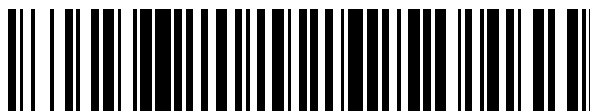


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 004**

51 Int. Cl.:

C07K 16/44 (2006.01)

G01N 33/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2013** **E 17199118 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2020** **EP 3333195**

54 Título: **Anticuerpos contra quetiapina y uso de los mismos**

30 Prioridad:

21.08.2012 US 201261691659 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2021

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

HRYHORENKO, ERIC;
SANKARAN, BANUMATHI;
DECORY, THOMAS R.;
TUBBS, THERESA;
COLT, LINDA;
REMMERIE, BART M.;
SALTER, RHYS;
DONAHUE, MATTHEW GARRETT y
GONG, YONG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 822 004 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos contra quetiapina y uso de los mismos

5 Campo de la invención

La presente invención está relacionada con el campo de los inmunoensayos y, más particularmente, con los anticuerpos que se unen a la quetiapina y que pueden usarse en los inmunoensayos para detectar la citada quetiapina.

10 Antecedentes de la invención

La esquizofrenia es un desorden psiquiátrico crónico y debilitante que afecta aproximadamente a un 0,45-1% de la población mundial (van Os, J.; Kapur, S.; 'Schizophrenia', Lancet, 2009, 374, 635-645). Los objetivos principales del tratamiento son obtener una remisión prolongada de los síntomas psicóticos, reducir el riesgo y las consecuencias de una recaída y mejorar el funcionamiento del paciente y su calidad de vida en general. Mientras que muchos pacientes con esquizofrenia son capaces de estabilizar sus síntomas gracias a los medicamentos antipsicóticos disponibles, la escasa observancia de la medicación es una razón habitual para la recaída en el caso de los medicamentos orales administrados a diario. Diversos estudios para investigar la falta de cumplimiento u observancia (Abdel-Baki, A.; Ouellet-Plamondon, C.; Malla, A.; 'Pharmacotherapy Challenges in Patients with First-Episode Psychosis', Journal of Affective Disorders, 2012, 138, S3-S14) han demostrado que los pacientes con esquizofrenia que no toman su medicación de la forma prescrita tienen índices más elevados de recaídas, ingresos hospitalarios y suicidios, así como una mayor mortalidad. Se estima que entre un 40 y un 75% de los pacientes con esquizofrenia tienen dificultades para seguir adecuadamente un régimen de tratamiento oral que se administra a diario (Lieberman, J. A.; Stroup, T. S.; McEvoy, J. P.; Swartz, M. S.; Rosenheck, R. A.; érkins, D. O.; Keefe, R. S. E.; Davis, S. M.; Davis, C. E.; Lebowitz, B. D.; Severe, J.; Hsiao, J. K.; 'Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia', New England Journal of Medicine, 2005, 353(12), 1209-1223).

La monitorización farmacoterapéutica o seguimiento farmacoterapéutico (TDM, por sus siglas en inglés) es la cuantificación de las concentraciones de los medicamentos o fármacos -incluyendo los medicamentos antipsicóticos- en el suero o el plasma a fin de monitorizar y optimizar un tratamiento. Por ejemplo, esta monitorización permite identificar a los pacientes que no están siguiendo correctamente su régimen de medicamentos, que no están obteniendo dosis terapéuticas, que no responden a las dosis terapéuticas, que tienen una tolerancia o tolerabilidad subóptima, que tienen interacciones farmacocinéticas entre fármacos, o que tienen un metabolismo anormal, lo que da como resultado unas concentraciones inadecuadas en el plasma. Existe una variabilidad individual considerable en lo referente a la capacidad de los pacientes para absorber, distribuir, metabolizar y excretar los fármacos antipsicóticos. Estas diferencias pueden estar causadas por otras enfermedades o medicaciones simultáneas, por la edad o por las peculiaridades genéticas. Las diferentes formulaciones de los fármacos también pueden influir en el metabolismo de los fármacos antipsicóticos. La TDM permite optimizar las dosis para los pacientes individuales, y mejora los resultados terapéuticos y funcionales. Además, la TDM permite que un médico clínico tenga la certeza de que se administrarán correctamente las dosis prescritas y se obtendrán unas concentraciones eficaces en el suero.

Hoy en día, los métodos para determinar los niveles de concentración en plasma o suero de los fármacos antipsicóticos incluyen el uso de cromatografía líquida (LC, por sus siglas en inglés) con detección mediante UV o espectrometría de masas, y de inmunoensayos (ver, por ejemplo, Woestenborghs et al., 1990, 'On the selectivity of some recently developed RIA's' en 'Methodological Surveys in Biochemistry and Analysis', 20:241-246. 'Analysis of Drugs and Metabolites, Including Anti-infective Agents'; Heykants et al., 1994, 'The Pharmacokinetics of Risperidone in Humans: A Summary', J Clin Psychiatry 55/5, supl:13-17; Huang et al., 1993, 'Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects', Clin Pharmacol Ther, 54:257-268). Los radioinmunoensayos detectan la risperidona o la paliperidona, o ambas. En la Patente de EE UU nº 8,088,594, Salamone et al. desvelan un inmunoensayo competitivo para la risperidona que usa anticuerpos que detectan tanto la risperidona como la paliperidona, pero no los metabolitos farmacológicamente inactivos. Los anticuerpos utilizados en el inmunoensayo competitivo se desarrollan en respuesta a un inmunógeno particular. ID Labs Inc. (London, Ontario, Canadá) suministra una ELISA para la olanzapina, otro fármaco antipsicótico, que también usa un formato competitivo. Las instrucciones de uso señalan que el ensayo está diseñado para funciones de detección o análisis y para usos forenses o de investigación, de manera que específicamente no está diseñado para su uso terapéutico. Las instrucciones recomiendan que todas las muestras positivas deben confirmarse mediante cromatografía con gas / espectrometría de masas (GC/MS, por sus siglas en inglés) y señalan que el anticuerpo utilizado detecta la olanzapina y la clozapina (ver ID Labs Inc., 'Instructions For Use Data Sheet IDEL-F083', fecha de revisión: 8 de agosto de 2011). Algunos de estos métodos, concretamente la HPLC y la GC/MS, pueden ser caros y laboriosos y, normalmente, solo se llevan a cabo en laboratorios grandes o especializados que disponen del equipamiento adecuado.

Existe una necesidad de disponer de otros métodos que determinan los niveles de fármacos antipsicóticos, en particular, métodos que pueden llevarse a cabo en una clínica médica (donde el tratamiento para un paciente

individual puede ajustarse según corresponda y de forma mucho más adecuada) y en otros entornos médicos que carecen de equipamiento para una LC o una GC/MS o requieren unos resultados de pruebas rápidos.

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a una composición que comprende un anticuerpo aislado o a un fragmento de unión del mismo, que se une a la quetiapina y que: (i) es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: a) un anticuerpo aislado o un fragmento de unión del mismo, que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:19 SEQ ID NO:23 o SEQ ID NO:27; b) un anticuerpo aislado, o un fragmento del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:28; c) un anticuerpo aislado, o un fragmento del mismo, que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20; d) un anticuerpo aislado, o un fragmento del mismo, que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:23 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:24; o e) un anticuerpo aislado, o un fragmento del mismo, que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:27 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:28; o (ii) compete para un epítipo que es el mismo que un epítipo unido por el anticuerpo de (i).

Los anticuerpos de la presente invención pueden suministrarse en forma de kits de ensayo y dispositivos de ensayo, de manera que actualmente se prefiere un dispositivo que es un dispositivo de ensayo de flujo lateral que proporciona un análisis inmediato in situ.

Además, la invención proporciona un método para detectar quetiapina en una muestra. El método incluye: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención que está marcado con un marcador detectable, de manera que el anticuerpo marcado y la quetiapina presente en la muestra forman un compuesto marcado; y (ii) detectar el compuesto marcado a fin de detectar la quetiapina en la muestra.

Además, se proporciona un método de inmunoensayo competitivo para detectar quetiapina en una muestra. El método comprende: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención, y con quetiapina o con un acompañante de unión competitiva con la quetiapina, de manera que el anticuerpo o la quetiapina -o el acompañante de unión competitiva con esta- queda marcado con un marcador detectable, y de manera que la quetiapina de la muestra compete con la quetiapina -o con un acompañante de unión competitiva con la quetiapina- para unirse con el anticuerpo; y (ii) detectar el marcador a fin de detectar la quetiapina de la muestra.

Otros objetivos, características y ventajas adicionales de la presente invención resultarán evidentes para las personas versadas en la materia gracias a la explicación detallada de las realizaciones preferidas que se ofrece a continuación.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1 y 2 muestran los resultados de una ELISA competitiva generados con diversos hibridomas; La Figura 3 muestra el formato de inmunoensayo competitivo utilizado en un dispositivo de ensayo de flujo lateral; La Figura 4 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, generada con los subclones de quetiapina 89-3, 89-13 y 89-15; La Figura 5 muestra el diseño de un chip de un dispositivo de ensayo de flujo lateral de acuerdo con la presente invención; La Figura 6 muestra una curva típica de respuesta a una dosis en relación con un control positivo de aripiprazol generada con un anticuerpo 5C7 y un acompañante de unión competitiva de aripiprazol marcado; La Figura 7 muestra una curva típica de respuesta a una dosis en relación con un control positivo de olanzapina generada con un anticuerpo 4G9-1 y un acompañante de unión competitiva de olanzapina marcado; La Figura 8 muestra una curva típica de respuesta a una dosis en relación con un control positivo de quetiapina generada con un anticuerpo 11 y un acompañante de unión competitiva de quetiapina marcado; La Figura 9 muestra una curva típica de respuesta a una dosis en relación con un control positivo de risperidona generada con un anticuerpo 5-9 y un acompañante de unión competitiva de risperidona marcado; La Figura 10 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene aripiprazol, generada con un anticuerpo 5C7 de aripiprazol en presencia de un acompañante de unión competitiva de aripiprazol marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de olanzapina, quetiapina o risperidona en presencia de un acompañante de unión competitiva marcado para cada una de ellas;

La Figura 11 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene olanzapina, generada con un anticuerpo 4G9-1 de olanzapina en presencia de un acompañante de unión competitiva de olanzapina marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de aripiprazol, quetiapina o risperidona en presencia de un acompañante de unión competitiva marcado para cada uno de ellos;

La Figura 12 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene quetiapina, generada con un anticuerpo 11 de quetiapina en presencia de un acompañante de unión competitiva de quetiapina marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de aripiprazol, olanzapina o risperidona en presencia de un acompañante de unión competitiva marcado para cada uno de ellos;

La Figura 13 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene risperidona, generada con un anticuerpo 5-9 de risperidona en presencia de un acompañante de unión competitiva de risperidona marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de aripiprazol, olanzapina o quetiapina en presencia de un acompañante de unión competitiva marcado para cada uno de ellos;

La Figura 14 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene aripiprazol, generada con un anticuerpo 5C7 de aripiprazol en presencia de un acompañante de unión competitiva de aripiprazol marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de olanzapina, quetiapina o risperidona en presencia de un anticuerpo y un acompañante de unión competitiva marcado para cada una de ellas;

La Figura 15 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene olanzapina, generada con un anticuerpo 4G9-1 de olanzapina en presencia de un acompañante de unión competitiva de olanzapina marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de aripiprazol, quetiapina o risperidona en presencia de un anticuerpo y un acompañante de unión competitiva marcado para cada uno de ellos;

La Figura 16 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene quetiapina, generada con un anticuerpo 11 de quetiapina en presencia de un acompañante de unión competitiva de quetiapina marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de aripiprazol, olanzapina o risperidona en presencia de un anticuerpo y un acompañante de unión competitiva marcado para cada uno de ellos;

La Figura 17 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene risperidona, generada con un anticuerpo 5-9 de risperidona en presencia de un acompañante de unión competitiva de risperidona marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de aripiprazol, olanzapina o quetiapina en presencia de un anticuerpo y un acompañante de unión competitiva marcado para cada uno de ellos;

La Figura 18 muestra una comparación entre la curva de respuesta a una dosis de aripiprazol generada como control positivo y la curva de respuesta a una dosis de aripiprazol generada en el formato múltiple;

La Figura 19 muestra una comparación entre la curva de respuesta a una dosis de olanzapina generada como control positivo y la curva de respuesta a una dosis de olanzapina generada en el formato múltiple;

La Figura 20 muestra una comparación entre la curva de respuesta a una dosis de quetiapina generada como control positivo y la curva de respuesta a una dosis de quetiapina generada en el formato múltiple; y

La Figura 21 muestra una comparación entre la curva de respuesta a una dosis de risperidona generada como control positivo y la curva de respuesta a una dosis de risperidona generada en el formato múltiple.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los siguientes términos se usan para describir las relaciones de secuencias entre dos o más secuencias de polinucleótidos o aminoácidos: 'secuencia de referencia', 'ventana de comparación', 'identidad de secuencia', 'porcentaje de identidad de secuencia', 'identidad significativa (o sustancial)', 'similitud' y 'homólogo/a'. Una 'secuencia de referencia' es una secuencia definida que se utiliza como base para una comparación de secuencias; una secuencia de referencia puede ser un subconjunto o una secuencia más grande, por ejemplo, un segmento de un ADNc de longitud completa o una secuencia genética dada en una lista de secuencias, o puede comprender un ADNc completo o una secuencia genética completa; una secuencia de referencia puede comprender un segmento de una secuencia de aminoácidos completa que codifica una proteína de acuerdo con una lista de secuencias o puede comprender una secuencia de aminoácidos completa que codifica una proteína. Normalmente, una secuencia de referencia tiene una longitud de al menos 18 nucleótidos o 6 aminoácidos, con frecuencia tiene una longitud de al menos 24 nucleótidos u 8 aminoácidos, y a menudo tiene una longitud de al menos 48 nucleótidos o 16 aminoácidos. Puesto que dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos pueden (1) comprender, cada una, una secuencia (es decir, una parte o porción de la secuencia completa de nucleótidos o aminoácidos) que es similar en las dos moléculas, y (2) además pueden comprender una secuencia que es divergente en las dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos, normalmente las comparaciones de secuencia entre dos (o más) moléculas se realizan comparando secuencias de ambas moléculas a lo largo de una 'ventana de comparación' para identificar y comparar las zonas o regiones locales con similitud de secuencia. Tal y como se utiliza en el presente documento, una 'ventana de comparación' hace referencia a un segmento conceptual de al menos 18 posiciones de nucleótidos

contiguas o de 6 aminoácidos, de manera que la secuencia de polinucleótidos o la secuencia de aminoácidos puede compararse con una secuencia de referencia de al menos 18 nucleótidos contiguos o de 6 aminoácidos, y de manera que la parte o porción de la secuencia de polinucleótidos o la secuencia de aminoácidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones, eliminaciones (o supresiones), sustituciones y similares (por ejemplo, huecos) de un 20% o menos en comparación con la secuencia de referencia (que no contiene adiciones o eliminaciones) para obtener un alineamiento óptimo de las dos secuencias. Para alinear una ventana de comparación, el alineamiento óptimo de las secuencias puede realizarse mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, Adv. Appl. Math, 2:482 (1981), mediante el algoritmo de alineamiento homólogo de Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol., 48:443 (1970), mediante la búsqueda del método de similitud de Pearson y Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci., EE UU, 85:2444 (1988), mediante la implementación computerizada de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el lanzamiento 7.0 del pack de software de Wisconsin Genetics; Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wisconsin, EE UU; o en los packs de software Geneworks o MacVector), o mediante la inspección, de manera que se seleccionará el mejor alineamiento (es decir, aquel que tenga el mayor porcentaje de identidad a lo largo de la ventana de comparación) generado mediante los diversos métodos.

El término 'identidad de secuencia' (o 'igualdad de secuencia') significa que dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos son idénticas (es decir, basándose en la relación nucleótido-por-nucleótido o residuo-por residuo, en el caso de los aminoácidos) a lo largo de la ventana de comparación. El término 'porcentaje de identidad de secuencia' se calcula comparando dos secuencias óptimamente alineadas a lo largo de la ventana de comparación, determinando el número de posiciones en las que hay una base de ácido nucleico (es decir, A, T, C, G o U) o un residuo de aminoácido idénticos en ambas secuencias para obtener el número de posiciones coincidentes (o posiciones emparejadas), dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la ventana de comparación (es decir, el tamaño de la ventana), y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia. Tal y como se utiliza en el presente texto, el término 'identidad sustancial' (o 'identidad significativa') denota una característica de una secuencia de polinucleótidos o aminoácidos, de manera que la secuencia de polinucleótidos o aminoácidos comprende una secuencia que tiene al menos un 85% de identidad de secuencia, preferiblemente al menos un 90-95% de identidad de secuencia, y más habitualmente al menos un 99% de identidad de secuencia si se compara con la secuencia de referencia a lo largo de una ventana de comparación de al menos 18 posiciones de nucleótidos (6 aminoácidos), y con frecuencia a lo largo de una ventana de comparación de al menos 24-48 posiciones de nucleótidos (8-16 aminoácidos), de manera que el porcentaje de identidad de secuencia se calcula comparando la secuencia de referencia con la secuencia que puede incluir eliminaciones y adiciones que hacen un total de un 20% o menos de la secuencia de referencia a lo largo de la ventana de comparación. La secuencia de referencia puede ser un subconjunto o una secuencia más grande. Cuando se usa para describir un polipéptido, el término 'similitud' se determina comparando la secuencia de aminoácidos, y las sustituciones de aminoácidos conservadas de un polipéptido, con la secuencia de un segundo polipéptido. Cuando se usa para describir un polipéptido, el término 'homólogo' indica que dos polinucleótidos, o las secuencias designadas de estos, son idénticos cuando se alinean óptimamente y se comparan, de manera que hay inserciones o eliminaciones adecuadas de nucleótidos en al menos un 70% de los nucleótidos, habitualmente en al menos entre alrededor de un 75% y un 99% de los nucleótidos, y más preferiblemente en al menos entre alrededor de un 98% y un 99% de los nucleótidos.

Tal y como se utiliza en el presente texto, un 'marcador', 'molécula detectora', 'reportero' o 'marcador detectable' es cualquier molécula que produce -o que puede regularse para que produzca- una señal detectable. El marcador puede conjugarse con un analito, un inmunógeno, un anticuerpo u otra molécula como un receptor o una molécula que puede unirse a un receptor, como un ligando, particularmente un hapteno o un anticuerpo. Un marcador puede unirse directa o indirectamente mediante un enlace o una fracción-puente (o fracción de unión). Entre los ejemplos no limitativos de marcadores se incluyen los isótopos radiactivos (por ejemplo, ¹²⁵I), las enzimas (por ejemplo, β-galactosidasa, peroxidasa), los fragmentos de enzimas, los sustratos de enzimas, los inhibidores de enzimas, las coenzimas, los catalizadores, los fluoróforos (por ejemplo, rodamina, isotiocianato de fluoresceína o FITC, o Dylight 649), los tintes o contrastes, los quimioluminiscentes y luminiscentes (por ejemplo, dioxetanos, luciferina) o los sensibilizadores.

La invención proporciona un anticuerpo aislado que se une a la quetiapina. Además, la invención proporciona un kit de ensayo y un dispositivo de ensayo que contiene el anticuerpo. Asimismo, se proporciona un método para detectar quetiapina en una muestra que incluye un método de inmunoensayo competitivo.

En una realización, la presente invención está dirigida a un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión del mismo, que se une a la quetiapina y que: (i) es un anticuerpo que se selecciona de un grupo que se compone de: a) un anticuerpo aislado, o un fragmento de este, que comprende una región variable de una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 (o identificador de secuencia nº 19), SEQ ID NO:23 o SEQ ID NO:27; b) un anticuerpo aislado, o un fragmento de este, que comprende una región variable de una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:28; c) un anticuerpo aislado, o un fragmento de este, que comprende una región variable de una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 y una región variable de una cadena pesada que tiene la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO:20; d) un anticuerpo aislado, o un fragmento de este, que comprende una región variable de una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23 y una región variable de una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; o e) un anticuerpo aislado, o un fragmento de este, que comprende una región variable de una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27 y una región variable de una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28; o (ii) compite por un epítipo que es igual que un epítipo unido al anticuerpo de (i).

En una realización adicional, la presente invención está dirigida a un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión del mismo, que se une a la quetiapina y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:23 o SEQ ID NO:27.

En una realización adicional, la presente invención está dirigida a un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión del mismo, que se une a la quetiapina y que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:28.

Las realizaciones que actualmente se prefieren del anticuerpo de la presente invención son: un anticuerpo que comprende una región variable de una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:19 y una región variable de una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:20; un anticuerpo que comprende una región variable de una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23 y una región variable de una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24; y un anticuerpo que comprende una región variable de una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:27 y una región variable de una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:28.

Otras realizaciones que actualmente se prefieren del anticuerpo de la presente invención son: 1) un anticuerpo que comprende una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 43 a 58 de SEQ ID NO:19; una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de SEQ ID NO:19; una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de SEQ ID NO:19; una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de SEQ ID NO:20; una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de SEQ ID NO:20; y una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 129 de SEQ ID NO:20; 2) un anticuerpo que comprende una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 43 a 58 de SEQ ID NO:23, una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de SEQ ID NO:23, una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de SEQ ID NO:23, una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de SEQ ID NO:24, una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de SEQ ID NO:24, y una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 123 a 129 de SEQ ID NO:24; y 3) un anticuerpo que comprende una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 43 a 58 de SEQ ID NO:27, una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de SEQ ID NO:27, una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de SEQ ID NO:27, una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de SEQ ID NO:28, una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de SEQ ID NO:28, y una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 123 a 129 de SEQ ID NO:28.

En la sección 'Anticuerpos' que hay más adelante se ofrecen detalles adicionales sobre los anticuerpos de la presente invención.

Además, la presente invención proporciona un kit de ensayo que contiene el anticuerpo, así como un dispositivo de ensayo que contiene el anticuerpo. Preferiblemente, el dispositivo de ensayo es un dispositivo de ensayo de flujo lateral. En la sección 'Kits y dispositivos de ensayo' que hay más adelante se proporcionan detalles adicionales sobre los kits de ensayo y los dispositivos de ensayo.

Además, la invención proporciona un método para detectar quetiapina en una muestra. El método incluye: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención que está marcado con un marcador detectable, de manera que el anticuerpo marcado y la quetiapina presente en la muestra forman un compuesto marcado; y (ii) detectar el compuesto marcado a fin de detectar la quetiapina en la muestra. En la sección 'Inmunoensayos' que hay más adelante se ofrecen detalles adicionales sobre el método para detectar quetiapina de acuerdo con la presente invención.

Además, se proporciona un método de inmunoensayo competitivo para detectar quetiapina en una muestra. El método comprende: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención, y con quetiapina o con un acompañante de unión competitiva de quetiapina, de manera que el anticuerpo o la quetiapina -o el acompañante de unión competitiva de esta- queda marcado con un marcador detectable, y de

manera que la quetiapina de la muestra compite con la quetiapina -o con un acompañante de unión competitiva de quetiapina- para unirse con el anticuerpo; y (ii) detectar el marcador a fin de detectar la quetiapina de la muestra. En la sección 'Inmunoensayos' que hay más adelante se ofrecen detalles adicionales sobre el método para detectar quetiapina de acuerdo con la presente invención.

En una realización preferida de la presente invención, la detección de quetiapina se acompaña con la detección de uno o más analitos además de la quetiapina. Preferiblemente, los analitos son fármacos o medicamentos antipsicóticos diferentes a la quetiapina, y, más preferiblemente, estos fármacos antipsicóticos se seleccionan de un grupo que se compone de: aripiprazol, risperidona, paliperidona, olanzapina y metabolitos de estos compuestos.

Tal y como se ha explicado previamente, los anticuerpos de la presente invención pueden usarse en ensayos para detectar la presencia y/o la cantidad de fármacos antipsicóticos que hay en las muestras de los pacientes. Esta detección hace posible la monitorización de los fármacos terapéuticos y todos los beneficios que de ella se derivan. La detección de los niveles de fármacos antipsicóticos puede ser útil para muchos propósitos, y cada uno de dichos propósitos representa una realización de la presente invención, incluyendo: la posibilidad de determinar si un paciente sigue correctamente la terapia prescrita; su uso como una herramienta de decisión para determinar si un paciente debe cambiarse de un régimen oral de antipsicóticos a un régimen de antipsicóticos inyectables de larga duración; su uso como una herramienta de decisión para determinar si el nivel o el intervalo de las dosis de antipsicóticos orales o inyectables debe aumentarse o reducirse para garantizar que se obtienen o mantienen unos niveles farmacológicos seguros o eficaces; su uso como una ayuda para comenzar una terapia de fármacos antipsicóticos al aportar pruebas de que se han alcanzado unos niveles farmacocinéticos mínimos; su uso para determinar la bioequivalencia de los fármacos antipsicóticos en diversas formulaciones o a partir de múltiples fuentes; su uso para evaluar el impacto de la polifarmacia y las potenciales interacciones entre fármacos; y su uso como un indicio para determinar si un paciente debe incluirse en un ensayo clínico -o excluirse de él- y como una ayuda en la posterior monitorización o seguimiento para determinar si el paciente sigue correctamente los requisitos de la medicación del ensayo clínico.

ANTICUERPOS

La presente invención proporciona una composición que comprende un anticuerpo aislado que se une a la quetiapina. El término 'anticuerpo' hace referencia a una proteína específica que tiene la capacidad de unirse a un antígeno o a una parte o porción de este -de acuerdo con la presente invención, que tiene la capacidad de unirse a un fármaco antipsicótico o a un metabolito de este-. Un anticuerpo se produce como respuesta a un inmunógeno que puede haberse introducido mediante inyección en un huésped, por ejemplo, un humano o un animal. El término genérico 'anticuerpo' incluye los anticuerpos policlonales, los anticuerpos monoclonales y los fragmentos de anticuerpos.

Los términos 'anticuerpo' o 'fragmento de anticuerpo que se une a un antígeno' hacen referencia a un anticuerpo intacto, o un fragmento de este, que compite con el anticuerpo intacto por un enlace o unión. Hablando en términos generales, se dice que un anticuerpo, o un fragmento de anticuerpo que se une a un antígeno, se une específicamente con un antígeno cuando la constante de disociación es menor o igual a $1 \mu\text{M}$, preferiblemente menor o igual a $100 \mu\text{M}$ y más preferiblemente menor o igual a $10 \mu\text{M}$. El enlace o unión puede medirse mediante métodos que son conocidos para aquellas personas versadas en la materia, por ejemplo, usando el instrumento BIAcore™.

Los anticuerpos se componen de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Cada cadena pesada tiene una región o dominio variable (V_H) seguido de una región o dominio constante (C_H1), una región bisagra y dos regiones o dominios constantes más (C_H2 y C_H3). Cada cadena ligera tiene una región o dominio variable (V_L) y una región o dominio constante (C_L). Las regiones o dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras forman el paratopo del anticuerpo (una estructura análoga a un seguro o candado), que es específico para cada epítipo particular (de manera similar, análogo a una llave), lo cual permite que el paratopo y el epítipo se unan con precisión. En el dominio variable, los bucles variables de cadenas- β (o hebras- β), tres por cada cadena ligera y pesada, son los responsables de la unión con el antígeno. Estos bucles se denominan 'regiones determinantes de la complementariedad' ('CDRs', por sus siglas en inglés) y son, concretamente, la CDR1, la CDR2 y la CDR3.

Los fragmentos de anticuerpos contienen una parte o porción de un anticuerpo intacto, preferiblemente la región variable, o región de unión con un antígeno, del anticuerpo intacto. Los fragmentos de unión incluyen los siguientes: Fab, Fab', $F(ab')_2$, y fragmentos de Fv; diacuerpos; minicuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpos monocatenarios (por ejemplo, scFV); y anticuerpos multispecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. Se entiende que cada sitio de unión de un anticuerpo que no sea 'biespecífico' o 'bifuncional' es idéntico.

Tal y como se utiliza en el presente texto, el término 'epítipo' incluye cualquier determinante proteico que sea capaz de una unión específica con una inmunoglobulina o un receptor de células T. Normalmente, los determinantes epitópicos se componen de agrupamientos superficiales de moléculas químicamente activos como aminoácidos o cadenas laterales de azúcares y, normalmente, tienen características estructurales tridimensionales específicas, así

como características de carga específicas. Se dice que dos anticuerpos "se unen con el mismo epítipo" ("compiten") si se demuestra que un anticuerpo compite con un segundo anticuerpo en un ensayo de unión competitiva, algo que se realiza mediante cualquiera de los métodos que son bien conocidos para las personas versadas en la materia (como el método BIAcore™ previamente mencionado). Con respecto a un hapteno (como la quetiapina u otro fármaco antipsicótico), se puede generar un anticuerpo contra la molécula de hapteno no antigénica conjugando el hapteno con un portador inmunogénico (o portador inmunógeno). Así, se crea un anticuerpo que reconoce un 'epítipo' definido por el hapteno.

Cuando se utiliza en relación con un anticuerpo, 'aislado' quiere decir 'alterado por la mano del hombre' respecto a cualquier estado natural; es decir, si existe en la naturaleza, ha sido cambiado o extraído de su entorno natural, o ambos. Por ejemplo, un anticuerpo que existe de forma natural, está presente de forma natural en un animal vivo y se encuentra en su estado natural no está 'aislado', pero si el mismo anticuerpo se separa de los materiales que coexisten con él en su estado natural, está 'aislado', tal y como dicho término se emplea en el presente documento. Puede haber anticuerpos en un compuesto o composición, como un reactivo para inmunoensayos, que no es un compuesto o composición que exista de forma natural, de forma que serán anticuerpos aislados, de acuerdo con el significado de ese término tal y como se utiliza en el presente texto.

La 'reactividad cruzada' (o 'reacción cruzada') hace referencia a la reacción de un anticuerpo con un antígeno que no se ha usado para inducir o activar dicho anticuerpo.

Preferiblemente, el anticuerpo de la presente invención se unirá con el fármaco o medicamento y con cualesquiera otros metabolitos farmacológicamente activos que se desee. Si se modifica el sitio de unión de un portador inmunógeno en un conjugado de fármacos, puede dotarse a los anticuerpos de 'selectividad' y 'reactividad cruzada' con los metabolitos y/o los fármacos relacionados. En el caso de la quetiapina, la reactividad cruzada con los metabolitos de quetiapina como N-desalquilquetiapina (norquetiapina), sulfóxido de quetiapina, O-desalquilquetiapina o 7-hidroxiquetiapina puede ser deseable o no. Pueden crearse anticuerpos que detectan simultáneamente muchos de estos fármacos y/o metabolitos, y también pueden crearse anticuerpos que detectan cada uno de ellos por separado (lo que determina las propiedades de 'unión específica' de los anticuerpos). Un anticuerpo se une específicamente con uno o más compuestos cuando su unión con uno o más compuestos es equimolar o básicamente equimolar.

Los anticuerpos de la presente invención se describen mediante las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de sus dominios variables. Cada uno de ellos se creó inoculando en un huésped un conjugado que contenía un fármaco antipsicótico conjugado con un portador inmunógeno. Al haber proporcionado ahora sus secuencias de nucleótidos y aminoácidos, los anticuerpos pueden producirse mediante métodos recombinantes como los que se describen en la Patente de EE. UU. Nº 4,166,452.

También pueden crearse fragmentos de anticuerpos que contienen sitios de unión específicos para el fármaco antipsicótico. Estos fragmentos incluyen -pero no se limitan a- los fragmentos de $F(ab')_2$ que pueden producirse mediante la digestión de la molécula del anticuerpo usando pepsina y los fragmentos Fab que pueden generarse reduciendo los puentes de disulfuro de los fragmentos de $F(ab')_2$. De manera alternativa, pueden crearse bibliotecas sobre la expresión de los Fab para poder identificar de forma rápida y sencilla los fragmentos Fab monoclonales con la especificidad deseada (Huse et al., Science, 256:1270-1281 (1989)). Los fragmentos de anticuerpos Fab, Fv y ScFv pueden expresarse in y secretarse de *Escherichia coli*, lo cual hace posible la producción de grandes cantidades de estos fragmentos. De manera alternativa, los fragmentos Fab'-SH pueden extraerse directamente de *E. coli* y unirse químicamente para formar fragmentos $F(ab')_2$ (Carter et al., BioTechnology, 10:163-167 (1992)). Hay otras técnicas para producir fragmentos de anticuerpos que resultan conocidas para las personas versadas en la materia. También se contemplan los fragmentos Fv monocatenarios (scFv) (ver las Patentes de EE. UU. nºs 5,761,894 y 5,587,458). Los fragmentos Fv y sFv son los únicos con sitios de combinación intactos que están desprovistos de regiones constantes; por ello, es probable que muestren una unión no específica reducida. El fragmento de anticuerpo también puede ser un 'anticuerpo lineal', por ejemplo, como se describe en la Patente de EE. UU. nº 5,642,870. Estos fragmentos de anticuerpos lineales pueden ser monoespecíficos o biespecíficos.

DISPOSITIVOS Y KITS DE ENSAYO

Asimismo, puede proporcionarse un kit de ensayo (también denominado 'kit reactivo' o 'kit de reacción') que contiene un anticuerpo, tal y como se ha explicado previamente. Un kit reactivo representativo puede contener un anticuerpo que se une al fármaco antipsicótico, quetiapina, un compuesto que comprende un análogo de un fármaco antipsicótico, o un derivativo -o derivado- de este, unido a una fracción o segmento de marcado, y, opcionalmente, también puede comprender uno o más calibradores que contienen una cantidad conocida de un fármaco antipsicótico u otro producto estándar relacionado.

El término 'kit de ensayo' hace referencia a un conjunto de materiales y reactivos que se utilizan para llevar a cabo el ensayo. Los reactivos pueden proporcionarse en una disposición empaquetada y en el mismo envase o en envases separados, dependiendo de su estabilidad y su reactividad cruzada, y en forma líquida o liofilizada. Las cantidades y

proporciones de los reactivos del kit pueden seleccionarse de tal manera que proporcionen unos resultados óptimos para una aplicación en particular. Un kit de ensayo que incorpore las características de la presente invención contiene anticuerpos que se unen a la quetiapina. Además, el kit puede contener acompañantes de unión competitiva de quetiapina y materiales de control y calibración.

El término 'material de control y calibración' hace referencia a cualquier material estándar o de referencia que contiene una cantidad conocida de un analito. Una muestra que se sospecha contiene un analito, y el correspondiente material de calibración, se someten a ensayo en circunstancias similares. La concentración de analito se calcula comparando los resultados obtenidos con la muestra desconocida y los resultados obtenidos con la estándar. Habitualmente, esto se realiza creando una curva de calibración.

Los anticuerpos que presentan las características de la presente invención pueden incluirse en un kit, envase, pack o dispensador junto con las instrucciones para su uso. Cuando los anticuerpos se suministran en un kit, los diferentes componentes del inmunoensayo pueden guardarse en envases separados y mezclarse antes de usarse. Envasar los componentes por separado permite un almacenamiento de larga duración y no atenua de forma sustancial el funcionamiento de los componentes activos. Además, los reactivos pueden envasarse en entornos inertes, por ejemplo, bajo una presión positiva de gas nitrógeno, gas argón, o similares, lo cual se prefiere especialmente en el caso de los reactivos que son sensibles al aire y/o la humedad.

Los reactivos que se incluyen en los kits que presentan las características de la presente invención pueden suministrarse en envases de todo tipo, de manera que la actividad de los diversos componentes pueda preservarse sustancialmente a la vez que los propios componentes básicamente no se ven adsorbidos o alterados por los materiales del envase. Los envases o recipientes adecuados incluyen -pero no se limitan a- las ampollas, las botellas, los tubos de ensayo, los viales, los frascos, las jeringas, las fundas o sobres, por ejemplo, forrados de papel de aluminio, y similares. Los envases pueden estar compuestos de cualquier material adecuado, incluyendo -pero sin limitarse a- el cristal o el vidrio, los polímeros orgánicos, por ejemplo, el policarbonato, el poliestireno, el polietileno, etc., la cerámica, el metal, por ejemplo, el aluminio, las aleaciones de metal, etc., el acero, el corcho, y similares. Además, los envases pueden contener una o más vías de acceso esterilizadas, por ejemplo, para acceder a ellos mediante una aguja, y también puede proporcionarse un septo. Los materiales preferidos para los septos incluyen la goma y el politetrafluoroetileno del tipo que se vende con el nombre comercial TEFLON, de DuPont (Wilmington, Delaware, Estados Unidos). Además, los envases pueden comprender dos o más compartimentos separados mediante tabiques o membranas que pueden retirarse para que los componentes se puedan mezclar.

Los kits reactivos que presentan las características de la presente invención también pueden suministrarse junto con materiales de instrucciones. Las instrucciones pueden estar impresas, por ejemplo, en papel, y/o pueden proporcionarse en un medio de lectura electrónica. De forma alternativa, las instrucciones pueden proporcionarse dirigiendo a un usuario a una web de Internet, por ejemplo, mediante las especificaciones del fabricante o distribuidor del kit, y/o mediante correo electrónico.

El anticuerpo también puede proporcionarse como parte de un dispositivo de ensayo. Estos dispositivos de ensayo incluyen los dispositivos de ensayo de flujo lateral. El tipo habitual de dispositivo de ensayo de flujo lateral desechable incluye una zona o área para recibir o alojar la muestra líquida, una zona de conjugado y una zona de reacción. Estos dispositivos de ensayo se conocen normalmente como tiras de prueba de flujo lateral. Estas utilizan un material poroso, por ejemplo, nitrocelulosa, que delimita un paso o vía para el flujo de fluido que puede soportar un flujo capilar. Los ejemplos incluyen aquellos que se muestran en las Patentes de EE. UU. nºs 5,559,041, 5,714,389, 5,120,643 y 6,228,660.

Otro tipo de dispositivo de ensayo es un dispositivo de ensayo no poroso que tiene salientes o protuberancias para provocar o estimular el flujo capilar. Los ejemplos de estos dispositivos de ensayo incluyen el dispositivo de flujo lateral abierto que se desvela en las Publicaciones Internacionales PCT nºs WO 2003/103835, WO 2005/089082, WO 2005/118139 y WO 2006/137785.

En un dispositivo de ensayo no poroso, normalmente el dispositivo de ensayo tiene al menos una zona de adición de muestras, al menos una zona de conjugado, al menos una zona de reacción y al menos una zona de absorción. Las zonas forman una vía o recorrido de flujo por el que la muestra fluye desde la zona de adición de muestras hasta la zona de absorción. En la zona de reacción también se incluyen elementos de captura, como anticuerpos, que pueden unirse a los analitos, que se depositan opcionalmente en el dispositivo (por ejemplo, por medio de un recubrimiento); asimismo, se incluye material conjugado marcado que también es capaz de tomar parte en las reacciones que permiten determinar la concentración del analito, depositado en el dispositivo en la zona de conjugado, de manera que el material de conjugado marcado porta un marcador para la detección en la zona de reacción. El material de conjugado se disuelve a medida que la muestra fluye a través de la zona de conjugado formando un penacho conjugado de material de conjugado marcado disuelto y material de la muestra que fluye hacia abajo hacia la zona de reacción. A medida que el penacho de conjugado fluye hacia la zona de reacción, el material conjugado será capturado por los elementos de captura, por ejemplo, mediante un compuesto de material conjugado y analitos (como en un ensayo 'sandwich') o directamente (como en un ensayo 'competitivo'). El material

de conjugado disuelto que queda suelto se verá arrastrado más allá de la zona de reacción hasta llegar a la -al menos una- zona de absorción. Estos dispositivos pueden incluir protuberancias o micropilares en la vía de flujo.

Un instrumento como el que se desvela en las Publicaciones de Patente de EE. UU. n^{os} US20060289787A1 y US 20070231883A1, y en las Patentes de EE. UU. n^{os} 7,416,700 y 6,139,800 es capaz de detectar el material conjugado y ligado -o unido- en la zona de reacción. Los marcadores habituales incluyen tintes fluorescentes que pueden detectarse por medio de instrumentos que excitan los tintes fluorescentes, e incorporan un detector que es capaz de detectar los tintes fluorescentes.

10 INMUNOENSAYOS

Los anticuerpos que se producen de este modo pueden usarse en inmunoensayos para reconocer/unirse al fármaco antipsicótico, detectando así la presencia y/o cantidad de fármaco presente en la muestra de un paciente. Preferiblemente, el formato del ensayo es un formato de inmunoensayo competitivo. Dicho formato y otros ensayos se describen, entre otros, en Hampton et al. ('Serological Methods, A Laboratory Manual', APS Press, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos, 1990) y Madox et al. (J. Exp. Med., 158:12111, 1983).

El término 'analito' hace referencia a cualquier sustancia, o grupo de sustancias, cuya presencia o cantidad ha de determinarse. Los analitos representativos de fármacos antipsicóticos incluyen -pero no se limitan a- la risperidona, la paliperidona, la olanzapina, el aripiprazol y la quetiapina.

El término 'acompañante o compañero de unión competitiva' ('competitive binding partner', en inglés) hace referencia a una sustancia o grupo de sustancias, como las que se pueden emplear en un inmunoensayo competitivo, que se comportan de manera similar a un analito en lo referente a su afinidad de unión con un anticuerpo. Los acompañantes de unión competitiva representativos incluyen -pero no se limitan a- los derivados de fármacos antipsicóticos y similares.

Cuando se usa en relación con un analito, el término 'de detección' (o 'para detectar') hace referencia a cualquier método cuantitativo, semicuantitativo o cualitativo, así como cualquier otro método, para determinar un analito en general y un fármaco antipsicótico en particular. Por ejemplo, un método que solamente detecta la presencia o la ausencia de un fármaco antipsicótico en una muestra entra dentro del alcance de la presente invención, y también lo hacen los métodos que proporcionan información sobre la cantidad o concentración del fármaco antipsicótico en la muestra. En el presente texto, los términos 'detectar', 'determinar', 'identificar' y similares se usan como sinónimos, y todos entran dentro del alcance de la presente invención.

Una realización preferida de la presente invención es un inmunoensayo competitivo en el que los anticuerpos que se unen al fármaco antipsicótico, o el fármaco o el acompañante de unión competitiva de este, están unidos a un soporte sólido (como la zona de reacción de un dispositivo de ensayo de flujo lateral); y un fármaco marcado o un acompañante de unión competitiva, o un anticuerpo marcado, respectivamente, y una muestra obtenida del huésped pasan por el soporte sólido, de manera que la cantidad de marcador que se detecta unida al soporte sólido puede equilibrarse o correlacionarse con la cantidad de fármaco en la muestra.

Cualquier muestra que se sospeche pueda contener un analito, por ejemplo, un fármaco antipsicótico, puede analizarse de acuerdo con los métodos de las realizaciones que se prefieren actualmente. La muestra puede tratarse previamente si así se desea y puede prepararse en cualquier medio adecuado que no interfiera con el ensayo. Preferiblemente, la muestra comprende un medio acuoso, como un fluido corporal de un huésped, más preferiblemente, plasma o suero.

Debe entenderse que todos los tipos de inmunoensayos que emplean anticuerpos se contemplan para su uso de acuerdo con las realizaciones que se prefieren actualmente, incluyendo los ensayos en los que los anticuerpos están unidos a fases sólidas y los ensayos en los que los anticuerpos se encuentran en medios líquidos. Los métodos de inmunoensayos que pueden usarse para detectar analitos, y que usan anticuerpos que presentan las características de la presente invención, incluyen -pero no se limitan a- los ensayos competitivos (de reactivos limitados) en los que un analito marcado (análogo del analito) y un analito de una muestra compiten por los anticuerpos, y ensayos inmunométricos de emplazamiento único en los que el anticuerpo está marcado; y similares.

Todos los ejemplos se desarrollaron usando técnicas estándares, que resultan rutinarias y bien conocidas para las personas versadas en la materia, con excepción de los casos en los que se indica lo contrario y que se describen de forma detallada. Las técnicas rutinarias de biología molecular de los siguientes ejemplos pueden llevarse a cabo tal y como se describe en los manuales de laboratorio estándares, como Sambrook et al., 'Molecular Cloning: A Laboratory Manual', 2^a Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York, Estados Unidos, (1989).

Existen solicitudes en tramitación tituladas 'Haptenos de Aripiprazol' (Expediente n^o PRD2365USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. n^o 61/691,450, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Haptenos de Olanzapina'

(Expediente nº PRD326USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,454, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Haptenos de Paliperidona' (Expediente nº PRD3267USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,459, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Haptenos de Quetiapina' (Expediente nº PRD3268USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,462, presentada el 21 de agosto de 2012);
 5 'Haptenos de Risperidona y Paliperidona' (Expediente nº PRD3269USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,469, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Aripiprazol y su Uso' (Expediente nº CDS5128USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,544, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Olanzapina y su Uso' (Expediente nº CDS5132USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,572, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Paliperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5126USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,634, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Quetiapina y su Uso' (Expediente nº CDS5134USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,598, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Risperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5130USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,615, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Aripiprazol y su Uso' (Expediente nº CDS5129USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,522, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Olanzapina y su Uso' (Expediente nº CDS5133USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,645, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Paliperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5127USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,692, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Risperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5131USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,675, presentada el 21 de agosto de 2012); y 'Anticuerpos para Risperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5145USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/790,880, presentada el 15 de marzo de 2013).

EJEMPLO 1

Anticuerpos para el Aripiprazol

Anticuerpo 17.3 clon 3D7

El hibridoma denominado 17.3 clon 3D7 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se denomina 17.3 clon 3D7. La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 17.3 clon 3D7 se denomina SEQ ID NO:41 (o identificador de secuencia nº 41) y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:42. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 3D7, los nucleótidos 136-165 de SEQ ID NO:41 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 211-231 de SEQ ID NO:41 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 328-354 de SEQ ID NO:41 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 3D7, los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:42 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:42 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-375 de SEQ ID NO:42 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 17.3 clon 3D7, y se denominan SEQ ID NO:43 (cadena ligera) y SEQ ID NO:44 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 3D7, los residuos de aminoácidos 46-55 de SEQ ID NO:43 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 71-77 de SEQ ID NO:43 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 110-118 de SEQ ID NO:43 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 3D7, los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:44 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:44 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-125 de SEQ ID NO:44 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (primero)

El hibridoma denominado 17.3 clon 5C7 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se denomina 17.3 clon 5C7 (primero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 17.3 clon 5C7 (primero) se denomina SEQ ID NO:45 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:46. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (primero), los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:45 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de SEQ ID NO:45 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de SEQ ID NO:45 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (primero), los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:46 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:46 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-

378 de SEQ ID NO:46 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 17.3 clon 5C7 (primero), y se denominan SEQ ID NO:47 (cadena ligera) y SEQ ID NO:48 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (primero), los residuos de aminoácidos 44-54 de SEQ ID NO:47 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de SEQ ID NO:47 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de SEQ ID NO:47 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (primero), los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:48 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:48 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-126 de SEQ ID NO:48 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

15 Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (segundo)

El hibridoma denominado 17.3 clon 5C7 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se denomina 17.3 clon 5C7 (segundo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 17.3 clon 5C7 (segundo) se denomina SEQ ID NO:49 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:50. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (segundo), los nucleótidos 130-174 de SEQ ID NO:49 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de SEQ ID NO:49 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de SEQ ID NO:49 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (segundo), los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:50 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:50 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-390 de SEQ ID NO:50 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 17.3 clon 5C7 (segundo), y se denominan SEQ ID NO:51 (cadena ligera) y SEQ ID NO:52 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (segundo), los residuos de aminoácidos 44-58 de SEQ ID NO:51 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de SEQ ID NO:51 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de SEQ ID NO:51 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (segundo), los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:52 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:52 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-130 de SEQ ID NO:52 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

40 Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (tercero)

El hibridoma denominado 17.3 clon 5C7 (tercero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se denomina 17.3 clon 5C7 (tercero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 17.3 clon 5C7 (tercero) se denomina SEQ ID NO:53 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:54. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (tercero), los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:53 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de SEQ ID NO:53 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de SEQ ID NO:53 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (tercero), los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:54 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:54 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de SEQ ID NO:54 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 17.3 clon 5C7 (tercero), y se denominan SEQ ID NO:55 (cadena ligera) y SEQ ID NO:56 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (tercero), los residuos de aminoácidos 44-54 de SEQ ID NO:55 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de SEQ ID NO:55 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de SEQ ID NO:55 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (tercero), los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:56 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:56 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de SEQ ID NO:56 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

EJEMPLO 2**Anticuerpos para la Olanzapina**

5 Anticuerpo 11.1 clon 35

El hibridoma denominado 11.1 clon 35 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la olanzapina. El anticuerpo se denomina 11.1 clon 35. La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 11.1 clon 35 se denomina SEQ ID NO:9 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:10. Dentro de la V_L del mAb 11.1 clon 35, los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:9 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de SEQ ID NO:9 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de SEQ ID NO:9 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 11.1 clon 35, los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:10 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:10 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de SEQ ID NO:10 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 11.1 clon 35, y se denominan SEQ ID NO:11 (cadena ligera) y SEQ ID NO:12 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 11.1 clon 35, los residuos de aminoácidos 44-54 de SEQ ID NO:11 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de SEQ ID NO:11 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de SEQ ID NO:11 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 11.1 clon 35, los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:12 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:12 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de SEQ ID NO:12 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

30 Anticuerpo 11.1 clon 61

El hibridoma denominado 11.1 clon 61 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la olanzapina. El anticuerpo se denomina 11.1 clon 61. La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 11.1 clon 61 se denomina SEQ ID NO:13 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:14. Dentro de la V_L del mAb 11.1 clon 61, los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:13 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de SEQ ID NO:13 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de SEQ ID NO:13 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 11.1 clon 61, los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:14 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:14 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de SEQ ID NO:14 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 11.1 clon 61, y se denominan SEQ ID NO:15 (cadena ligera) y SEQ ID NO:16 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 11.1 clon 61, los residuos de aminoácidos 44-54 de SEQ ID NO:15 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de SEQ ID NO:15 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de SEQ ID NO:15 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 11.1 clon 61, los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:16 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:16 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de SEQ ID NO:16 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

55 Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (primero)

El hibridoma denominado 15.5 clon 3F11 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la olanzapina. El anticuerpo se denomina 15.5 clon 3F11 (primero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 15.5 clon 3F11 (primero) se denomina SEQ ID NO:29 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:30. Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (primero), los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:29 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de SEQ ID NO:29 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de SEQ ID NO:29 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 clon 3F11 (primero), los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:30 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-

252 de SEQ ID NO:30 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 355-381 de SEQ ID NO:30 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 15.5 clon 3F11 (primero), y se denominan SEQ ID NO:31 (cadena ligera) y SEQ ID NO:32 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (primero), los residuos de aminoácidos 44-54 de SEQ ID NO:31 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de SEQ ID NO:31 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de SEQ ID NO:31 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 clon 3F11 (primero), los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:32 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-84 de SEQ ID NO:32 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 119-127 de SEQ ID NO:32 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (segundo)

El hibridoma denominado 15.5 clon 3F11 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la olanzapina. El anticuerpo se denomina 15.5 clon 3F11 (segundo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 15.5 clon 3F11 (segundo) se denomina SEQ ID NO:33 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:34. Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (segundo), los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:33 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de SEQ ID NO:33 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de SEQ ID NO:33 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 clon 3F11 (segundo), los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:34 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-261 de SEQ ID NO:34 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 358-381 de SEQ ID NO:34 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 15.5 clon 3F11 (segundo), y se denominan SEQ ID NO:35 (cadena ligera) y SEQ ID NO:36 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (segundo), los residuos de aminoácidos 44-54 de SEQ ID NO:35 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de SEQ ID NO:35 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de SEQ ID NO:35 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 clon 3F11 (segundo), los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:36 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-87 de SEQ ID NO:36 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 120-127 de SEQ ID NO:36 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 15.5 subclón 4G9-1

El hibridoma denominado 15.5 subclón 4G9-1 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la olanzapina. El anticuerpo se denomina 15.5 subclón 4G9-1. La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 15.5 subclón 4G9-1 se denomina SEQ ID NO:37 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:38. Dentro de la V_L del mAb 15.5 subclón 4G9-1, los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:37 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de SEQ ID NO:37 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de SEQ ID NO:37 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 subclón 4G9-1, los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:38 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-252 de SEQ ID NO:38 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 358-381 de SEQ ID NO:38 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 15.5 subclón 4G9-1, y se denominan SEQ ID NO:39 (cadena ligera) y SEQ ID NO:40 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 15.5 subclón 4G9-1, los residuos de aminoácidos 44-54 de SEQ ID NO:39 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de SEQ ID NO:39 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de SEQ ID NO:39 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 subclón 4G9-1, los residuos de aminoácidos 44-54 de SEQ ID NO:40 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-84 de SEQ ID NO:40 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 120-127 de SEQ ID NO:40 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

(CDR3).

EJEMPLO 3

5 Anticuerpos para la Quetiapina

Anticuerpo 13.2 subclón 89-3 (primero)

El hibridoma denominado 13.2 subclón 89-3 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la quetiapina. El anticuerpo se denomina 13.2 subclón 89-3 (primero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 13.2 subclón 89-3 (primero) se denomina SEQ ID NO:17 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:18. Dentro de la V_L del mAb 13.2 subclón 89-3 (primero), los nucleótidos 127-174 de SEQ ID NO:17 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de SEQ ID NO:17 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de SEQ ID NO:17 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 subclón 89-3 (primero), los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:18 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:18 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-387 de SEQ ID NO:18 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 13.2 subclón 89-3 (primero), y se denominan SEQ ID NO:19 (cadena ligera) y SEQ ID NO:20 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 13.2 subclón 89-3 (primero), los residuos de aminoácidos 43-58 de SEQ ID NO:19 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de SEQ ID NO:19 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de SEQ ID NO:19 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 subclón 89-3 (primero), los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:20 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:20 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-129 de SEQ ID NO:20 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 13.2 subclón 89-3 (segundo)

El hibridoma denominado 13.2 subclón 89-3 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la quetiapina. El anticuerpo se denomina 13.2 subclón 89-3 (segundo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 13.2 subclón 89-3 (segundo) se denomina SEQ ID NO:21 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:22. Dentro de la V_L del mAb 13.2 subclón 89-3 (segundo), los nucleótidos 127-174 de SEQ ID NO:21 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de SEQ ID NO:21 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de SEQ ID NO:21 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 subclón 89-3 (segundo), los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:22 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:22 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 367-387 de SEQ ID NO:22 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 13.2 subclón 89-3 (segundo), y se denominan SEQ ID NO:23 (cadena ligera) y SEQ ID NO:24 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 13.2 subclón 89-3 (segundo), los residuos de aminoácidos 43-58 de SEQ ID NO:23 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de SEQ ID NO:23 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de SEQ ID NO:23 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 subclón 89-3 (segundo), los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:24 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:24 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 123-129 de SEQ ID NO:24 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 13.2 subclón 89-5

El hibridoma denominado 13.2 subclón 89-5 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la quetiapina. El anticuerpo se denomina 13.2 subclón 89-5. La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 13.2 subclón 89-5 se denomina SEQ ID NO:25 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se

denomina SEQ ID NO:26. Dentro de la V_L del mAb 13.2 subclón 89-5, los nucleótidos 127-174 de SEQ ID NO:25 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de SEQ ID NO:25 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de SEQ ID NO:25 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 subclón 89-5, los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:26 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:26 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 367-387 de SEQ ID NO:26 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 13.2 subclón 89-5, y se denominan SEQ ID NO:27 (cadena ligera) y SEQ ID NO:28 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 13.2 subclón 89-5, los residuos de aminoácidos 43-58 de SEQ ID NO:27 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de SEQ ID NO:27 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de SEQ ID NO:27 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 subclón 89-5, los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:28 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:28 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 123-129 de SEQ ID NO:28 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

EJEMPLO 4

Anticuerpos para Risperidona/Paliperidona

Anticuerpo 5-9

El hibridoma denominado 5-9 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se denomina 5-9. La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 5-9 se denomina SEQ ID NO:1 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:2. Dentro de la V_L del mAb 5-9, los nucleótidos 130-180 de SEQ ID NO:1 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 226-246 de SEQ ID NO:1 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 343-369 de SEQ ID NO:1 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 5-9, los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:2 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:2 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de SEQ ID NO:2 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 5-9, y se denominan SEQ ID NO:3 (cadena ligera) y SEQ ID NO:4 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 5-9, los residuos de aminoácidos 44-60 de SEQ ID NO:3 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 76-82 de SEQ ID NO:3 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 115-123 de SEQ ID NO:3 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 5-9, los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:4 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:4 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de SEQ ID NO:4 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 5-5

El hibridoma denominado 5-5 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se denomina 5-5. La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 5-5 se denomina SEQ ID NO:5 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se denomina SEQ ID NO:6. Dentro de la V_L del mAb 5-5, los nucleótidos 130-180 de SEQ ID NO:5 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 226-246 de SEQ ID NO:5 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 343-369 de SEQ ID NO:5 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 5-5, los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:6 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:6 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de SEQ ID NO:6 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de

las cadenas de mAb 5-5, y se denominan SEQ ID NO:7 (cadena ligera) y SEQ ID NO:8 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 5-5, los residuos de aminoácidos 44-60 de SEQ ID NO:7 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 76-82 de SEQ ID NO:7 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 115-123 de SEQ ID NO:7 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 5-5, los residuos de aminoácidos 45-54 de SEQ ID NO:8 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de SEQ ID NO:8 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de SEQ ID NO:8 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

EJEMPLO 5

Inmunoensayos Competitivos para Quetiapina e Inmunoensayos Competitivos Múltiples para Aripiprazol, Olanzapina, Quetiapina y Risperidona/Paliperidona

Tras diversas inmunizaciones con inmunógenos de quetiapina, se analizó sangre de colas de ratones para estudiar su reactividad usando ELISA. También se analizaron sobrenadantes de hibridomas, y los datos de ELISA que se ofrecen en las Tablas 1 y 2 de más adelante muestran la reactividad de diversos hibridomas (se usaron células NS0 como compañero de fusión).

Tabla 1

Dilución	9	10	11	12	
400	79	89	90	95	Cmpd#9 (Compuesto#9)
400					
1200					
1200					
3600					
3600					
10800					
10800					
Bi Sub	1,5858	1,3168	1,4302	0,0533	Cmpd#9
	1,5111	1,0627	1,2186	0,0427	
	0,5578	0,4213	0,598	0,0219	
	0,554	0,4447	0,5353	0,0233	
	0,1932	0,1582	0,1868	0,0154	
	0,171	0,2111	0,1838	0,0132	
	0,0736	0,0722	0,0733	0,0107	
	0,0884	0,0774	0,086	0,0107	

Tabla 2

Dilución	4C12	1A4	4G12	1F6
400	0,5467	0,2002	0,0144	0,1308
1200	0,1793	0,0619	0,01035	0,03905
3600	0,06655	0,026	0,00825	0,0192
10800	0,02755	0,0132	0,00765	0,01035
400	3,7296	0,24275	0,22585	0,00615
1200	2,4516	0,08695	0,0763	0,00685
3600	1,1575	0,0282	0,02875	0,00615
10800	0,4622	0,0147	0,0145	0,00645
Dilución	5E9	2F2	3E2	

5 Después se analizó el sobrenadante mediante ELISA de competición para determinar si las señales eran específicas a la quetiapina. Las Figuras 1 y 2 muestran los resultados de los hibridomas representativos. Los datos muestran la reactividad específica a la quetiapina.

10 La Figura 3 muestra el formato de inmunoensayo competitivo utilizado en un dispositivo de ensayo de flujo lateral en el que el anticuerpo de captura, un clon de quetiapina, se depositó en un chip junto con un conjugado de detección que estaba compuesto de quetiapina conjugada con un fluoróforo. Tal y como se muestra en la Figura 3, en este formato competitivo, un bajo nivel de analito(s) (quetiapina) provoca una señal o respuesta elevada, mientras que un elevado nivel de analito(s) (quetiapina) provoca una respuesta o señal baja. La cantidad de quetiapina en la muestra puede calcularse mediante la pérdida de fluorescencia en comparación con una muestra de control que no tiene ningún fármaco o medicamento. En la Figura 4 se muestra una curva típica de respuesta a una dosis generada con los subclones de quetiapina 89-3, 89-13 y 89-5.

20 La Figura 5 muestra el diseño del chip de un dispositivo de ensayo de flujo lateral de acuerdo con una realización de la presente invención. El dispositivo incluye una zona o área para recibir o alojar la muestra, una zona de conjugado (que contiene el acompañante o compañero de unión competitiva marcado que se desee) y una zona de reacción (se señalan ocho áreas en la zona de reacción; cada área puede contener por separado un anticuerpo deseado). La muestra fluye desde la zona de muestras, a través de la zona de conjugado, hasta llegar a la zona de reacción.

25 Las Figuras 6-9 muestran las curvas típicas de respuesta a una dosis en relación con un control positivo de aripiprazol (una muestra que contiene aripiprazol) generado con un anticuerpo 5C7 depositado en la zona de reacción 2 y un acompañante de unión competitiva de aripiprazol marcado en la zona de conjugado (Figura 6), un control positivo de olanzapina (una muestra que contiene olanzapina) generado con un anticuerpo 4G9-1 depositado en la zona de reacción 4 y un acompañante de unión competitiva de olanzapina marcado en la zona de conjugado (Figura 7), un control positivo de quetiapina (una muestra que contiene quetiapina) generado con un anticuerpo 11 depositado en la zona de reacción 6 y un acompañante de unión competitiva de olanzapina marcado en la zona de conjugado (Figura 8), y un control positivo de risperidona (una muestra que contiene risperidona) generado con un anticuerpo 5-9 depositado en la zona de reacción 8 y un acompañante de unión competitiva de risperidona marcado en la zona de conjugado (Figura 9). Los acompañantes de unión competitiva marcados de la zona de conjugado compiten con los fármacos presentes en las muestras para unirse a los anticuerpos. Se detecta la cantidad de marcador y esto es un indicio de la cantidad de fármaco presente en la muestra (así, la cantidad o nivel de la señal es inversamente proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra; ver Figura 3).

40 Para confirmar que los conjugados de los acompañantes de unión competitiva marcados no se unen a los anticuerpos depositados en las zonas de reacción, se realizaron controles negativos usando muestras que no contenían fármacos. En referencia a la Tabla 3, una muestra que no contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada, pero no aripiprazol marcado), hasta llegar a la zona

de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2. La Tabla 3 de más abajo muestra los resultados, que confirman que no hay ninguna respuesta a la dosis y que los conjugados de olanzapina, quetiapina y risperidona que se mueven por acción capilar a través de la zona de reacción no se unen al anticuerpo de aripiprazol.

5

Tabla 3

Aripiprazol-Clon 5C7-Modelo Matemático 1 (Conc. de 0 ng/mL)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de Reacción	Zona de Estudio	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Promedio
ARIP-MM1	OLAN, QUET, RISP	ARIP	2	0,77	1,56	3,99
ARIP-MM1	OLAN, QUET, RISP		4	-0,02	0,06	4,14
ARIP-MM1	OLAN, QUET, RISP		6	0,09	0,10	4,29
ARIP-MM1	OLAN, QUET, RISP		8	0,13	0,12	4,61
Los demás conjugados no se unen al Aripiprazol						

En referencia a la Tabla 4, una muestra que no contiene olanzapina se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene aripiprazol marcado, quetiapina marcada y risperidona marcada, pero no olanzapina marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4. La Tabla 4 de más abajo muestra los resultados, que confirman que no hay ninguna respuesta a la dosis y que los conjugados de aripiprazol, quetiapina y risperidona que se mueven por acción capilar a través de la zona de reacción no se unen al anticuerpo de olanzapina.

10

15

Tabla 4

OLAN-Clon 4G9-1-Modelo Matemático 1 (Conc. de 0 ng/mL)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de Reacción	Zona de Estudio	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Promedio
OLAN-MM1	ARIP, QUET, RISP		2	-0,03	0,05	4,38
OLAN-MM1	ARIP, QUET, RISP	OLAN	4	0,74	1,10	4,56
OLAN-MM1	ARIP, QUET, RISP		6	0,06	0,09	4,79
OLAN-MM1	ARIP, QUET, RISP		8	0,11	0,13	5,17
Los demás conjugados no se unen a la Olanzapina						

En referencia a la Tabla 5, una muestra que no contiene quetiapina se deposita en la zona de muestras y se mueve

20

debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada y risperidona marcada, pero no quetiapina marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de quetiapina (11) en la zona de reacción 6. La Tabla 5 de más abajo muestra los resultados, que confirman que no hay ninguna respuesta a la dosis y que los conjugados de aripiprazol, olanzapina y risperidona que se mueven por acción capilar a través de la zona de reacción no se unen al anticuerpo de quetiapina.

Tabla 5

Quetiapina-Clon 11-Modelo Matemático 1 (Conc. de 0 ng/mL)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de Reacción	Zona de Estudio	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Promedio
QUET-MM1	ARIP-OLAN-RISP		2	-0,01	0,07	3,85
QUET-MM1	ARIP-OLAN-RISP		4	0,01	0,12	4,01
QUET-MM1	ARIP-OLAN-RISP	QUET	6	0,03	0,08	4,24
QUET-MM1	ARIP-OLAN-RISP		8	0,04	0,07	4,56
Los demás conjugados no se unen a la Quetiapina						

En referencia a la Tabla 6, una muestra que no contiene risperidona se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada y quetiapina marcada, pero no risperidona marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. La Tabla 6 de más abajo muestra los resultados, que confirman que no hay ninguna respuesta a la dosis y que los conjugados de aripiprazol, olanzapina y quetiapina que se mueven por acción capilar a través de la zona de reacción no se unen al anticuerpo de risperidona.

Tabla 6

Risperidona-Clon 5-9-Modelo Matemático 1 (Conc. de 0 ng/mL)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de Reacción	Zona de Estudio	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Promedio
RISP-MM1	ARIP,OLAN,QUET		2	0,02	0,11	7,43
RISP-MM1	ARIP,OLAN,QUET		4	0,05	0,14	7,73
RISP-MM1	ARIP,OLAN,QUET		6	0,20	0,19	8,11
RISP-MM1	ARIP,OLAN,QUET	RISP	8	1,97	3,23	8,85
Los demás conjugados no se unen a la Risperidona						

Para confirmar que los conjugados de los acompañantes de unión competitiva marcados solo se unen a sus respectivos anticuerpos depositados en las zonas de reacción, se realizaron controles negativos adicionales usando de nuevo muestras que no contenían fármacos. En referencia a la Tabla 7, una muestra que no contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene aripiprazol marcado), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, además de anticuerpos de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpos de quetiapina (11) en la zona de reacción 6, y anticuerpos de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. La Tabla 7 de más abajo muestra los resultados, que confirman que no hay ninguna respuesta a la dosis, excepto en el caso de los anticuerpos de aripiprazol 5C7 (en la zona de reacción 2).

Tabla 7

Aripiprazol-Clon 5C7-Modelo Matemático 1 de 0 ng/mL)				(Conc.		
Ensavo-MM	Coni.	Zona de	Zona de	Área Media	Altura Media	Fondo
ARIP-MM1	ARIP.OLAN.	ARIP	2	60.34	97.53	5.44
ARIP-MM1	ARIP.OLAN.		4	2.86	3.91	11.66
ARIP-MM1	ARIP.OLAN.		6	1.12	1.23	11.03
ARIP-MM1	ARIP.OLAN.		8	3.14	4.19	12.94
Solo hay unión en la zona de reacción del Aripiprazol						

En referencia a la Tabla 8, una muestra que no contiene olanzapina se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene olanzapina marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, además de anticuerpos de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpos de quetiapina (11) en la zona de reacción 6, y anticuerpos de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. La Tabla 8 de más abajo muestra los resultados, que confirman que no hay ninguna respuesta a la dosis, excepto en el caso de los anticuerpos de olanzapina 4G9-1 (en la zona de reacción 4).

Tabla 8

OLAN-Clon 4G9-1-Modelo Matemático 1 (Conc. de 0 ng/mL)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de Reacción	Zona de Estudio	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Promedio
OLAN-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		2	0,02	0,08	4,86
OLAN-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		4	34,23	51,80	5,39
OLAN-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		6	0,22	0,32	5,39
OLAN-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		8	0,15	0,17	5,59
Solo hay unión en la zona de reacción de olanzapina						

En referencia a la Tabla 9, una muestra que no contiene quetiapina se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene quetiapina marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, además de anticuerpos de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpos de quetiapina (11) en la zona de reacción 6, y anticuerpos de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. La Tabla 9 de

más abajo muestra los resultados, que confirman que no hay ninguna respuesta a la dosis, excepto en el caso de los anticuerpos de quetiapina 11 (en la zona de reacción 6).

Tabla 9

Quetiapina-Clon 11-Modelo Matemático 1 (Conc. de 0 ng/mL)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de Reacción	Zona de Estudio	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Promedio
QUET-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		2	0,13	0,41	10,02
QUET-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		4	0,08	0,23	10,47
QUET-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP	QUET	6	140,35	181,33	7,91
QUET-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		8	1,58	2,61	11,53
Solo hay unión en la zona de reacción de quetiapina						

En referencia a la Tabla 10, una muestra que no contiene risperidona se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene risperidona marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, además de anticuerpos de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpos de quetiapina (11) en la zona de reacción 6, y anticuerpos de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. La Tabla 10 de más abajo muestra los resultados, que confirman que no hay ninguna respuesta a la dosis, excepto en el caso de los anticuerpos de risperidona 5-9 (en la zona de reacción 8).

Tabla 10

Risperidona-Clon 5-9-Modelo Matemático 1 (Conc. de 0 ng/mL)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de Reacción	Zona de Estudio	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Promedio
RISP-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		2	1,03	1,51	9,07
RISP-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		4	0,65	0,91	9,60
RISP-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		6	2,61	6,39	10,48
RISP-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP	RISP	8	55,98	100,91	11,58
Solo hay unión en la zona de reacción de risperidona						

Los resultados que se han mostrado previamente confirman que los conjugados de acompañantes de unión competitiva marcados sólo se unen a sus respectivos anticuerpos en la zona de reacción.

Las Figuras 10-13 muestran las curvas típicas de respuesta a una dosis en las zonas de reacción de anticuerpos específicos, y son la prueba de la respuesta a la dosis, dependiendo de una concentración baja/alta, de cada ensayo específico en presencia de otros conjugados. En la Figura 10, una muestra que contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2. Tal y como se muestra en la Figura 10, se generó una curva típica de respuesta a una dosis solamente en el caso del aripiprazol, y no para la olanzapina, la quetiapina o la risperidona.

En la Figura 11, una muestra que contiene olanzapina se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4. Tal y como se muestra en la Figura 11, se generó una curva típica de respuesta a una dosis solamente en el caso de la olanzapina, y no para el aripiprazol, la quetiapina o la risperidona.

En la Figura 12, una muestra que contiene quetiapina se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de quetiapina (11) en la zona de reacción 6. Tal y como se muestra en la Figura 12, se generó una curva típica de respuesta a una dosis solamente en el caso de la quetiapina, y no para el aripiprazol, la olanzapina o la risperidona.

En la Figura 13, una muestra que contiene risperidona se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. Tal y como se muestra en la Figura 13, se generó una curva típica de respuesta a una dosis solamente en el caso de la risperidona, y no para el aripiprazol, la olanzapina o la quetiapina.

Las Figuras 14-17 muestran las curvas típicas de respuesta a una dosis de cada ensayo en presencia de otros conjugados y anticuerpos. En la Figura 14, una muestra que contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, de nuevo, contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, además de anticuerpos de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpos de quetiapina (11) en la zona de reacción 6, y anticuerpos de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. Tal y como se muestra en la Figura 14, se generó una curva típica de respuesta a una dosis en el caso del aripiprazol. Cuando una muestra que contenía olanzapina se depositó en la zona de muestras de este chip, se generó una curva típica de respuesta a una dosis para la olanzapina, tal y como se muestra en la Figura 15. Cuando una muestra que contenía quetiapina se depositó en la zona de muestras de este chip, se generó una curva típica de respuesta a una dosis para la quetiapina, tal y como se muestra en la Figura 16. Cuando una muestra que contenía risperidona se depositó en la zona de muestras de este chip, se generó una curva típica de respuesta a una dosis para la risperidona, tal y como se muestra en la Figura 17.

Las Figuras 18-21 muestran las comparaciones entre las curvas de respuesta a una dosis generadas como controles positivos (Figuras 6-9) y las curvas de respuesta a una dosis generadas en un formato múltiple (Figuras 14-17). La comparación del aripiprazol se muestra en la Figura 18; la de la olanzapina, en la Figura 19; la de la quetiapina, en la Figura 20; y la de la risperidona, en la Figura 21. Estas Figuras muestran que las curvas de los controles positivos son similares a las curvas múltiples.

Estos datos demuestran que el dispositivo de ensayo de flujo lateral de la presente invención puede utilizarse para detectar múltiples fármacos o medicamentos antipsicóticos usando una sola muestra de un paciente en un dispositivo portátil y en el centro de atención (in situ).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.
Janssen Pharmaceutica NV

<120> Anticuerpos para quetiapina y uso de los mismos

<130> P071316EP

<150> US 61/691,659

<151> 2012-08-21

<160> 56

5

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 399

10

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

15

<400> 1

atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct ggatatctgg tacctatggg 60

20

gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgg caacaggaga taaggctact 120

atgagctgca agtccagtc gagtctgttc aacagtagaa accaaaagag ctacttggcc 180

25

tggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg 240

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc 300

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca atttattact gtcagaatga ttatagttat 360

30

ccattcacgt tcggcacggg gacaaaattg gaaataaga 399

<210> 2

<211> 399

35

<212> **ADN**

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

40

<400> 2

atgggattca gcaggatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactcccag 60

45

gcttttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggcct ctggctccac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct 180

50

agacagggcc tggaatggat tggagctatt tatccaggaa atgggtgatac ttcctacaat 240

cagaagttca agggcagggc cactctgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

55

cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcggctctatt tctgtgctaa ctggggcttt 360

gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca 399

<210> 3

60

<211> 133

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

5 <400> 3

10 Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

15 Gly Thr Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

20 Val Ala Thr Gly Asp Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

25 Leu Phe Asn Ser Arg Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

30 Lys Pro Trp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80

35 Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

40 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr
100 105 110

45 Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr
115 120 125

50 Lys Leu Glu Ile Arg
130

<210> 4

<211> 133

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

50

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 4

55

ES 2 822 004 T3

5	Met Gly Phe Ser Arg Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Thr Gly	
	1 5 10 15	
10	Val His Ser Gln Ala Phe Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg	
	20 25 30	
15	Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe	
	35 40 45	
20	Thr Ser Tyr Asn Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu	
	50 55 60	
25	Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn	
	65 70 75 80	
30	Gln Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Ser Ser	
	85 90 95	
35	Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val	
	100 105 110	
40	Tyr Phe Cys Ala Asn Trp Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
	115 120 125	
45	Leu Ser Val Ser Ser	
	130	
50	<210> 5	
	<211> 399	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Secuencia de anticuerpo	
60	<400> 5	
	atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct ggatatctgg tacctatggg	60
	gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgg caacaggaga taaggctact	120
	atgagctgca agtccagtca gagtctgttc aacagtagaa accaaaagag ctacttggcc	180
	tggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg	240
	gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc	300
	atcagcagtg tgcaggctga agacctggca atttattact gtcagaatga ttatagttat	360
	ccattcacgt tcggcacggg gacaaaattg gaaataaga	399

ES 2 822 004 T3

<210> 6
 <211> 399
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 6

10

atgggattca gcaggatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactcccag 60

15

gcttttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggcct ctggctccac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct 180

agacagggcc tggaatggat tggagctatt tatccaggaa atggtgatac ttcctacaat 240

20

cagaagttca agggcagggc cacactgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcggtctatt tctgtgctaa ctggggcttt 360

25

gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca 399

<210> 7
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 7

35

ES 2 822 004 T3

5 Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
 1 5 10 15
 Gly Thr Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 10 Val Ala Thr Gly Asp Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45
 15 Leu Phe Asn Ser Arg Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 50 55 60
 20 Lys Pro Trp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80
 25 Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95
 30 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr
 100 105 110
 35 Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr
 115 120 125
 Lys Leu Glu Ile Arg
 130
 40 <210> 8
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 50 <400> 8

ES 2 822 004 T3

	Met	Gly	Phe	Ser	Arg	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Thr	Gly	
	1				5					10					15		
5	Val	His	Ser	Gln	Ala	Phe	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	
				20					25					30			
10	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	
			35					40					45				
15	Thr	Ser	Tyr	Asn	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Pro	Arg	Gln	Gly	Leu	
		50					55					60					
20	Glu	Trp	Ile	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Ser	Tyr	Asn	
	65					70					75					80	
25	Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	
					85					90					95		
30	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	
				100					105					110			
35	Tyr	Phe	Cys	Ala	Asn	Trp	Gly	Phe	Glu	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
			115				120					125					
40	Leu	Ser	Val	Ser	Ser												
		130															
45	<210>	9															
	<211>	381															
	<212>	ADN															
	<213>	Secuencia Artificial															
50	<220>																
	<223>	Secuencia de anticuerpo															
55	<400>	9															
	atggagtcac	agactcaggt	ctttgtattc	gtgttgctct	ggttgtctgg	tggagatgga										60	
	gacattgtga	tgaccagtc	tcaaaaattc	atgtccacat	cactaggaga	cagggtcagc										120	
	atcacctgca	aggccagtca	gaatgtggga	atztatgttt	cctggatatca	acagaaacca										180	
	gggaaatctc	ctaaagcact	aatttactgg	tcttcaaacc	ggttcactgg	agtcctgat										240	
	cgtttcacag	gcagtggatc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcaccga	tgtgcagtct										300	
	gaagacttgg	cagattattt	ctgtgagcaa	tatagcagcg	atccgtatac	gttcggatcg										360	
	gggaccaagc	tggaaataaa	a													381	
	<210>	10															

<211> 399
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 10

10	atggaaagac actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccactcccag	60
	gtccaactgc agcagtctgc ggctgaactg gcaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
15	tgcaagactt ctggctacac cttcactagc gaccggatgc actgggtaac acagaggcct	180
	ggacaggggc tggagtggat tggatacatt cttcctagaa atgtttatac taaatacaat	240
	aaaaagtcca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccagtat agcctacatc	300
20	caactgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtaaa gtctgacggg	360
	ggctactggg gccaaaggcac cactctcaca gtctcctca	399

25 <210> 11
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 11

35	Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Phe Val Leu Leu Trp Leu Ser	
	1 5 10 15	
40	Gly Gly Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser	
	20 25 30	
45	Thr Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn	
	35 40 45	
50	Val Gly Ile Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro	
	50 55 60	
55	Lys Ala Leu Ile Tyr Trp Ser Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp	
	65 70 75 80	
60	Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr	
	85 90 95	
	Asp Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser	
	100 105 110	
	Ser Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
	115 120 125	

<210> 12
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 12

10

Met Glu Arg His Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15

15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Ala Arg
 20 25 30

20

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

25

Thr Ser Asp Arg Met His Trp Val Ile Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

30

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Leu Pro Arg Asn Val Tyr Thr Lys Tyr Asn
 65 70 75 80

35

Lys Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser
 85 90 95

40

Ile Ala Tyr Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Lys Ser Asp Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 115 120 125

45

Leu Thr Val Ser Ser
 130

50

<210> 13
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 13

ES 2 822 004 T3

	atggagtcac agactcaggt ctttgatttc gtgttgctct ggttgctctgg tggatgatga	60
	gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc	120
5	atcacctgca aggccagtc gaattgtgga atttatgtat cctggatca acagaaacca	180
	gggaaatctc cttaaagcact aatttattgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat	240
	cgcttcacag gcagtggatc tgggacagac ttcaactctca ccatcaccaa tgtgcagtct	300
10	gaagacttgg cagaatattt ctgtgaacaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg	360
	gggaccaagc tagaaataaa a	381
15	<210> 14 <211> 399 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
20	<220> <223> Secuencia de anticuerpo	
	<400> 14	
25	atggaaaggc actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccactcccag	60
	gtccaactgc agcagtctgc ggctgaactg gtaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
	tgcaagactt ctggctacat cttcactagc gaccggatgc actgggtaaa acagaggcct	180
30	ggacagggtc tggagtggat tggatacatt attcctagaa atttttatac taaatacaat	240
	cagaaattca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccaatac agcctacatg	300
35	cagttgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtgaa atctgacggg	360
	gcctactggg gccaaaggcac cactctcaca gtctcctca	399
40	<210> 15 <211> 127 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	
45	<220> <223> Secuencia de anticuerpo	
	<400> 15	
50	Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Phe Val Leu Leu Trp Leu Ser	
	1 5 10 15	
55	Gly Gly Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser	
	20 25 30	
60	Thr Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn	
	35 40 45	
	Val Gly Ile Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro	
	50 55 60	

ES 2 822 004 T3

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

5 Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr
 85 90 95

10 Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser
 100 105 110

15 Ser Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 115 120 125

20 <210> 16
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

25 <400> 16

Met Glu Arg His Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15

30 Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30

35 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe
 35 40 45

40 Thr Ser Asp Arg Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

45 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ile Pro Arg Asn Phe Tyr Thr Lys Tyr Asn
 65 70 75 80

50 Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95

55 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Lys Ser Asp Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 115 120 125

60 Leu Thr Val Ser Ser
 130

<210> 17

ES 2 822 004 T3

<211> 393
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 17

10	atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagtagtgat	60
	gttgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc	120
15	tcttggttggc ctagtcagag ccttgttagac agttatggaa acacctattt acattggtat	180
	ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct	240
	ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc	300
20	agagtggagg ctgaggatct gggaatttac ttttgctctc aaactacata tgttccgtat	360
	acgttcggat cggggaccaa gctggaaatg aaa	393

25 <211> 420
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 18

35	atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccactcccag	60
	gttcagctgc accagtctgg agctgagctg atgaagcctg ggcctcagt gaagatatcc	120
40	tgcaaggcta ccggctacac atttagtagg tactggatag agtggataaa acagaggcct	180
	ggccatggcc ttgagtggat tggagagttt ctacctggaa gtggaaattc taactacaat	240
	gctaaattca agggcaaggc caccttcact gcagcaacat cctccaacac agcctacatg	300
45	caactcagca gtgtgacatc tgaagactct gccgtctatt tctgtgcaac ctggtacgat	360
	gttaactacc gctatcttat ggactattgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	420

50 <210> 19
<211> 131
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

55 <220>
<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 19

60

ES 2 822 004 T3

	Met	Lys	Leu	Pro	Val	Arg	Leu	Leu	Val	Leu	Met	Phe	Trp	Ile	Pro	Ala
	1				5					10					15	
5	Ser	Ser	Ser	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val
				20					25					30		
	Ser	Leu	Gly	Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Trp	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu
10			35					40					45			
	Val	Asp	Ser	Tyr	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro
15		50					55					60				
	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
20	65					70					75					80
	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
					85					90					95	
25	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Ile	Tyr	Phe	Cys
				100					105					110		
30	Ser	Gln	Thr	Thr	Tyr	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu
			115					120					125			
35	Glu	Met	Lys													
		130														
40	<210>	20														
	<211>	140														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														
45	<220>															
	<223>	Secuencia de anticuerpo														
	<400>	20														

ES 2 822 004 T3

	Met	Glu	Trp	Thr	Trp	Val	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly	
	1				5					10					15		
5	Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	His	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Met	Lys	
				20					25					30			
10	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Tyr	Thr	Phe	
			35					40					45				
15	Ser	Arg	Tyr	Trp	Ile	Glu	Trp	Ile	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	His	Gly	Leu	
	50						55					60					
20	Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Phe	Leu	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Asn	Tyr	Asn	
	65					70					75					80	
25	Ala	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Phe	Thr	Ala	Ala	Thr	Ser	Ser	Asn	
					85					90					95		
30	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	
				100					105					110			
35	Tyr	Phe	Cys	Ala	Thr	Trp	Tyr	Asp	Val	Asn	Tyr	Arg	Tyr	Leu	Met	Asp	
			115					120					125				
40	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		130					135					140					
40	<210> 21																
	<211> 393																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																
45	<220>																
	<223> Secuencia de anticuerpo																
	<400> 21																
50	atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgat																60
	attgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc																120
55	tcttgcaggt ctagtcagag ccttgtacgc agtaatggga acacctatctt acattggtac																180
	ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct																240
	gggggtccccg acaggttcag tggcagtgga tcaggacag atttcacact caagatcagc																300
60	agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgctctc aaagtacaca tgttccgtat																360
	acgttcggat cggggaccaa gctggaaata aaa																393

<210> 22
 <211> 420
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 22

10

atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ccgcaggtgt ccactcccag 60

gttcagctgc agcagtctgg agctgtactg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc 120

15

tgcaaggcta ctggctacac attcattagg tactggatag agtgggtaaa gaagaggcct 180

ggacatggcc ttgactggat tggagaaatt ttacctggaa gtggaagtgc taactacaat 240

20

gagaacttca aggtcaaggc cactttcact gtagatactt cctccaacac agcctacatg 300

caactcaaca gcctgacatc tcaggactct gccgtctatt actgtgcaat ttggtacgat 360

25

ggtaattacc gctctcttat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

<210> 23
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 23

35

ES 2 822 004 T3

	Met	Lys	Leu	Pro	Val	Arg	Leu	Leu	Val	Leu	Met	Phe	Trp	Ile	Pro	Ala
	1				5					10					15	
5	Ser	Ser	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val
				20					25					30		
10	Ser	Leu	Gly	Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu
			35					40					45			
15	Val	Arg	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro
	50						55					60				
20	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
	65					70					75					80
25	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
					85					90					95	
30	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys
				100					105					110		
35	Ser	Gln	Ser	Thr	His	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu
			115					120					125			
40	Glu	Ile	Lys													
	130															
45	<210>	24														
	<211>	140														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														
	<220>															
	<223>	Secuencia de anticuerpo														
	<400>	24														

ES 2 822 004 T3

	Met	Glu	Trp	Thr	Trp	Val	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly	
	1				5					10					15		
5	Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Val	Leu	Met	Lys	
				20					25					30			
10	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Tyr	Thr	Phe	
			35					40					45				
15	Ile	Arg	Tyr	Trp	Ile	Glu	Trp	Val	Lys	Lys	Arg	Pro	Gly	His	Gly	Leu	
		50					55					60					
20	Asp	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Leu	Pro	Gly	Ser	Gly	Ser	Ser	Asn	Tyr	Asn	
	65					70					75					80	
25	Glu	Asn	Phe	Lys	Val	Lys	Ala	Thr	Phe	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	
					85					90					95		
30	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Gln	Asp	Ser	Ala	Val	
				100					105						110		
35	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Asn	Tyr	Arg	Ser	Leu	Met	Asp	
			115					120					125				
40	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		130					135					140					
45	<210> 25																
	<211> 393																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																
50	<220>																
	<223> Secuencia de anticuerpo																
55	<400> 25																
	atgaagttgc	ctgtaggct	gttggtgctg	atgttctgga	ttcctgcttc	cagcagtgat										60	
	attgtgatga	cccaaactcc	actctccctg	cctgtcagtc	ttggagatca	agcctccatc										120	
60	tcttgcaggt	ctagtcagag	ccttgtacgc	agtaatggaa	acacctatatt	acattggtac										180	
	ctgcagaagc	caggccagtc	tccaaagctc	ctgatctaca	aagtttccaa	ccgattttct										240	
	gggggtccccg	acaggttcag	tggcagtggg	tcaggacag	atttcacact	caagatcagc										300	
	agagtggagg	ctgaggatct	gggagtttat	ttctgctctc	aaagtacaca	tgttccgtat										360	
	acgttcggat	cggggaccaa	gctggaaata	aaa												393	
60	<210> 26																
	<211> 420																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

5 <400> 26

	atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ccgcaggtgt ccactcccag	60
	gttcagctgc agcagtctgg agctgtactg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc	120
10	tgcaaggcta ctggctacac attcattagg tactggatag agtgggtaaa gaagaggcct	180
	ggacatggcc ttgactggat tggagaaatt ttacctggaa gtggaagttc taactacaat	240
15	gagaacttca aggtcaaggc cactttcact gtagatactt cctccaacac agcctacatg	300
	caactcaaca gcctgacatc tcaggactct gccgtctatt actgtgcaat ttggtacgat	360
20	ggtaattacc gctctcttat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	420

<210> 27

<211> 131

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

30 <400> 27

ES 2 822 004 T3

	Met	Lys	Leu	Pro	Val	Arg	Leu	Leu	Val	Leu	Met	Phe	Trp	Ile	Pro	Ala
	1				5					10					15	
5	Ser	Ser	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val
				20					25					30		
10	Ser	Leu	Gly	Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu
			35					40					45			
15	Val	Arg	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro
	50						55					60				
20	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
	65					70					75					80
25	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
					85					90					95	
30	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys
				100					105					110		
35	Ser	Gln	Ser	Thr	His	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu
			115					120					125			
40	Glu	Ile	Lys													
	130															
	<210>	28														
	<211>	140														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														
	<220>															
45	<223>	Secuencia de anticuerpo														
	<400>	28														

5

Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

10

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Val Leu Met Lys
20 25 30

15

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

20

Ile Arg Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Lys Arg Pro Gly His Gly Leu
50 55 60

25

Asp Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn
65 70 75 80

30

Glu Asn Phe Lys Val Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

35

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Gln Asp Ser Ala Val
100 105 110

40

Tyr Tyr Cys Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Tyr Arg Ser Leu Met Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

45

<210> 29
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo

55

<400> 29

ES 2 822 004 T3

	atgagtgtgc ccactcaggt cctggcattg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt	60
5	gatatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	120
	atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag	180
	ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcggaagg tgtgccatca	240
10	aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	300
	gaggattttg ggacttatta ctgtcttcat tattacaata ttccgctcac gttcgggtgct	360
15	gggaccacgc tggagctgaa a	381
	<210> 30	
	<211> 414	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Secuencia de anticuerpo	
	<400> 30	
25	atgagagtgc tgattctttt gtggctgttc acagcctttc ctggtttcct gtctgatgtg	60
	cagcttcagg agtcaggacc tggcctgggtg aaaccttctc agtctctgtc cgtcacctgc	120
30	actgtcactg gctactccat catcagtggt tattactgga actggatccg gcagtttcca	180
	ggaaacaaac tggagtggct gggctccata cacaacagtg gtcgcactaa ctacaatcca	240
35	tctctcaaaa gtcgaatctc tatcagtcga gacacatcca agaaccaatt cttcctgcag	300
	ctggattctg tgactactga ggacacagcc acatattact gtcacttggg ggacgatggt	360
40	acctactctg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca	414
	<210> 31	
	<211> 127	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Secuencia de anticuerpo	
	<400> 31	
50		

ES 2 822 004 T3

5 Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 1 5 10 15
 10 Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
 20 25 30
 15 Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn
 35 40 45
 20 Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
 50 55 60
 25 Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 30 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn
 85 90 95
 35 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Leu His Tyr Tyr
 100 105 110
 40 Asn Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu Lys
 115 120 125
 45 <210> 32
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 32

ES 2 822 004 T3

Met	Arg	Val	Leu	Ile	Leu	Leu	Trp	Leu	Phe	Thr	Ala	Phe	Pro	Gly	Phe		
1				5					10					15			
5	Leu	Ser	Asp	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	
				20					25					30			
10	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Cys	Thr	Val	Thr	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ile	
				35				40					45				
15	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro	Gly	Asn	Lys	Leu	
		50					55					60					
20	Glu	Trp	Leu	Gly	Ser	Ile	His	Asn	Ser	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	
	65					70					75					80	
25	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Ile	Ser	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	
					85					90					95		
30	Phe	Phe	Leu	Gln	Leu	Asp	Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	
				100					105					110			
35	Tyr	Cys	His	Leu	Gly	Asp	Asp	Gly	Thr	Tyr	Ser	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	
			115					120					125				
40	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
			130				135										
45	<210>	33															
	<211>	381															
	<212>	ADN															
	<213>	Secuencia Artificial															
50	<220>																
	<223>	Secuencia de anticuerpo															
	<400>	33															
50	atgaggacccc	ctgctcagtt	tcttggaatc	ttgttgctct	ggtttccagg	tatcaagtgt										60	
	gacatcaaga	tgaccagtc	tccatcttcc	atgtatgcat	ctctaggaga	gagagtcact										120	
55	atctcttgca	aggcgagtca	ggacattaat	cgctatttaa	gctgggtcct	gcagaaacca										180	
	gggaaatctc	ctaagaccct	gatctatcgt	acaaacagat	tagtagatgg	ggtcccatca										240	
60	aggttcagtg	gcagtggatc	tggacaagat	tattctctca	ccatcagcag	cctggagtat										300	
	gaagatttgg	gaatttatta	ttgtctacat	tatgctgagt	ttcctccac	gttcggtgct										360	
	gggactaagc	tggagctgaa	a													381	

<210> 34
 <211> 414
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

 10 <400> 34

 atgtacttgg gactgaactg tgtattcata gtttttctct taaaaggtgt ccagagtgaa 60
 15 gtgaaacttg aggagtctgg aggaggcttg gtacaacctg gaggatccat gaaactctcc 120
 tgtgttgcct ctggattcat tttcagtaac tactggatgg actggatccg ccagtctcca 180
 20 gagaagggac ttgagtgggt tgctcaaatt agattgagat ctaataatta tgcgacacat 240
 tatgcgaggat ctttgaaagg gaggttcacc atctcaagag atgattccaa aagtactgtc 300
 tacctgcaaa tgaacagttt aagaactgaa gactctggca tttattactg tacgaggact 360
 25 atgattacga caccagcta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 414

 <210> 35
 30 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 35 <223> Secuencia de anticuerpo

 <400> 35

ES 2 822 004 T3

	Met	Arg	Thr	Pro	Ala	Gln	Phe	Leu	Gly	Ile	Leu	Leu	Leu	Trp	Phe	Pro
	1				5					10					15	
5	Gly	Ile	Lys	Cys	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met	Tyr
				20					25					30		
10	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp
			35					40					45			
15	Ile	Asn	Arg	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro
	50						55					60				
	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Thr	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Pro	Ser
	65					70				75					80	
20	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser
					85					90					95	
25	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Leu	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	His	Tyr	Ala
				100					105					110		
30	Glu	Phe	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
			115					120					125			
35	<210> 36															
	<211> 138															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial															
40	<220>															
	<223> Secuencia de anticuerpo															
	<400> 36															

ES 2 822 004 T3

	Met	Tyr	Leu	Gly	Leu	Asn	Cys	Val	Phe	Ile	Val	Phe	Leu	Leu	Lys	Gly	
	1				5					10					15		
5	Val	Gln	Ser	Glu	Val	Lys	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	
				20					25					30			
10	Pro	Gly	Gly	Ser	Met	Lys	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	
			35					40					45				
15	Ser	Asn	Tyr	Trp	Met	Asp	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	
		50					55					60					
20	Glu	Trp	Val	Ala	Gln	Ile	Arg	Leu	Arg	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	His	
	65					70					75					80	
25	Tyr	Ala	Glu	Ser	Leu	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	
					85					90					95		
30	Lys	Ser	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Thr	Glu	Asp	Ser	
				100					105					110			
35	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Arg	Thr	Met	Ile	Thr	Thr	Pro	Ser	Tyr	Trp	
		115						120					125				
40	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser							
		130					135										
45	<210> 37																
	<211> 381																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																
50	<220>																
	<223> Secuencia de anticuerpo																
55	<400> 37																
	atgagtggtgc	ccactcaggt	cctggcattg	ctgctgctgt	ggcttacaga	tgccagatgt											60
	gatatccaga	tgactcagtc	tccagcctcc	ctatctgcat	ctgtgggaga	aactgtcacc											120
	atcacatgtc	gagcaagtgg	gaatattcac	aattatttag	catggatatca	gcagaaacag											180
	ggaaaatctc	ctcagctcct	ggtctataat	acaaaatcct	tggcggaagg	tgtgccatca											240
	aggttcagtg	gcagtggatc	aggaacacaa	tattctctca	agatctacag	cctgcagcct											300
	gcggattttg	gggcttatta	ctgtcttcat	tattataata	ctccgctcac	tttcggtgct											360
	gggaccaagc	tagagctgag	a														381
	<210> 38																

ES 2 822 004 T3

<211> 414
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 38

10	atgagagtgc tgattctttt gtggctgttc acagcctttc ctggtatcct gtctgatgtg	60
	cagcttcagg agtcaggacc tggcctgggtg aaaccttctc agtctctgtc cgtcacctgc	120
15	actgtcactg gcttctccat caccagtggg tattactgga actggatccg gcagtttcca	180
	ggaaacaaac tggagtggat gggctacata cacaacagtg gtcgcactaa ctacaatcca	240
	tctctcaaaa gtcgaatctc tatcactcga gacacatcca aaaaccagtt cttcctgcag	300
20	ttgagttctg tgactaatgc ggacacagcc acatattact gtcacttggg ggacgatggg	360
	acctcctatg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca	414

25 <210> 39
 <211> 127
 <212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

35 <400> 39

ES 2 822 004 T3

5 Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

10 Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
20 25 30

15 Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn
35 40 45

20 Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
50 55 60

25 Gln Leu Leu Val Tyr Asn Thr Lys Ser Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

30 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Tyr
85 90 95

35 Ser Leu Gln Pro Ala Asp Phe Gly Ala Tyr Tyr Cys Leu His Tyr Tyr
100 105 110

Asn Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
115 120 125

40 <210> 40
<211> 138
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 40

50

5

Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Trp Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Ile
1 5 10 15

10

Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
20 25 30

15

Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Ile Thr
35 40 45

20

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu
50 55 60

25

Glu Trp Met Gly Tyr Ile His Asn Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

30

Phe Phe Leu Gln Leu Ser Ser Val Thr Asn Ala Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110

35

Tyr Cys His Leu Gly Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

40

<210> 41

<211> 384

<212> ADN

45 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

50

<400> 41

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt cataactgtcc 60

55

agaggacaaa ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctct gggggaggag 120

atcaccctaa cctgcagtgc cagctcgagt gtaaattaca tgcactggta ccagcagaag 180

tcaggcactt ctcccaaaact cttgatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccct 240

60

tctcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc ttttattctc tcacaatcag cagtgtggag 300

gctgaagatg ctgccgatta ttactgccat cagtggagta gttatccgta cacgttcgga 360

ggggggacca agctggaaat aaaa 384

ES 2 822 004 T3

5 <210> 42
 <211> 408
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

15 atggaatgga gttggatatt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
 gtccagttgc agcagtctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactaac tatgttattt actgggtgaa gcagaagcct 180
 20 gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatggtac taagtacaat 240
 gagaagttca aaggcaaggc cacactgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 25 gagctcagta gcctgacctc tgaggactct gcggtctatt actgtgcctg taacttcctc 360
 tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca 408

30 <210> 43
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 43

ES 2 822 004 T3

	Met	Asp	Phe	Gln	Val	Gln	Ile	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Ile	Ser	Ala	Ser	
	1				5					10					15		
5	Val	Ile	Leu	Ser	Arg	Gly	Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	
				20					25					30			
10	Met	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Glu	Ile	Thr	Leu	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	
			35					40					45				
15	Ser	Ser	Val	Asn	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	
		50					55					60					
20	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	
	65					70					75					80	
25	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Phe	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	
					85					90					95		
30	Ser	Ser	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Trp	
				100					105					110			
35	Ser	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
			115					120					125				
	<210> 44																
	<211> 136																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
40	<223> Secuencia de anticuerpo																
	<400> 44																

ES 2 822 004 T3

Met	Glu	Trp	Ser	Trp	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Gly	Thr	Ala	Gly	
1				5					10					15		
5	Val	His	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys
				20				25						30		
10	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
			35				40						45			
15	Thr	Asn	Tyr	Val	Ile	Tyr	Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
	50						55					60				
20	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Thr	Lys	Tyr	Asn
	65					70				75						80
25	Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser
				85					90						95	
30	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val
			100						105					110		
35	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Cys	Asn	Phe	Leu	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			115					120					125			
40	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
	130						135									
45	<210>	45														
	<211>	381														
	<212>	ADN														
	<213>	Secuencia Artificial														
50	<220>															
	<223>	Secuencia de anticuerpo														
55	<400>	45														
	atggagtcac	agattcaggc	atttgtattc	gtgtttctct	ggttgtcttg	tggtgacgga										60
	gacattgtga	tgaccagtc	tcacaaattc	atgtccacat	cagtaggaga	cagggtcagc										120
	atcacctgca	aggccagtca	ggatgtgaat	actgctgtag	cctggatatca	aaaaaaatta										180
	ggacaatctc	ctaaaactgct	gatttattgg	gcatccaccc	ggcacactgg	agtcctgat										240
	cgcttcacag	gcagtggatc	tgggacagat	tatactctca	ccatcagcag	tgtgcaggct										300
	gaagacctgg	cactttatta	ctgtcagcaa	cattatagca	ctccgtacac	gttcggaggg										360
	gggaccaagc	tggaataaaa	a													381

ES 2 822 004 T3

<210> 46
 <211> 411
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 46

10

atgggatgga gctatatcat cctcttttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcccag 60

gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120

15

tgcaaggcct ctggctacac cttcaccagc tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180

ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctggca acggtcgtac taactacaat 240

20

gataatttca tgatcagggc cactactgact gtggacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aagcctctac 360

ggtagccctct ttgcttcctg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 411

25

<210> 47
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 47

35

ES 2 822 004 T3

	Met	Glu	Ser	Gln	Ile	Gln	Ala	Phe	Val	Phe	Val	Phe	Leu	Trp	Leu	Ser
	1				5					10					15	
5	Gly	Val	Asp	Gly	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	His	Lys	Phe	Met	Ser
				20					25					30		
10	Thr	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp
			35					40					45			
15	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Lys	Lys	Leu	Gly	Gln	Ser	Pro
		50					55					60				
20	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Asp
	65					70					75					80
25	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
					85					90					95	
30	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Tyr
				100					105					110		
35	Ser	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
			115					120					125			
40	<210> 48															
	<211> 137															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial															
	<220>															
	<223> Secuencia de anticuerpo															
	<400> 48															

ES 2 822 004 T3

	Met	Gly	Trp	Ser	Tyr	Ile	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Thr	Ala	Thr	Asp	
	1				5					10					15		
5	Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Thr	
				20				25						30			
	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
			35				40						45				
10																	
	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
		50					55					60					
15																	
	Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Gly	Asn	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	
	65					70				75						80	
20																	
	Asp	Asn	Phe	Met	Ile	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	
					85					90					95		
25																	
	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	
				100					105					110			
30																	
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Leu	Tyr	Gly	Thr	Leu	Phe	Ala	Ser	Trp	Gly	
			115					120					125				
35																	
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala								
		130					135										
40																	
	<210>	49															
	<211>	393															
	<212>	ADN															
	<213>	Secuencia Artificial															
45																	
	<220>																
	<223>	Secuencia de anticuerpo															
50																	
	atggagacag	acacactcct	gctatgggtg	ctgctgctct	gggttcagg	ttccactggt										60	
	gacattgtac	tgacacagtc	tcctgtttcc	ttaactat	ctctgggcca	gagggccacc										120	
	atctcatgca	gggccagcca	aagtgtcagt	gcatctagct	atagttatat	gcactggtac										180	
	caacagaaag	caggacagcc	acccaaactc	ctcatcaagt	atgcatccaa	cctagaatct										240	
55	gggggtccctg	ccaggttcag	tggcagtggg	tctgggacag	acttcaccct	caacatccat										300	
	cctgtggagg	aggcggatac	tgcaacatac	tactgtcaac	acaattggga	ggttcctccg										360	
60	acgttcggtg	gaggcaccaa	gctggaaatc	aag												393	
	<210>	50															
	<211>	423															
	<212>	ADN															

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

5

<400> 50

	atggactcca ggctcaatth agththtcctt gtccttgtht taaaaggtgt ccagtgtgat	60
10	gtgcagttgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gaggggcccg gaaactctcc	120
	tgtgcagcct ctggattcac gttcagtagc thtggaatgc actgggttcg tcaggctcca	180
15	gagaaggggc tggaatgggt cgcataatth agtagtggca gtagtaccat ctactataga	240
	gacacagtga agggccgatt caccatctcc agagacaatc ccaagaacac cctgttcctg	300
	caaatgacca gtctaaggth tgaggacacg gccatgtatt actgtgcaag agggggggta	360
20	gtagththcga aagatggaaa cthtgactac tggggccaag gcaccactct cgcagtctcc	420
	tca	423

25

<210> 51

<211> 131

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 51

35

ES 2 822 004 T3

	Met	Glu	Thr	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro	
	1				5					10					15		
5																	
	Gly	Ser	Thr	Gly	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Val	Ser	Leu	Thr	
				20					25					30			
10																	
	Ile	Ser	Leu	Gly	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	
			35					40					45				
15																	
	Val	Ser	Ala	Ser	Ser	Tyr	Ser	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ala	
	50						55					60					
20																	
	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	
	65					70					75					80	
25																	
	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	
					85					90					95		
30																	
	Leu	Asn	Ile	His	Pro	Val	Glu	Glu	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	
				100					105					110			
35																	
	Gln	His	Asn	Trp	Glu	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	
			115					120					125				
40																	
	Glu	Ile	Lys														
	130																
45																	
	<210>	52															
	<211>	141															
	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
50																	
	<220>																
	<223>	Secuencia de anticuerpo															
	<400>	52															

ES 2 822 004 T3

	Met	Asp	Ser	Arg	Leu	Asn	Leu	Val	Phe	Leu	Val	Leu	Val	Leu	Lys	Gly	
	1				5					10					15		
5	Val	Gln	Cys	Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	
				20					25					30			
10	Pro	Gly	Gly	Ser	Arg	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	
			35					40					45				
15	Ser	Ser	Phe	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	
		50					55					60					
20	Glu	Trp	Val	Ala	Tyr	Ile	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Arg	
	65					70					75					80	
25	Asp	Thr	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Pro	Lys	Asn	
					85					90					95		
30	Thr	Leu	Phe	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	
				100					105					110			
35	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	Val	Val	Val	Ser	Lys	Asp	Gly	Asn	Phe	
			115					120					125				
40	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Ala	Val	Ser	Ser				
		130					135					140					
45	<210> 53																
	<211> 381																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																
50	<220>																
	<223> Secuencia de anticuerpo																
55	<400> 53																
	atgatgtcct	ctgctcagtt	ccttggyctc	ctgttgctct	gttttcaagg	taccagatgt											60
	gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagagtcacc											120
	aycagttgca	gtgcaagtca	gggcattagc	aattatttaa	actggtatca	gcagaaacca											180
	gatggaactg	ttaaactcct	gatctattac	acatcaagtt	tacactcagg	agtcccatca											240
	aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagat	tattctctca	ccatcagcaa	cctggaacct											300
	gaagatattg	ccacttacta	ttgtcagcag	tatagtaagc	ttccgtacac	gttcggaggg											360
	gggaccaaac	tggaaataaa	a														381

ES 2 822 004 T3

<210> 54
 <211> 399
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<400> 54

10

atggaaaggc actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccactcccag 60
 gtccaactgc agcagtctgc ggctgaactg gtaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 15 tgcaagactt ctggctacat cttcactagc gaccggatgc actgggtaaa acagaggcct 180
 ggacaggggtc tggagtggat tggatacatt attcctagaa atttttatac taaatacaat 240
 20 cagaaattca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccaatac agcctacatg 300
 cagttgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtgaa atctgacggg 360
 gcctactggg gccaaaggcac cactctcaca gtctcctca 399

25

<210> 55
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35

<400> 55

40

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

45

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30

50

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Xaa Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly
 35 40 45

55

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50 55 60

ES 2 822 004 T3

5 Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 10 Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser
 100 105 110
 15 Lys Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 115 120 125
 20 <210> 56
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 25 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 56
 30 Met Glu Arg His Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30
 35 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe
 35 40 45
 40 Thr Ser Asp Arg Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 45 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ile Pro Arg Asn Phe Tyr Thr Lys Tyr Asn
 65 70 75 80
 50 Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 55 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 60 Tyr Tyr Cys Val Lys Ser Asp Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 115 120 125
 Leu Thr Val Ser Ser
 130

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión del mismo, que se une a la quetiapina y que es un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión del mismo que comprende:

a) una secuencia de CDR1 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 43 a 58 de la SEQ ID NO:19; una secuencia de CDR2 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de la SEQ ID NO:19; una secuencia de CDR3 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de la SEQ ID NO:19; una secuencia de CDR1 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO:20; una secuencia de CDR2 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO:20; y una secuencia de CDR3 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 129 de la SEQ ID NO:20.

b) una secuencia de CDR1 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 43 a 58 de la SEQ ID NO:23; una secuencia de CDR2 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de la SEQ ID NO:23; una secuencia de CDR3 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de la SEQ ID NO:23; una secuencia de CDR1 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO:24; una secuencia de CDR2 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO:24; y una secuencia de CDR3 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 123 a 129 de la SEQ ID NO:24; o

c) una secuencia de CDR1 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 43 a 58 de la SEQ ID NO:27; una secuencia de CDR2 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de la SEQ ID NO:27; una secuencia de CDR3 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de la SEQ ID NO:27; una secuencia de CDR1 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO:28; una secuencia de CDR2 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO:28; y una secuencia de CDR3 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 123 a 129 de la SEQ ID NO:28.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el fragmento de unión de anticuerpo se selecciona del grupo de fragmentos que consiste de fragmentos de Fv, F(ab'), F(ab')₂, scFv, minicuerpos y diacuerpos.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

4. Un kit de ensayo que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Un dispositivo de ensayo que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. El dispositivo de ensayo de la reivindicación 5, en donde el dispositivo es un dispositivo de ensayo de flujo lateral.

7. Un método para detectar quetiapina en una muestra, el método comprendiendo:

(i) poner en contacto una muestra con la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión del mismo está marcado con un marcador detectable, en donde el anticuerpo marcado o fragmento de unión del mismo y la quetiapina presente en la muestra forman un compuesto marcado; y

(ii) detectar el compuesto marcado, detectando de este modo la quetiapina presente en la muestra.

8. Un método de inmunoensayo competitivo para detectar quetiapina en una muestra, el método comprendiendo:

(i) poner en contacto una muestra con la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y con quetiapina o con un acompañante de unión competitiva de la quetiapina, en donde el anticuerpo o fragmento de unión del mismo y la quetiapina o el acompañante de unión competitiva de la misma está marcada con un marcador detectable, y en donde la quetiapina de la muestra compite con la quetiapina o con un acompañante de unión competitiva de la misma para unirse al anticuerpo o fragmento de unión del mismo para formar un complejo; y

(ii) detectar la cantidad de marcador para detectar la quetiapina en la muestra.

9. El método de la reivindicación 8, en donde:

(i) la quetiapina, o el acompañante de unión competitiva la misma está marcada con el marcador detectable;

(ii) el anticuerpo o fragmento de unión del mismo está marcado un marcador detectable

10. El método de la reivindicación 8, en donde el inmunoensayo se realiza en un dispositivo de ensayo de flujo lateral y la muestra se aplica al dispositivo.

11. El método de la reivindicación 7 u 8, que comprende además detectar la presencia de uno o más analitos

además de la quetiapina.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el uno o más analitos son otros fármacos antipsicóticos distintos de la quetiapina.

13. El método de la reivindicación 12, en donde los fármacos antipsicóticos distintos de la quetiapina se seleccionan de un grupo que consiste de: risperidona, paliperidona, aripiprazol, olanzapina y metabolitos de los mismos.

14. El método de la reivindicación 7 u 8, que comprende además el paso de:

- (i) usar la detección de quetiapina para indicar el cumplimiento de un paciente con la terapia de quetiapina prescrita;
- (ii) usar la detección de quetiapina para determinar si un paciente debe pasarse de un régimen de quetiapina oral a un régimen de quetiapina inyectable;
- (iii) usar la detección de quetiapina para determinar si el nivel de dosis o el intervalo de dosificación de quetiapina oral o inyectable debe aumentarse o disminuirse para garantizar el cumplimiento o mantenimiento de niveles de fármaco eficaces o seguros;
- (iv) usar la detección de quetiapina como una ayuda en el inicio de la terapia con quetiapina proporcionando evidencias de la consecución de niveles de pK mínimos;
- (v) usar la detección de quetiapina para determinar la bioequivalencia de quetiapina en múltiples formulaciones o de múltiples fuentes;
- (vi) usar la detección de quetiapina para evaluar el impacto de la polifarmacia y las posibles interacciones fármaco-fármaco; o
- (vii) usar la detección de quetiapina para indicar que un paciente debería excluirse o incluirse en un ensayo clínico y es una ayuda en la monitorización posterior de la adherencia a los requisitos de medicación del ensayo clínico.

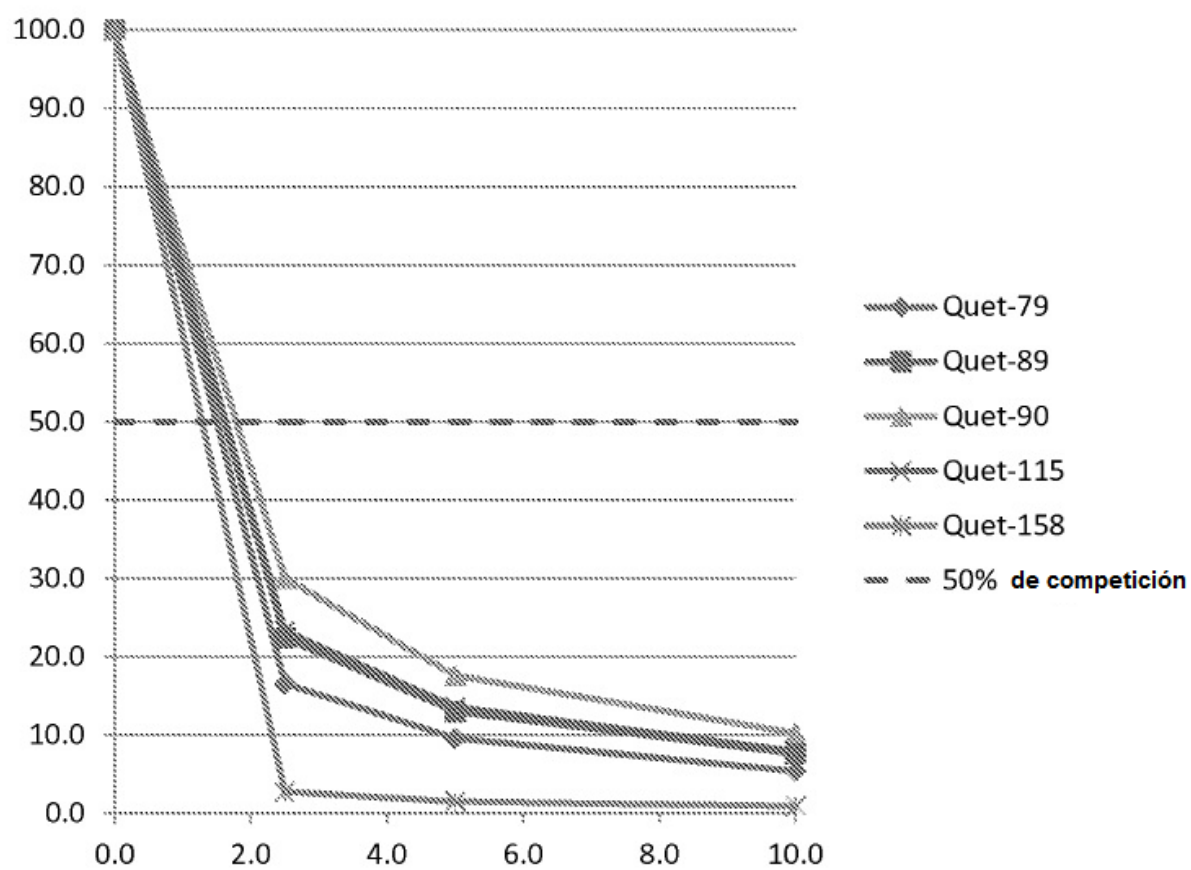
Fig. 1

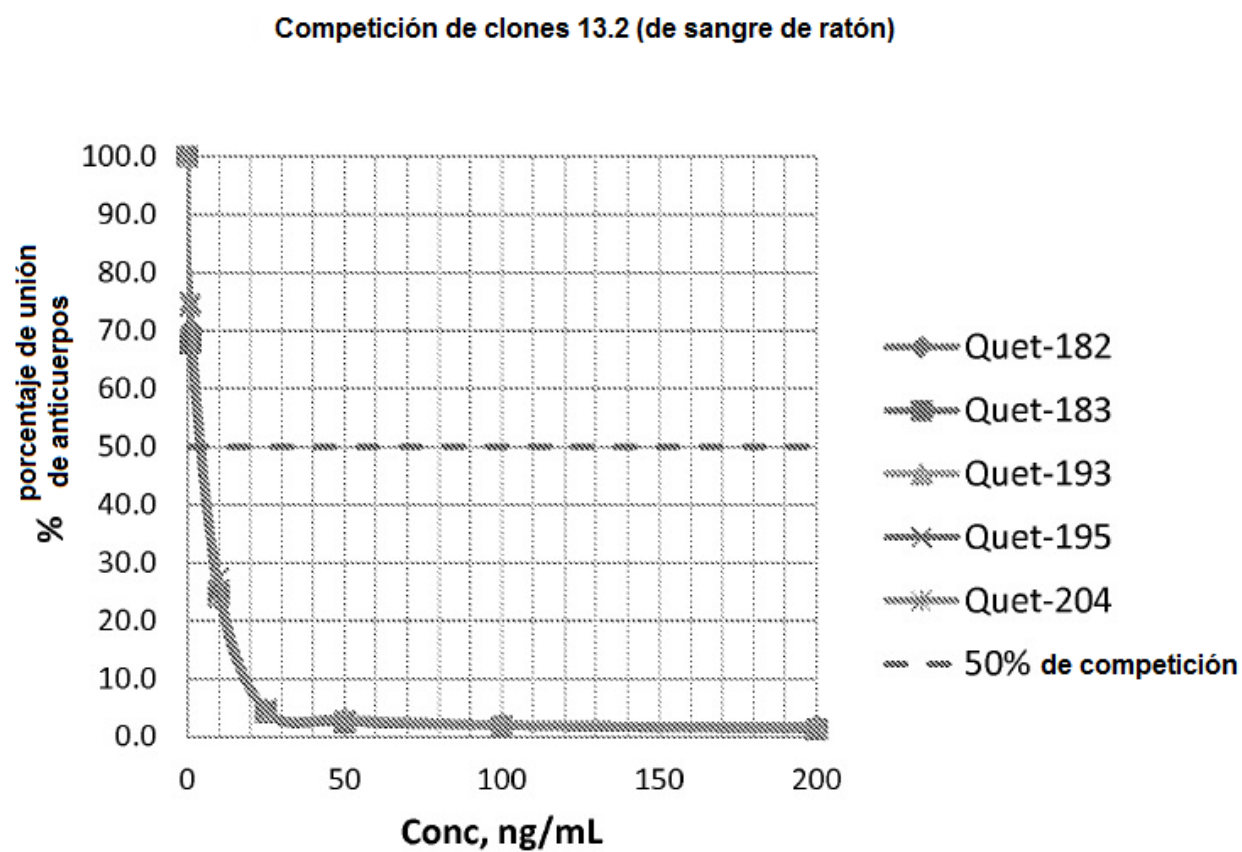
Fig. 2

Fig. 3

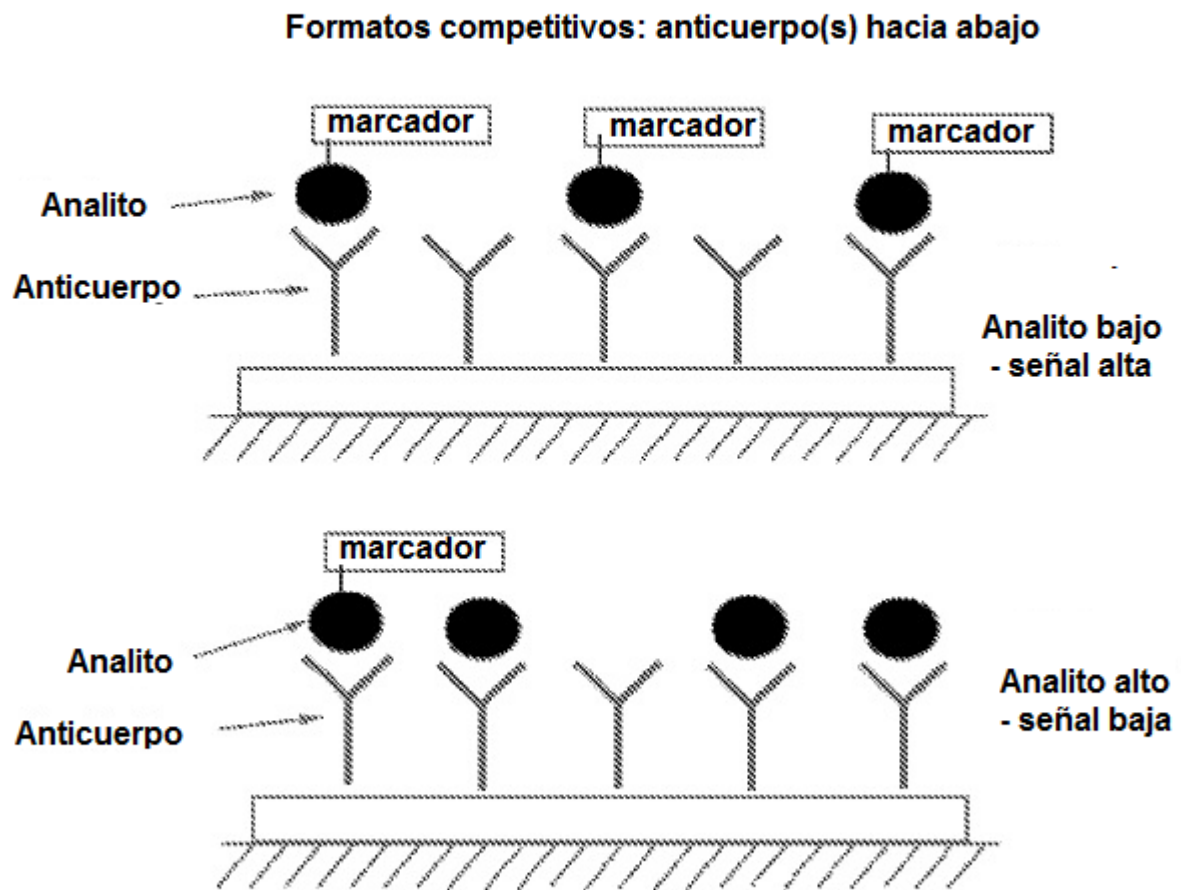


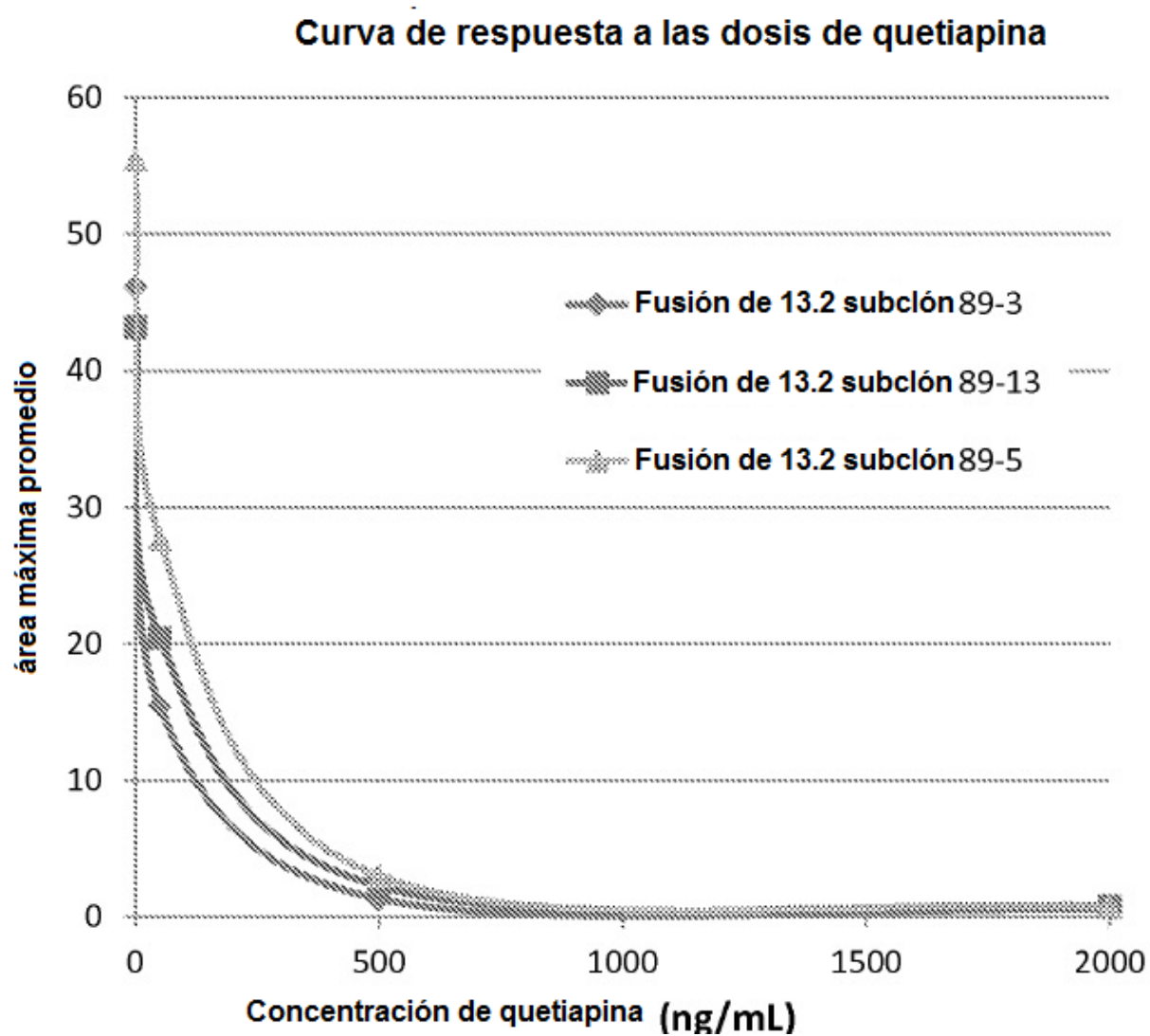
Fig. 4

Fig. 5

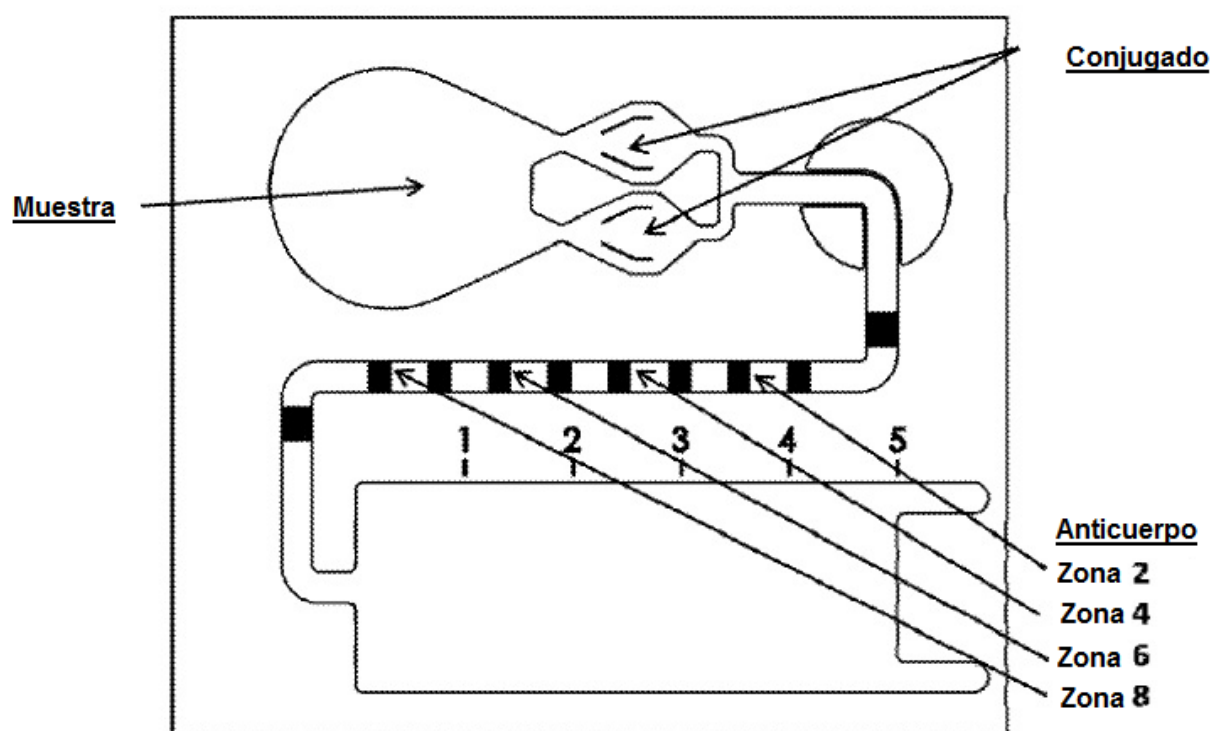


Fig. 6

**Área promedio del pico de aripiprazol vs.
concentración Clon 5C7**

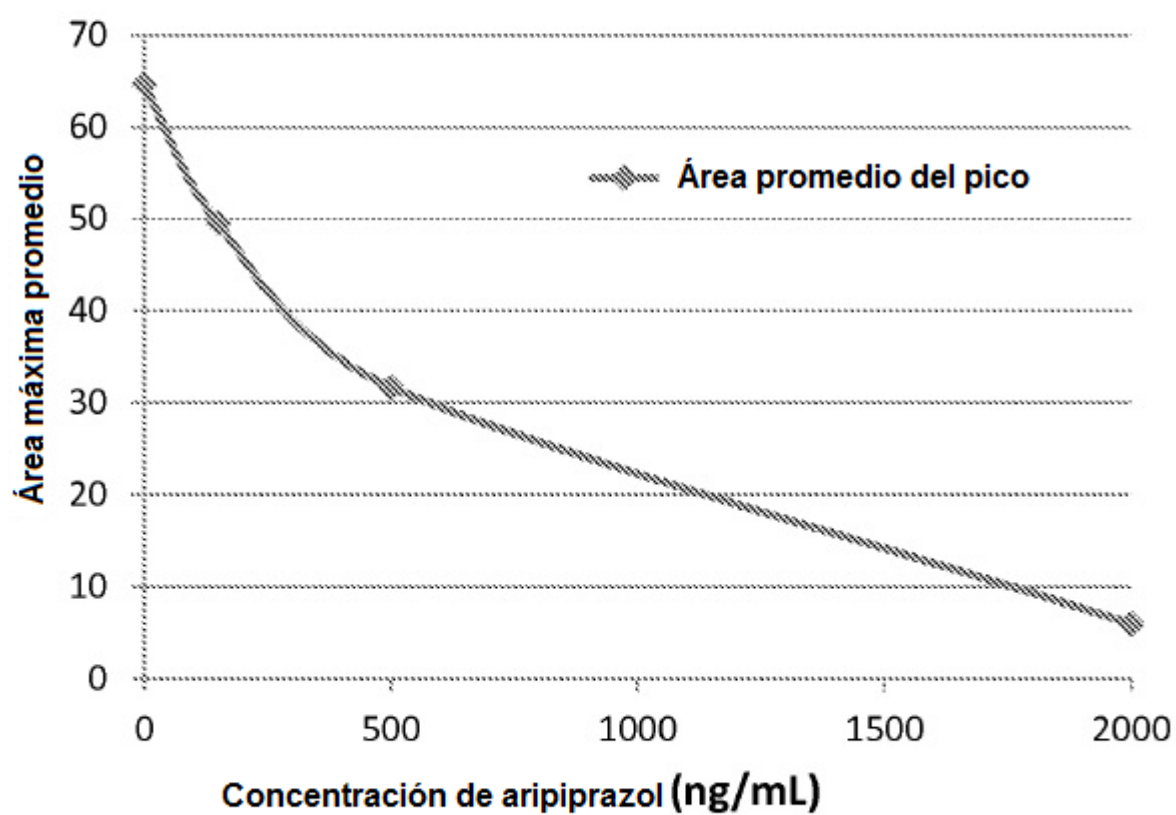


Fig. 7

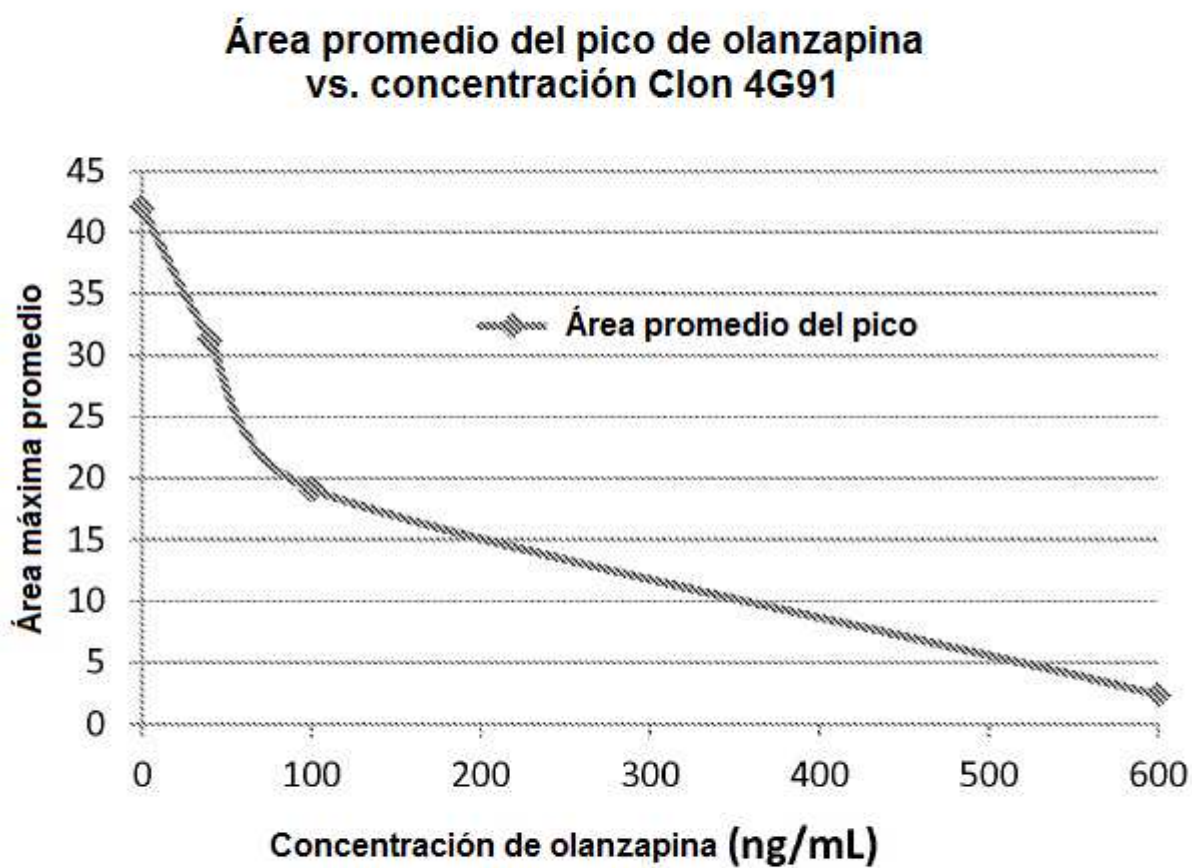


Fig. 8

**Área promedio del pico de quetiapina
vs. concentración Clon 11**

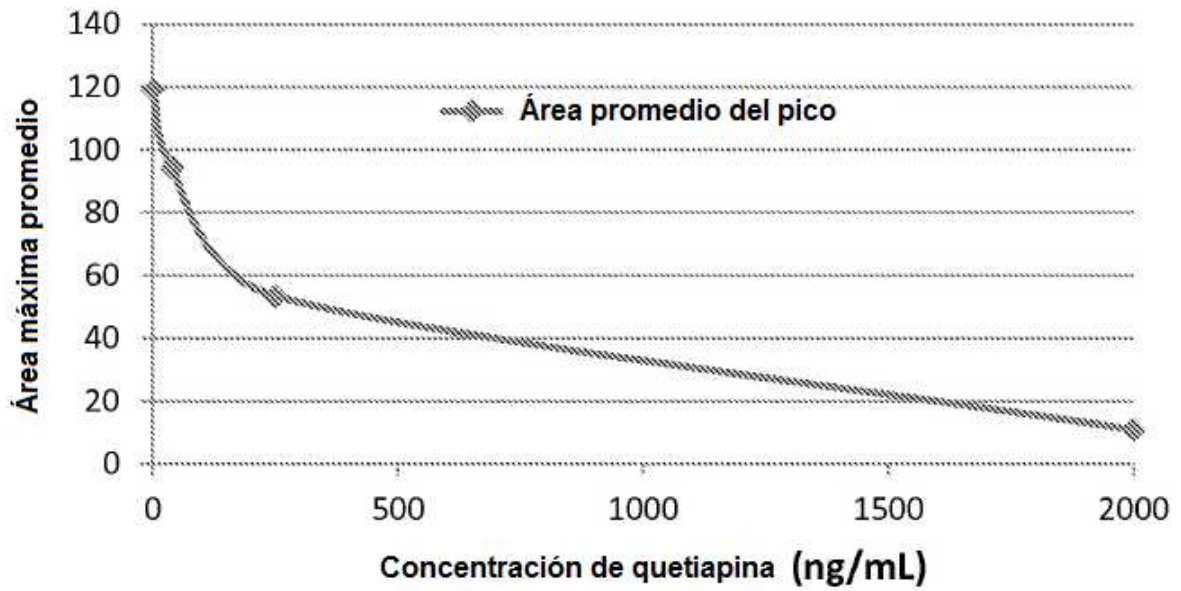


Fig. 9

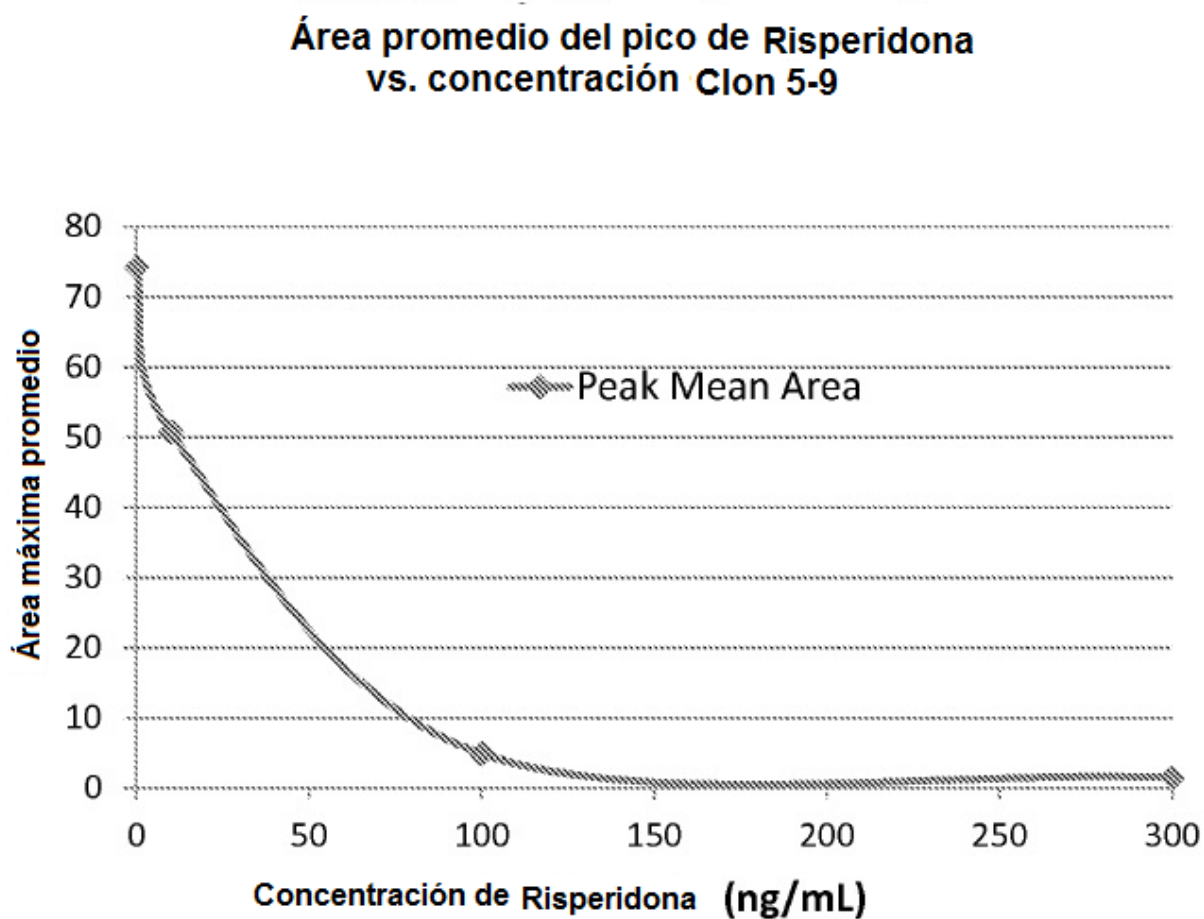
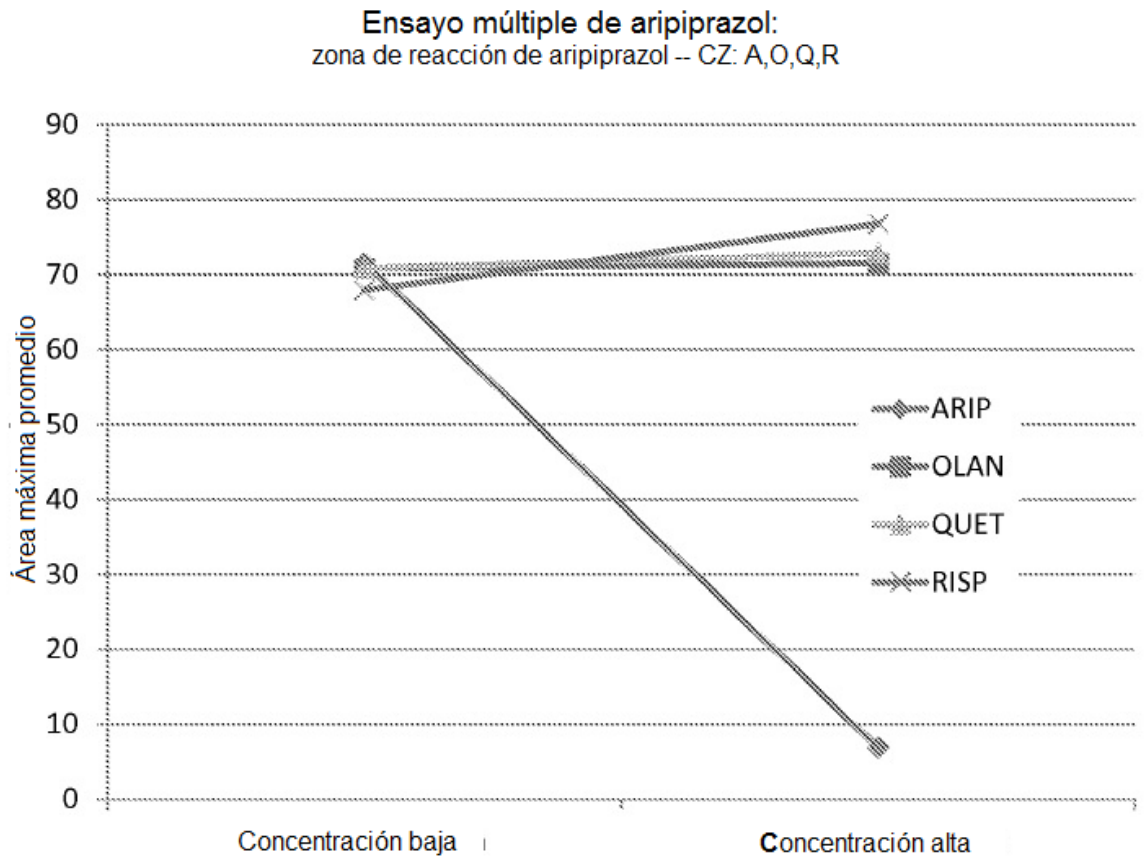
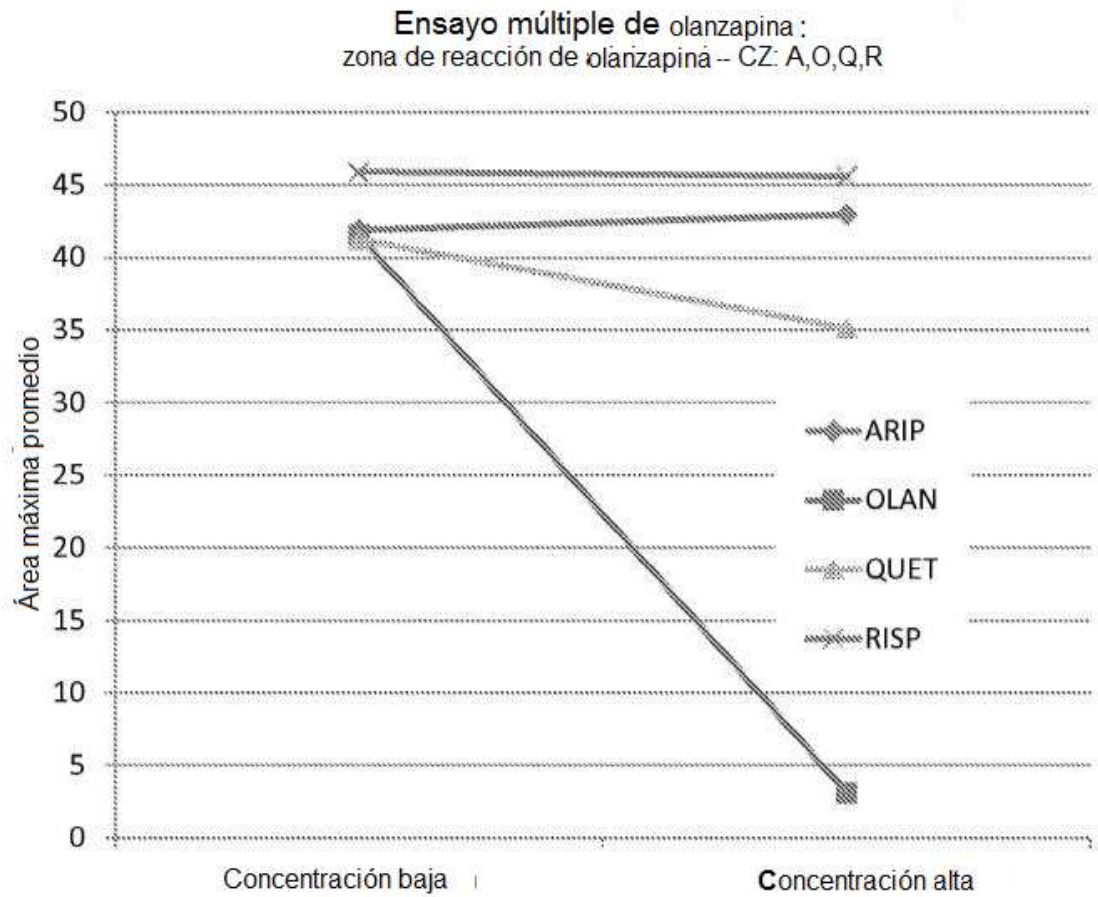


Fig. 10



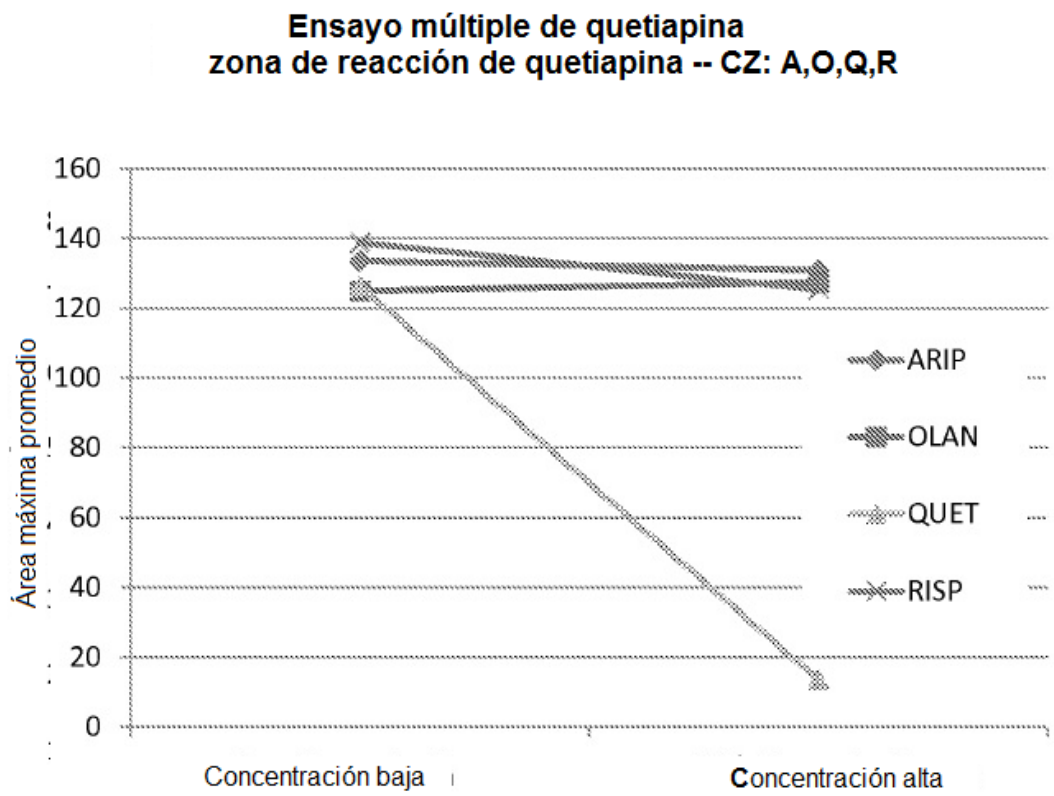
Modelo matemático del ensayo sobre el límite inferior y el límite superior de cada fluido

Fig. 11

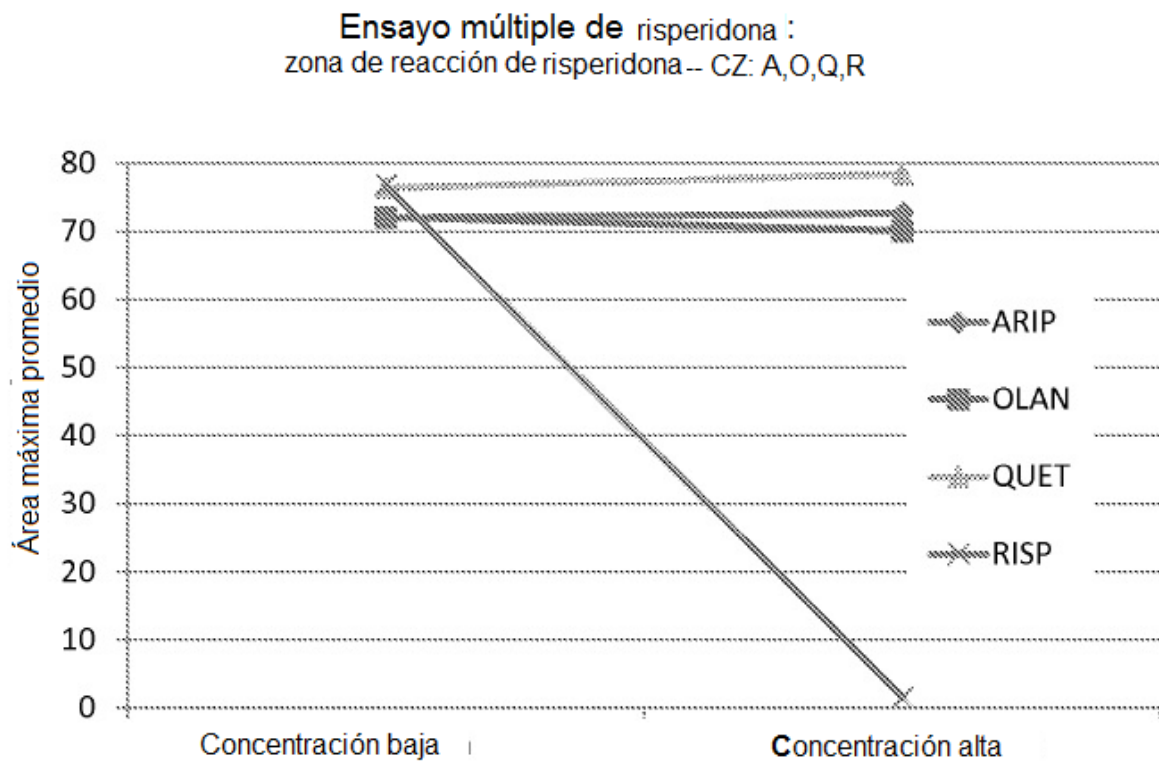


Modelo matemático del ensayo sobre el límite inferior y el límite superior de cada fluido

Fig. 12



Modelo matemático del ensayo sobre el límite inferior y el límite superior de cada fluido

Fig. 13

Modelo matemático del ensayo sobre el límite inferior y el límite superior de cada fluido

Fig. 14

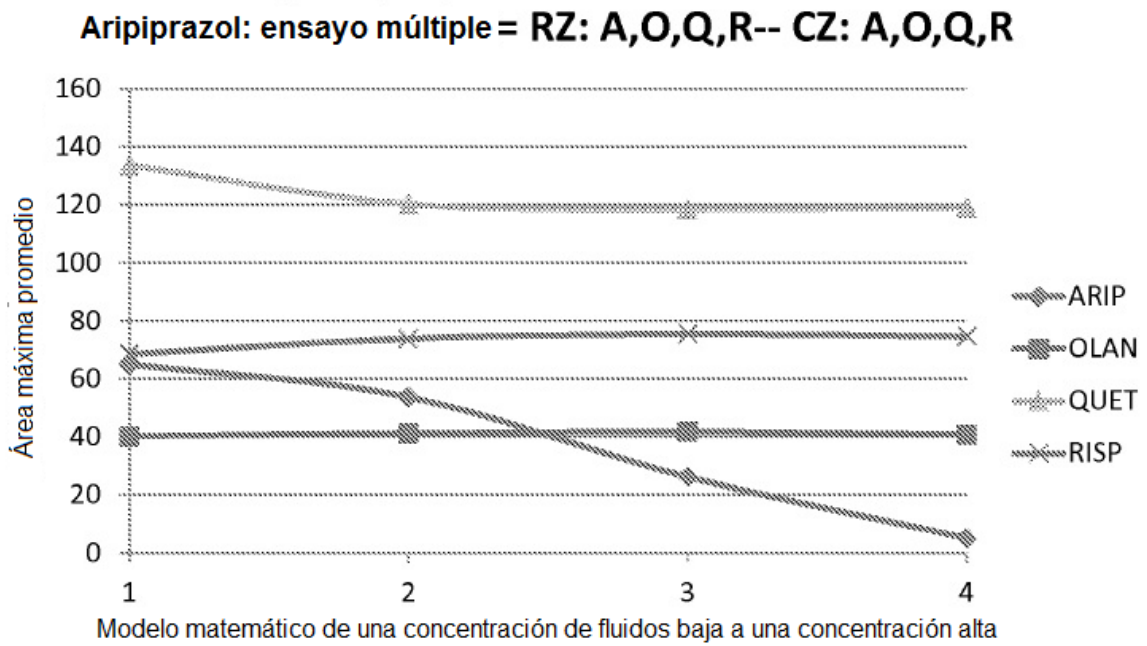


Fig. 15

Olanzapina: ensayo múltiple = RZ: A,O,Q,R-- CZ: A,O,Q,R

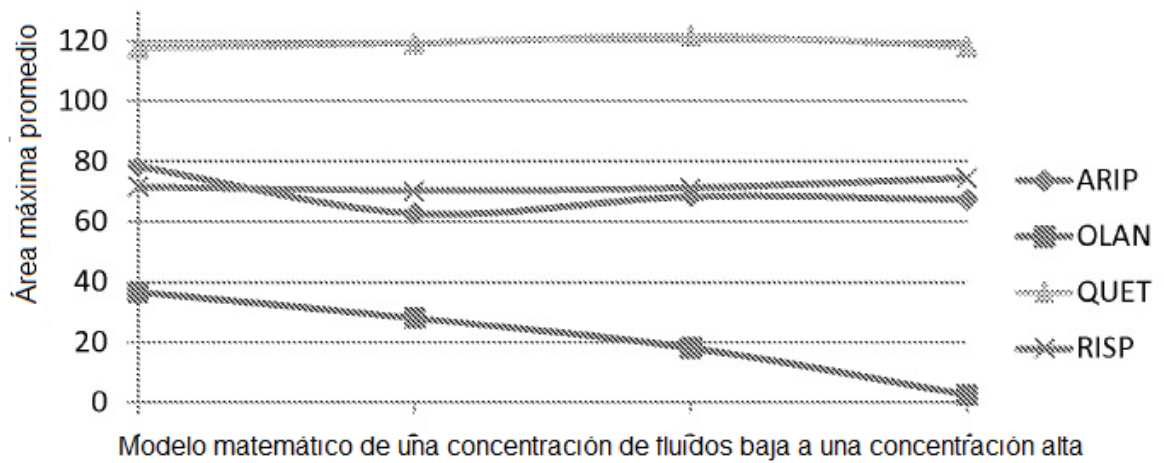


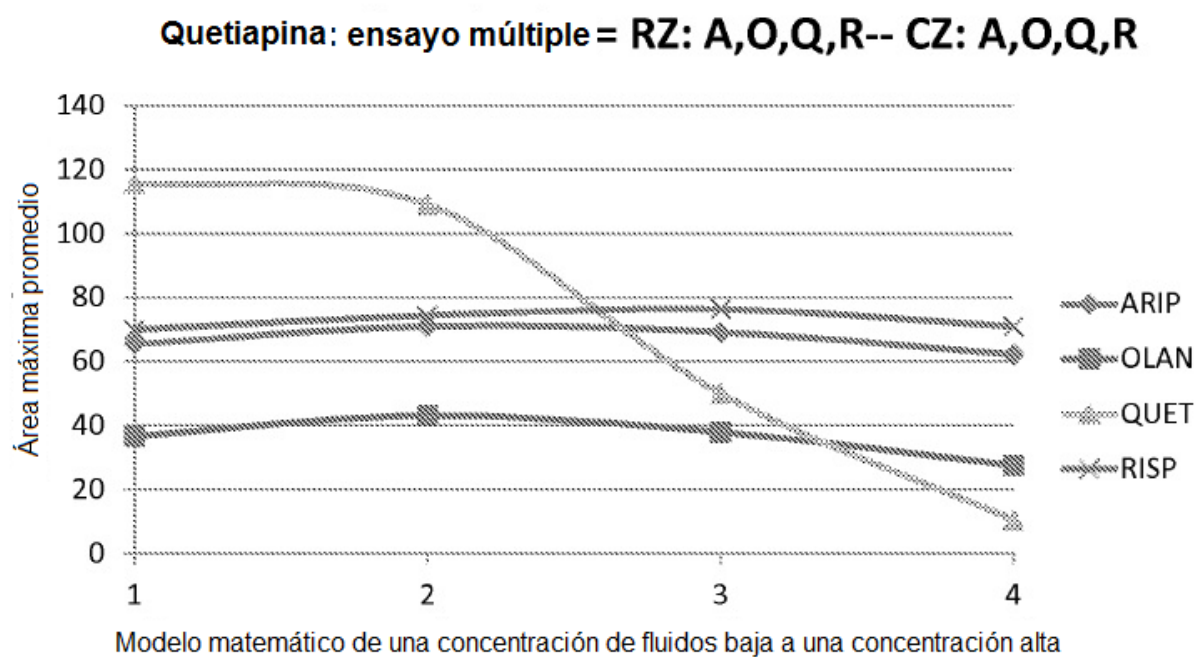
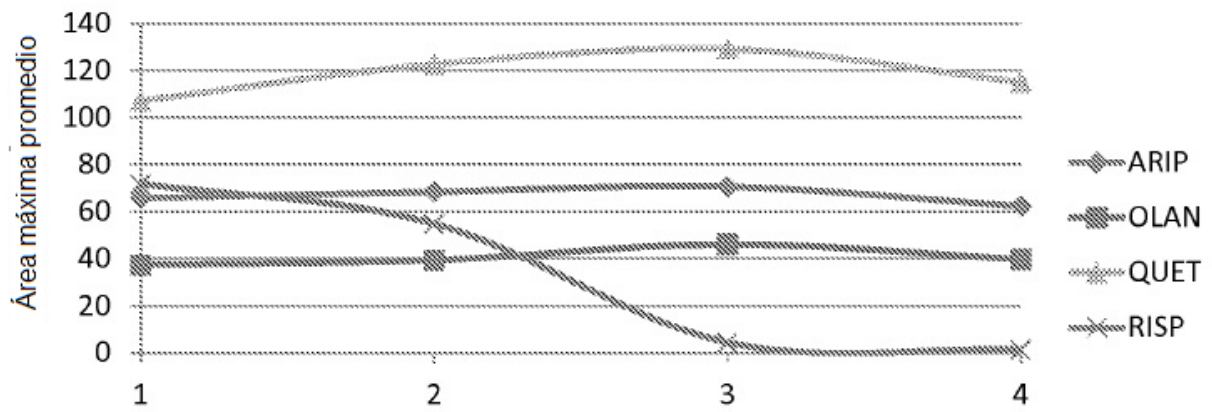
Fig. 16

Fig. 17

Risperidona: ensayo múltiple = RZ: A,O,Q,R-- CZ: A,O,Q,R



Modelo matemático de una concentración de fluidos baja a una concentración alta

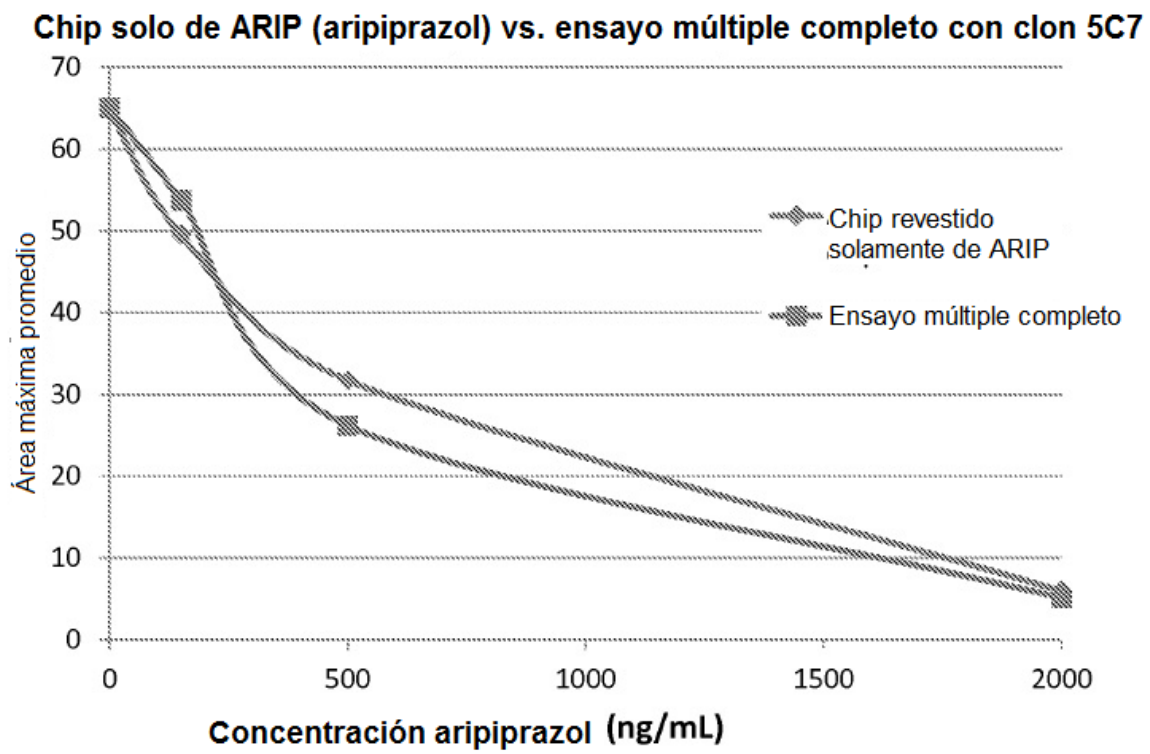
Fig. 18

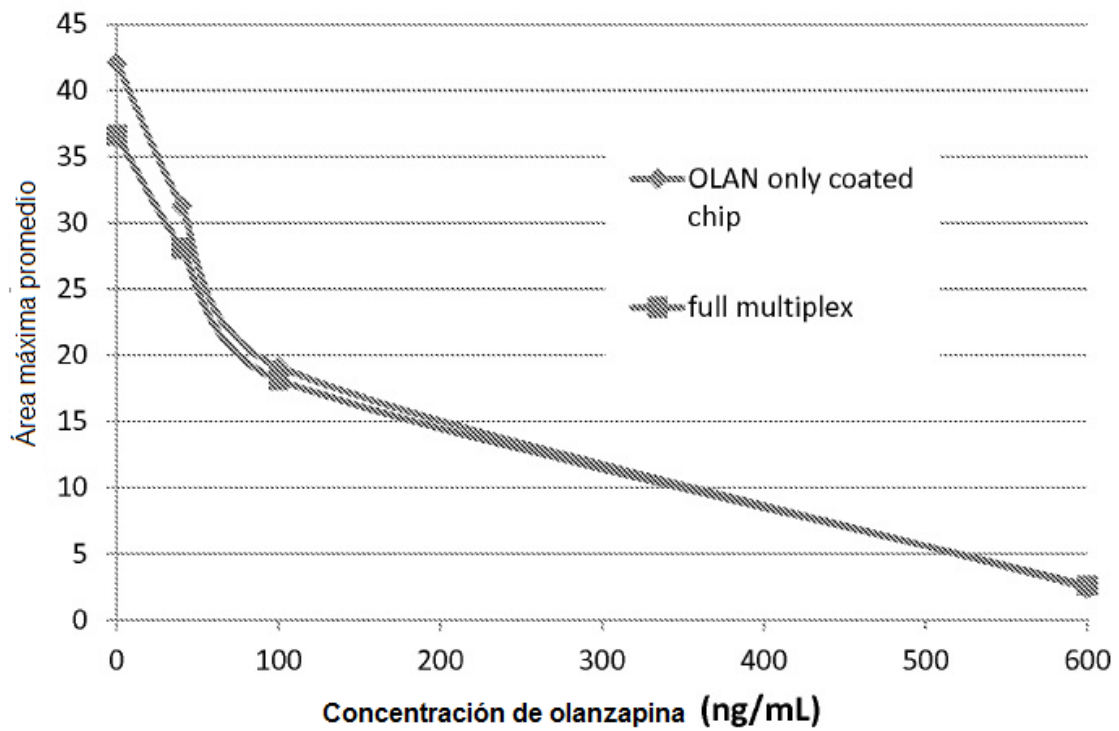
Fig. 19**Chip solo de olanzapina vs. ensayo múltiple completo con 4G9-1**

Fig. 20

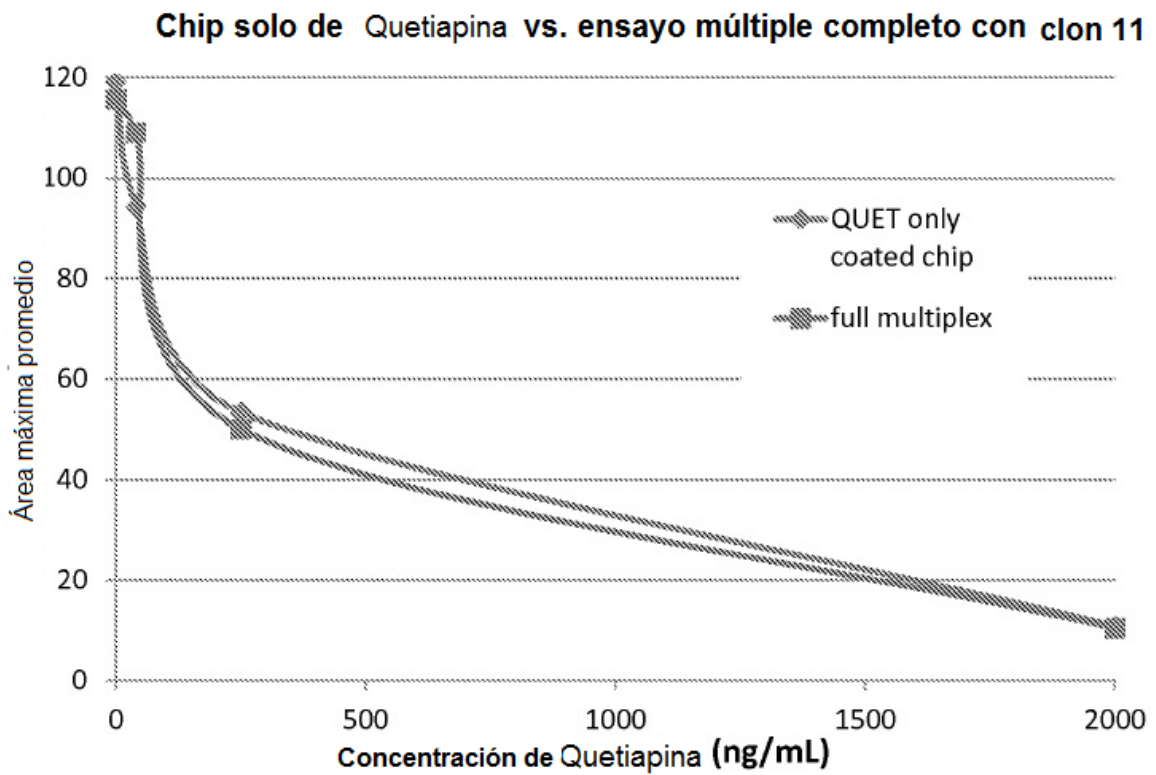


Fig. 21

Chip solo de risperidona vs. ensayo múltiple completo con clon 11

