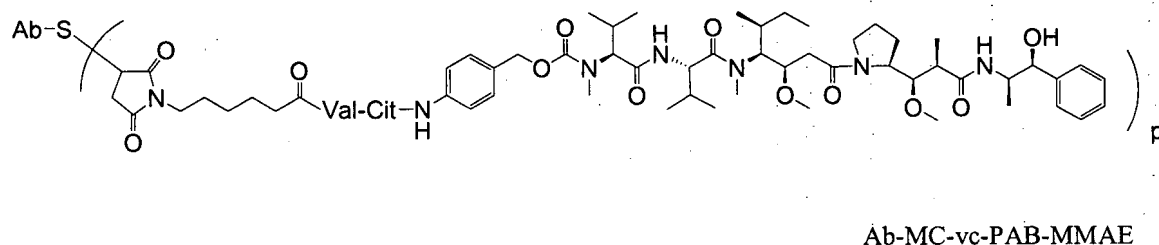
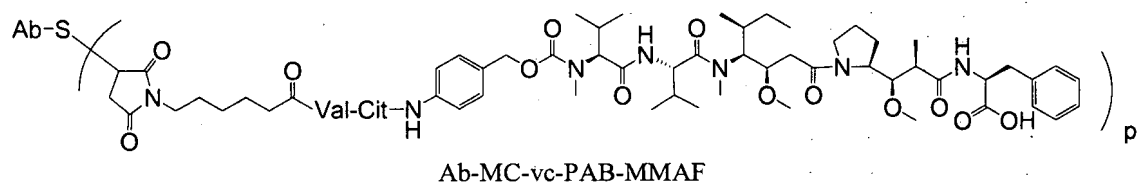


y en donde R^2 y R^6 son cada uno metilo, R^3 y R^4 son cada uno isopropilo, R^7 es sec-butilo, cada R^8 es seleccionado independientemente de CH_3 , O-CH_3 , OH , y H ; R^9 es H ; R^{10} es arilo; Z is $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$; R^{11} es H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$; y R^{18} es $-\text{C(R}^8)_2\text{-C(R}^8)_2\text{-arilo}$; y

(d) p está en el rango de aproximadamente 1 a 8.

36. El immunoconjugado de la reivindicación 35, donde el fármaco es seleccionado de MMAE y MMAF.
37. El immunoconjugado de la reivindicación 29, que tiene la fórmula Ab-(L-MMAE)_p , en donde L es un enlazador y p varía entre 2 y 5.
38. El immunoconjugado de la reivindicación 29, que tiene la fórmula Ab-(L-MMAF)_p , en donde L es un enlazador y p varía entre 2 y 5.
39. El immunoconjugado de la reivindicación 38, donde L comprende val-cit, MC, PAB o MC- PAB.

40. El immunoconjugado de la reivindicación 29, donde D es un maitansinoide.
41. El immunoconjugado de la reivindicación 40, donde D se selecciona de DM1, DM3, y DM4.
42. El immunoconjugado de la reivindicación 41, donde p va desde 2 a 4 o desde 3 a 4.
43. El immunoconjugado de la reivindicación 29, donde el immunoconjugado es seleccionado de las estructuras:



Ab-BMPEO-DM1,

Donde Val es valina y Cit es citrulina.

44. El immunoconjugado de la reivindicación 43, donde p es 1, 2, 3, o 4.
45. El immunoconjugado de la reivindicación 29 que comprende un anticuerpo diseñado con cisteína (Ab) según la reivindicación 7, y una fracción del fármaco auristatina o maitansinoide (D) en donde el anticuerpo diseñado con cisteína se une por medio de uno o más aminoácidos de cisteína libre y de una porción de enlazador (L) a D, el compuesto posee Fórmula I:



donde p es 1, 2, 3 ó 4.

46. El immunoconjugado de la reivindicación 45, donde L tiene la fórmula:



donde:

A es una unidad de extensión enlazada de manera covalente a un tiol cisteína del anticuerpo (Ab) diseñado con cisteína;

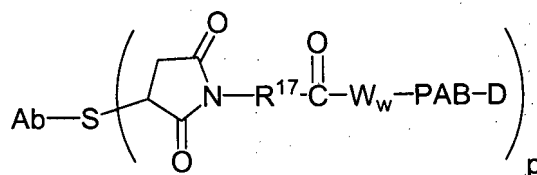
a es 0 ó 1,

cada W es independientemente una unidad de aminoácido;

w es un entero comprendido entre 0 y 12;

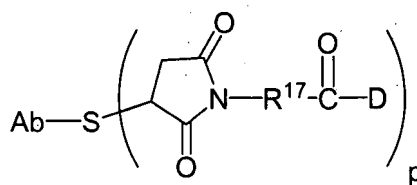
Y es una unidad espaciadora enlazada de manera covalente a la porción de fármaco, e y es 0, 1 ó 2.

47. El immunoconjugado de la reivindicación 45, con la fórmula:



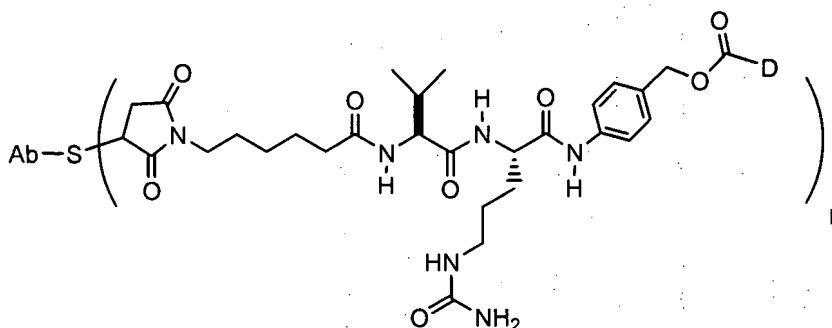
donde PAB es para-aminobencilcarbamoil y R^{17} es un radical divalente seleccionado de $(\text{CH}_2)_r$, C_3-C_8 carbociclilo, $\text{O}-(\text{CH}_2)_r$, arileno, $(\text{CH}_2)_r$ -arileno, -arileno- $(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r$ -(C_3-C_8 carbociclilo), (C_3-C_8 carbociclilo)- $(\text{CH}_2)_r$, C_3-C_8 heterociclilo, $(\text{CH}_2)_r$ -(C_3-C_8 heterociclilo), -(C_3-C_8 heterociclilo)- $(\text{CH}_2)_r$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^b(\text{CH}_2)_r$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-\text{CH}_2$, y $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^b(\text{CH}_2)_r$; donde R^b es H, C_1-C_6 alquilo, fenilo o bencilo; y r es independientemente un número entero que varía de 1 a 10; donde W_w es opcionalmente valina-citrulina y R^{17} es opcionalmente $(\text{CH}_2)_5$ o $(\text{CH}_2)_2$.

48. El immunoconjugado de la reivindicación 45, con la fórmula:



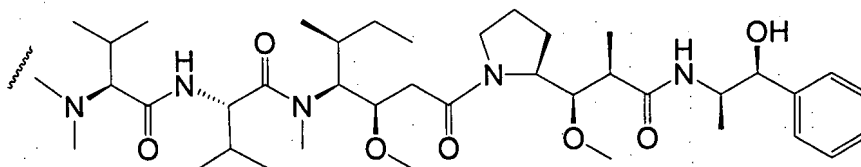
en donde R^{17} es opcionalmente $(CH_2)_5$ o $(CH_2)_2$.

49. El immunoconjugado de la reivindicación 45, con la fórmula:



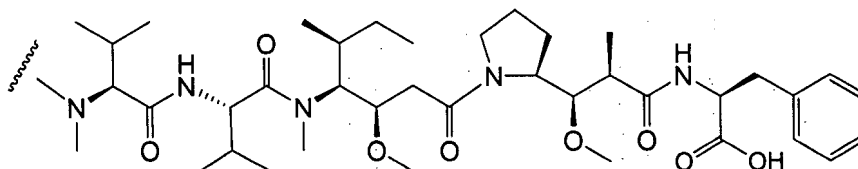
50. El immunoconjugado de la reivindicación 45, donde L es SMCC, SPP, SPDB o BMPEO.

51. El immunoconjugado de la reivindicación 45, donde D es MMAE, que tiene la estructura:



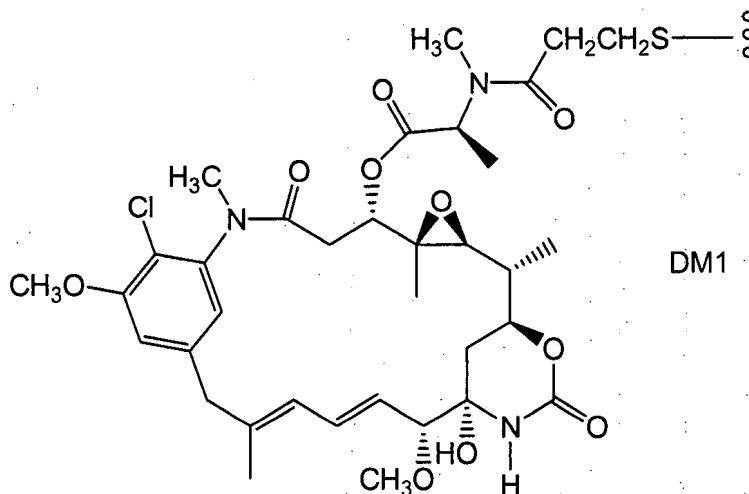
en el que la línea ondulada indica el sitio de unión al enlazador L.

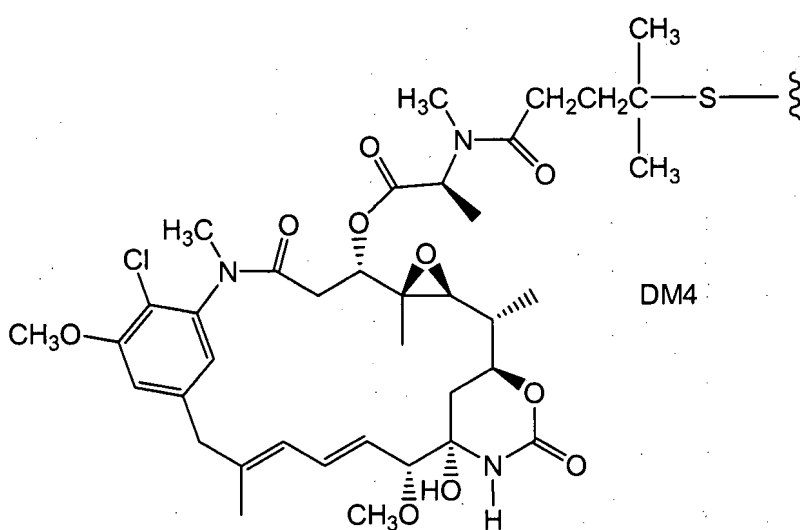
52. El immunoconjugado de la reivindicación 45, donde D es MMAF, que tiene la estructura:



en el que la línea ondulada indica el sitio de unión al enlazador L.

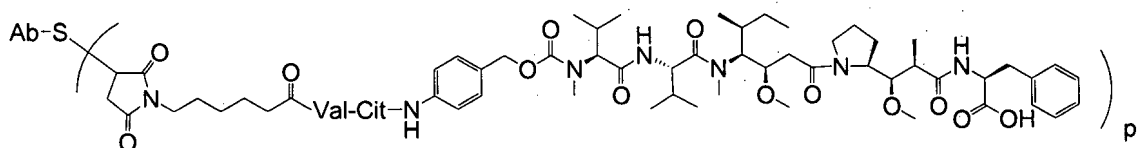
53. El immunoconjugado de la reivindicación 45, donde D es DM1 o DM4, teniendo las estructuras:



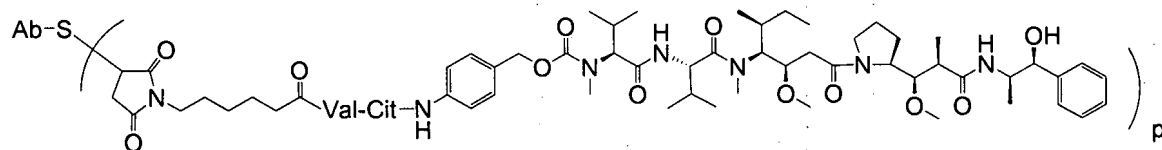


en el que la línea ondulada indica el sitio de unión al enlazador L.

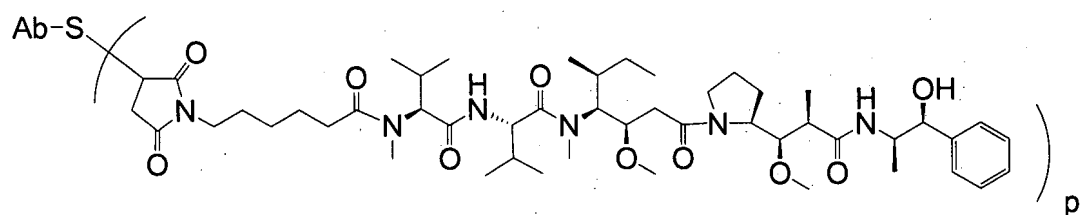
54. El inmunoconjugado de la reivindicación 45, seleccionado de las estructuras:



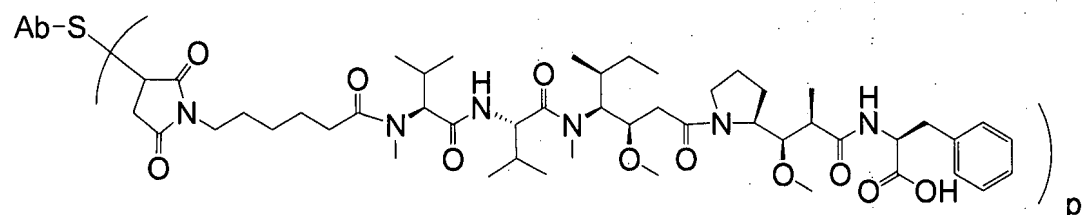
Ab-MC-vc-PAB-MMAF



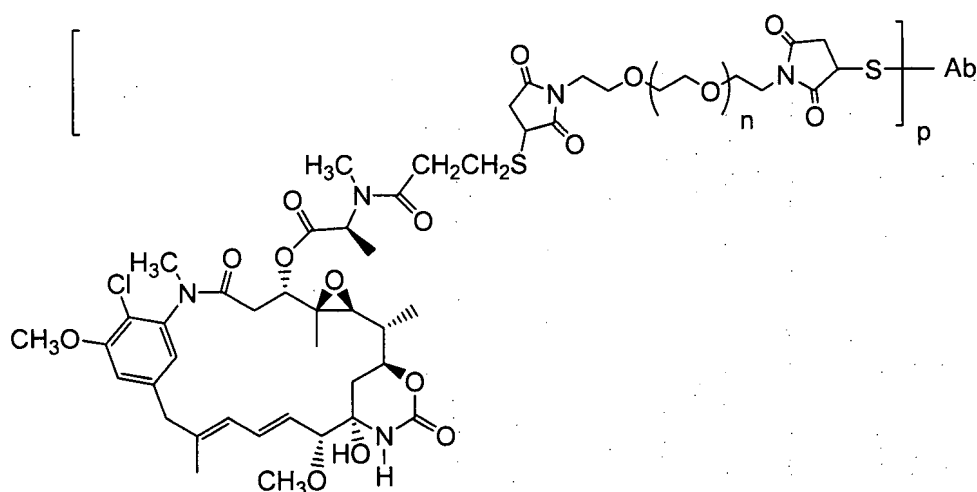
Ab-MC-vc-PAB-MMAE



Ab-MC-MMAE



Ab-MC-MMAF



Ab-BMPEO-DM1

Donde Val es valina y Cit es citrulina y p es 1, 2, 3 o 4.

55. El immunoconjugado de la reivindicación 45, donde la auristatina es MMAE o MMAF.
56. El immunoconjugado de la reivindicación 45 o 55, donde L es MC-val-cit-PAB o MC.
57. Un immunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 unido covalentemente a una marca de captura.
58. El immunoconjugado de la reivindicación 57, donde la marca de captura es una marca de captura de biotina.
59. Un immunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 unido covalentemente a una marca de detección.
60. El immunoconjugado de la reivindicación 59, donde la marca de detección es una marca de detección de un tinte fluorescente.
61. El immunoconjugado de la reivindicación 60, donde la marca de detección de un tinte fluorescente se selecciona del grupo que consiste de un tipo de fluoresceína, un tipo de rodamina, dansil, lisamina, una cianina, una ficoeritrina, Rojo Texas y un análogo de éstos.
62. El immunoconjugado de la reivindicación 59, donde la marca de detección es un radionúclido de detección marcado.
63. El immunoconjugado de la reivindicación 62, donde el radionúclido de detección marcado es seleccionado del grupo que consiste de ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{177}Lu , ^{211}At , y ^{213}Bi .
64. Un immunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 unido covalentemente a un soporte sólido.

65. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 57, 59 y 64, donde el anticuerpo está unido a la marca de detección mediante un ligando quelante.
66. El immunoconjugado de la reivindicación 65, donde el ligando quelante es DOTA, DOTP, DOTMA, DTPA o TETA.
67. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-26 o el immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 27-66 que comprende un péptido de unión a la albúmina.
68. El anticuerpo o immunoconjugado de la reivindicación 67, donde el péptido de unión a la albúmina es seleccionado de las secuencias SEQ ID NOs: 80-84.
69. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 y 67-68 o el immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 56 y 67-68, y un portador farmacéuticamente aceptable.
70. La composición farmacéutica según la reivindicación 69, en combinación con un agente citotóxico.
71. Un método *in vitro* para determinar la presencia de una proteína CD79b en una muestra que se sospecha contiene dicha proteína, dicho método consiste en exponer dicha muestra a un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 o al immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 56 y determinar la unión de dicho anticuerpo o immunoconjugado a dicha proteína CD79b en dicha muestra, en donde la unión del anticuerpo a dicha proteína es indicativo de la presencia de dicha proteína en dicha muestra.
72. El método *in vitro* de la reivindicación 71, donde la muestra proviene de un paciente que se sospecha tiene un trastorno proliferativo de células B.
73. El método *in vitro* de la reivindicación 72, donde el trastorno proliferativo de células B es seleccionado del grupo que consiste de linfoma, linfoma no Hodgkin (LNH), LNH agresivo, LNH agresivo recurrente, LNH indolente recurrente, LNH refractario, LNH indolente refractario, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia, leucemia de células pilosas (LCP), leucemia linfocítica aguda (LLA) y linfoma de células del manto.
74. Un método *in vitro* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa CD79b, dicho método comprende poner en contacto dichas células con un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 o el immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 56.
75. El método *in vitro* de la reivindicación 74, donde dicha célula es una célula B.
76. El método *in vitro* de la reivindicación 74 o 75, donde dicha célula es una célula tumoral.
77. Un ensayo *in vitro* para detectar células B que comprende:

- (a) exponer las células a un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 o a un inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 56; y
- (b) determinar el grado de unión del anticuerpo o inmunoconjugado a las células.
78. Un método para la elaboración de un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, donde el método comprenda (a) el cultivo de una célula huésped seleccionada de un grupo que consiste de una célula eucariótica y una célula CHO bajo condiciones adecuadas para expresar el polinucleótido que codifica el anticuerpo, y (b) el aislamiento del anticuerpo.
79. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-26.
80. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 79.
81. Una composición que comprende el anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 o el inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 58.
82. La composición de la reivindicación 81, donde la composición comprende un portador.
83. Un método para la fabricación de un compuesto de conjugado de anticuerpo con fármaco que comprende un anticuerpo anti-CD79b (Ab) de la reivindicación 21, y una fracción del fármaco auristatina o maitansinoide (D) en el que el anticuerpo se une por medio de uno o más aminoácidos de cisteína diseñados y de una porción de enlazador (L) a D, el compuesto que posee Fórmula I:
- $$\text{Ab}-(\text{L}-\text{D})_p \quad \text{I}$$
- donde p es 1, 2, 3 ó 4; el método comprende los siguientes pasos:
- (a) un grupo de anticuerpos diseñados con cisteína reacciona con un reactivo enlazador para formar un intermediario anticuerpo-enlazador Ab-L, y
- (b) dicho Ab-L reacciona con una fracción de fármaco D activada, donde se forma el conjugado de anticuerpo-fármaco;
- o comprende estos pasos:
- (c) reacción de un grupo nucleófilo de una porción de fármaco con un reactivo enlazador para formar un intermediario fármaco-enlazador D-L, y
- (d) reacción de D-L con un grupo de anticuerpos diseñados con cisteína, donde se forma el conjugado de anticuerpo-fármaco.
84. El método de la reivindicación 83 que comprende, además, el paso de expresar el anticuerpo en células de ovario de hámster chino (CHO).
85. El método de la reivindicación 83 que también comprende el paso de tratar el anticuerpo expresado con un agente reductor seleccionado entre tricarboniletilfosfina (TCEP) y ditioneitol DTT.

86. El método de la reivindicación 85, donde el agente reductor es TCEP.
87. El método de la reivindicación 85, donde el agente reductor es DTT.
88. El método de la reivindicación 85 que también comprende el paso de tratar el anticuerpo expresado con un agente oxidante, después de tratarlo con un agente reductor, donde el agente oxidante se selecciona de entre sulfato de cobre, ácido dehidroascórbico y aire.

19
Genentech, Inc.
Exp. 10-009.432
ATCC

10801 University Blvd • Manassas, VA 20110-2209 • Telephone: 703-365-2700 • FAX: 703-365-2745

**BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF
THE DEPOSIT OF MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE**

INTERNATIONAL FORM

**RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.3
AND VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.**

To: (Name and Address of Depositor or Attorney)

Genentech, Inc.

ATTN: Bonny Yeung

1 DNA Way MS 49

South San Francisco, CA 94080

Deposited on Behalf of: Genentech, Inc.

Identification Reference by Depositor:

Murine Hybridoma: Anti-CD79b 2F2.20.1

Murine Hybridoma: Anti-cyno CD79b 9H11.3.1

Murine Hybridoma: Anti-cyno CD79b 3H3.1.1

Murine Hybridoma: Anti-cyno CD79b 8D3.7.1

Patent Deposit Designation

PTA-7712

PTA-7713

PTA-7714

PTA-7716

The deposits were accompanied by: X a scientific description a proposed taxonomic description indicated above. The deposits were received July, 11, 2006 by this International Depository Authority and have been accepted.

AT YOUR REQUEST: X We will inform you of requests for the strains for 30 years.

The strains will be made available if a patent office signatory to the Budapest Treaty certifies one's right to receive, or if a U.S. Patent is issued citing the strains, and ATCC is instructed by the United States Patent & Trademark Office or the depositor to release said strains.

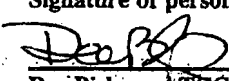
If the cultures should die or be destroyed during the effective term of the deposit, it shall be your responsibility to replace them with living cultures of the same.

The strains will be maintained for a period of at least 30 years from date of deposit, or five years after the most recent request for a sample, whichever is longer. The United States and many other countries are signatory to the Budapest Treaty.

The viability of the cultures cited above was tested August 2, 2006. On that date, the cultures were viable.

International Depository Authority: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20110-2209 USA.

Signature of person having authority to represent ATCC:


Dee Bishop, ATCC Patent Depository

Date: August 7, 2006

(Ref: Docket or Case # P5105R1C2))