

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 870 004**

51 Int. Cl.:

G01N 33/53 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

C12P 21/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2013** **E 18195215 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021** **EP 3462173**

54 Título: **Anticuerpos contra la risperidona y uso de los mismos**

30 Prioridad:

21.08.2012 US 201261691675 P

15.03.2013 US 201361790880 P

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

26.10.2021

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;

VLIEGEN, MAARTEN y

HASPESLAGH, PIETER RIK

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 870 004 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 la risperidona y uso de los mismos

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere al campo de los inmunoensayos, y en particular a los anticuerpos que se unen a la risperidona que pueden usarse en inmunoensayos para la detección de risperidona.

10 **Antecedentes**

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico y debilitante que afecta aproximadamente al 0,45-1% de la población mundial (van Os, J.; Kapur, S. "Schizophrenia" Lancet 2009, 374, 635-645). Los principales objetivos del tratamiento son lograr la remisión sostenida de los síntomas psicóticos, reducir el riesgo y las consecuencias de la recaída, y mejorar el funcionamiento del paciente y la calidad de vida en general. Aunque muchos pacientes con esquizofrenia pueden lograr la estabilidad de los síntomas con la medicación antipsicótica disponible, el mal cumplimiento de la medicación es una razón común de recaída con medicamentos orales administrados diariamente. Varios estudios (AAbdel-Baki, A.; Ouellet-Plamondon, C.; Malla, A. "Pharmacotherapy Challenges in Patients with First-Episode Psychosis" Journal of Affective Disorders 2012, 138, S3-S14) que investigan los resultados del incumplimiento han demostrado que los pacientes con esquizofrenia que no toman su medicación según lo prescrito tienen mayores tasas de recaída, ingreso hospitalario y suicidio así como mortalidad aumentada. Se estima que del 40 al 75% de los pacientes con esquizofrenia tienen dificultades para seguir un régimen de tratamiento oral diario (Lieberman, J. A.; Stroup, T. S.; McEvoy, J. P.; Swartz, M. S.; Rosenheck, R. A.; Perkins, 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 de fármacos terapéutica (TDM) es la cuantificación de las concentraciones en suero o plasma de fármacos, incluyendo los fármacos antipsicóticos, para la monitorización y optimización del tratamiento. Tal monitorización permite, por ejemplo, la identificación de pacientes que no cumplen su régimen de medicación, que no están logrando dosis terapéuticas, que no responden a dosis terapéuticas, que tienen una tolerabilidad subóptima, que tienen interacciones fármaco-fármaco farmacocinéticas, o que tienen un metabolismo anormal que da como resultado concentraciones en plasma inapropiadas. Hay una considerable variabilidad individual en la capacidad del paciente para absorber, distribuir, metabolizar y excretar fármacos antipsicóticos. Tales diferencias pueden estar provocadas por enfermedad concurrente, edad, medicación concomitante o peculiaridades genéticas. Las diferentes formulaciones de fármacos también pueden influir en el metabolismo de los fármacos antipsicóticos. La TDM permite la optimización de dosis para pacientes individuales, mejorando los resultados terapéuticos y funcionales. La TDM permite además a un médico que prescribe asegurar el cumplimiento con las dosificaciones prescritas y el logro de concentraciones en suero eficaces.

Hasta la fecha, los métodos para determinar los niveles de concentraciones en suero o en plasma de fármacos antipsicóticos implican el uso de cromatografía líquida (LC) con detección de UV o espectrometría de masas, y radioinmunoensayos (ver, por ejemplo, Woestenborghs et al., 1990 "On the selectivity of some recently developed RIA's" in 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, suppl:13-17; Huang et al., 1993 "Pharmacokinetics of the novel anti-psychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects", Clin Pharmacol Ther 54:257-268). Los radioinmunoensayos detectan una o ambas de risperidona y paliperidona. Salamone et al. en la Patente de Estados Unidos Nº 8.088.594 divulgan un inmunoensayo competitivo para la risperidona usando anticuerpos que detectan tanto risperidona y paliperidona, pero no metabolitos farmacológicamente inactivos. Los anticuerpos usados en el inmunoensayo competitivo se desarrollan contra un inmunógeno particular. ID Labs Inc. (Londres, Ontario, Canadá) comercializa un ELISA para la olanzapina, otro medicamento antipsicótico, que también utiliza un formato competitivo. Las Instrucciones de uso indican que el ensayo está diseñado con propósitos de cribado y está destinado a uso forense o de investigación, y no está destinado específicamente para uso terapéutico. Las instrucciones recomiendan que todas las muestras positivas se confirmen con cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC-MS) e indican que el anticuerpo usado detecta olanzapina y 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 HPLC y GC/MS, pueden ser costosos y requieren mucho trabajo, y generalmente solo se realizan en laboratorios grandes o especializados que tienen el equipo apropiado.

Existe una necesidad de otros métodos para determinar los niveles de fármacos antipsicóticos, particularmente métodos que puedan realizarse en la consulta de un médico (donde el tratamiento para un paciente individual puede ajustarse en consecuencia de una manera mucho más oportuna) y en otros entornos médicos que carecen de equipos de LC o GC/MS o que requieren resultados de pruebas rápidas.

La Solicitud de Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2011229979 describe conjugados e

inmunógenos derivados de la risperidona, y anticuerpos generados por estos conjugados e inmunógenos.

Sumario de la Invención

La presente invención está dirigida a un anticuerpo aislado o un fragmento de unión del mismo, que se une a la risperidona y que es 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: 86 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, y SEQ ID NO: 84.

Los anticuerpos de la presente invención pueden proporcionarse en kits de ensayo y dispositivos de ensayo, con un dispositivo actualmente preferido siendo un dispositivo de ensayo de flujo lateral que proporciona un análisis en el punto de atención.

La invención proporciona además un método para detectar risperidona en una muestra. El método comprende: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención que está marcado con un marcador detectable, en donde el anticuerpo marcado y la risperidona presentes en la muestra forman un complejo marcado; y (ii) detectar el complejo marcado para detectar la risperidona en la muestra.

Además, se proporciona un método de inmunoensayo competitivo para detectar risperidona en una muestra. El método comprende: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención, y con risperidona o un compañero de unión competitivo de la risperidona, en donde uno del anticuerpo y la risperidona o el compañero de unión competitivo del mismo está marcado con un marcador detectable, y en donde la muestra de risperidona compite con la risperidona o su compañero de unión competitivo por la unión al anticuerpo; y (ii) detectar el marcador para detectar la muestra de risperidona.

Breve Descripción de los Dibujos

Las Figs. 1 y 2 muestran los resultados de ELISA Competitivo generados con el hibridoma 5-9;
 La Fig. 3 muestra los resultados de ELISA Competitivo generados con el clon 2A5 de risperidona/paliperidona;
 La Fig. 4 muestra el formato de inmunoensayo competitivo usado en un dispositivo de ensayo de flujo lateral;
 La Fig. 5 muestra una curva de respuesta a la dosis típica generada con el clon 5-9 de risperidona/paliperidona;
 La Fig. 6 muestra el diseño de chip de un dispositivo de ensayo de flujo lateral de acuerdo con la presente invención;
 La Fig. 7 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para un control positivo de aripiprazol generado con el anticuerpo 5C7 y un compañero de unión competitivo de aripiprazol marcado;
 La Fig. 8 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para un control positivo de olanzapina generado con el anticuerpo 4G9-1 y un compañero de unión competitivo de olanzapina marcado;
 La Fig. 9 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para un control positivo de quetiapina generado con el anticuerpo 11 y un compañero de unión competitivo de quetiapina marcada;
 La Fig. 10 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para un control positivo de risperidona generado con el anticuerpo 5-9 y un compañero de unión competitivo de risperidona marcado;
 La Fig. 11 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para una muestra que contiene aripiprazol generada con el anticuerpo 5C7 de aripiprazol en presencia de un compañero de unión competitivo de aripiprazol marcado, sin curva de respuesta a la dosis para olanzapina, quetiapina o risperidona en presencia de un compañero de unión competitivo marcado para cada uno;
 La Fig. 12 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para una muestra que contiene olanzapina generada con el anticuerpo de olanzapina 4G9-1 en presencia de un compañero de unión competitivo de olanzapina marcado, sin curva de respuesta a la dosis para aripiprazol, quetiapina o risperidona en presencia de un compañero de unión competitivo marcado para cada uno;
 La Fig. 13 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para una muestra que contiene quetiapina generada con anticuerpo de quetiapina 11 en presencia de un compañero de unión competitivo de quetiapina marcado, sin una curva de respuesta a la dosis para aripiprazol, olanzapina o risperidona en presencia de un compañero de unión competitivo marcado para cada uno;
 La Fig. 14 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para una muestra que contiene risperidona generada con el anticuerpo de risperidona 5-9 en presencia de un compañero de unión competitivo de risperidona marcado, sin curva de respuesta a la dosis para aripiprazol, olanzapina o quetiapina en presencia de un compañero de unión competitivo marcado para cada uno;
 La Fig. 15 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para una muestra que contiene aripiprazol generada con el anticuerpo de aripiprazol 5C7 en presencia de un compañero de unión competitivo de aripiprazol marcado, sin curva de respuesta a la dosis para olanzapina, quetiapina o risperidona en presencia del anticuerpo y el compañero de unión competitivo marcado para cada uno;
 La Fig. 16 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para una muestra que contiene olanzapina

generada con el anticuerpo de olanzapina 4G9-1 en presencia de un compañero de unión competitivo de olanzapina marcado, sin una curva de respuesta a la dosis para aripiprazol, quetiapina o risperidona en presencia del anticuerpo y el compañero de unión competitiva marcado para cada uno;

La Fig. 17 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para una muestra que contiene quetiapina generada con el anticuerpo de quetiapina 11 en presencia de un compañero de unión competitivo de quetiapina marcado, sin una curva de respuesta a la dosis para aripiprazol, olanzapina o risperidona en presencia del anticuerpo y el compañero de unión competitivo marcado para cada uno;

La Fig. 18 muestra una curva de respuesta a la dosis típica para una muestra que contiene risperidona generada con el anticuerpo de risperidona 5-9 en presencia de un compañero de unión competitivo de risperidona marcado, sin curva de respuesta a la dosis para aripiprazol, olanzapina o quetiapina en presencia del anticuerpo y el compañero de unión competitivo marcado para cada uno;

La Fig. 19 muestra una comparación de la curva de respuesta a la dosis de aripiprazol generada como un control positivo con la curva de respuesta a la dosis de aripiprazol generada en el formato múltiplex;

La Fig. 20 muestra una comparación de la curva de respuesta a la dosis de olanzapina generada como un control positivo con la curva de respuesta a la dosis de olanzapina generada en el formato múltiplex;

La Fig. 21 muestra una comparación de la curva de respuesta a la dosis de quetiapina generada como un control positivo con la curva de respuesta a la dosis de quetiapina generada en el formato múltiplex; y

La Fig. 22 muestra una comparación de la curva de respuesta a la dosis de risperidona generada como un control positivo con la curva de respuesta a la dosis de risperidona generada en el formato múltiplex.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los siguientes términos se usan para describir las relaciones de secuencia entre dos o más secuencias de polinucleótidos o aminoácidos: "secuencia de referencia", "ventana de comparación", "identidad de secuencia", "porcentaje de identidad de secuencia", "identidad sustancial", "similitud" y "homólogo". Una "secuencia de referencia" es una secuencia definida usada como base para una comparación de secuencias; una secuencia de referencia puede ser un subconjunto de una secuencia mayor, por ejemplo, un segmento de una secuencia de ADNc o gen de longitud completa dada en una lista de secuencias o puede comprender una secuencia de ADNc o gen completa; una secuencia de referencia puede comprender un segmento de una secuencia de aminoácidos completa que codifica una proteína como se da en un listado de secuencias o puede comprender una secuencia de aminoácidos completa que codifica una proteína. Generalmente, una secuencia de referencia tiene por lo menos 18 nucleótidos o 6 aminoácidos de longitud, frecuentemente por lo menos 24 nucleótidos u 8 aminoácidos de longitud, y a menudo por lo menos 48 nucleótidos o 16 aminoácidos de longitud. Como dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos pueden cada una (1) comprender una secuencia (es decir, una porción de la secuencia de nucleótidos o aminoácidos completa) que es similar entre las dos moléculas, y (2) puede comprender además una secuencia que es divergente entre las dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos, las comparaciones de secuencias entre dos (o más) moléculas se realizan típicamente comparando secuencias de las dos moléculas en una "ventana de comparación" para identificar y comparar regiones locales de similitud de secuencia. Una "ventana de comparación", como se usa en la presente, se refiere a un segmento conceptual de por lo menos 18 posiciones de nucleótidos contiguos o 6 aminoácidos en donde la secuencia de polinucleótidos o secuencia de aminoácidos puede compararse con una secuencia de referencia de por lo menos 18 nucleótidos contiguos o 6 aminoácidos y en donde la porción de la secuencia de polinucleótidos o la secuencia de aminoácidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones, delecciones, sustituciones y similares (es decir, huecos) del 20 por cien o menos en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o delecciones) para el alineamiento óptimo de las dos secuencias. El alineamiento óptimo de secuencias para alinear una ventana de comparación puede realizarse mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, Adv. Appl. Math 2:482 (1981), por el algoritmo de alineamiento de homología de Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970), mediante el método de búsqueda por similitud de Pearson y Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988), mediante implementaciones informáticas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el Paquete de Software Wisconsin Genetics Versión 7.0 (Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), paquetes de software Geneworks o MacVector), o mediante inspección, y se selecciona el mejor alineamiento (es decir, el que da como resultado el porcentaje de identidad más alto sobre la ventana de comparación) generado por los varios métodos.

El término "identidad de secuencia" significa que dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos son idénticas (es decir, sobre una base de nucleótido por nucleótido o residuo de aminoácido por residuo) sobre la ventana de comparación. El término "porcentaje de identidad de secuencia" se calcula comparando dos secuencias óptimamente alineadas sobre la ventana de comparación, determinando el número de posiciones en las que la base de ácido nucleico idéntica (por ejemplo, A, T, C, G o U) o residuo de aminoácido tiene lugar en ambas secuencias para producir el número de posiciones coincidentes, 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. El término "identidad sustancial" como se usa en la presente denota una característica de una secuencia de polinucleótidos o de aminoácidos, en donde la secuencia de polinucleótidos o de aminoácidos comprende una secuencia que tiene por lo menos un 85 por cien de identidad de secuencia, preferiblemente por lo menos un 90 a 95 por cien de identidad de secuencia, más habitualmente por lo menos un 99 por cien de identidad de secuencia en comparación con una secuencia de referencia sobre una

ventana de comparación de por lo menos 18 posiciones de nucleótidos (6 aminoácidos), frecuentemente sobre una ventana de por lo menos 24-48 posiciones de nucleótidos (8-16 aminoácidos), en donde el porcentaje de identidad de secuencia se calcula comparando la secuencia de referencia con la secuencia que puede incluir deleciones o adiciones que totalizan el 20 por cien o menos de la secuencia de referencia sobre la ventana de comparación. La secuencia de referencia puede ser un subconjunto de una secuencia más grande. El término "similitud", cuando se usa para describir un polipéptido, se determina comparando la secuencia de aminoácidos y las sustituciones de aminoácidos conservadas de un polipéptido con la secuencia de un segundo polipéptido. El término "homólogo", cuando se usa para describir un polinucleótido, indica que dos polinucleótidos, o secuencias designadas de los mismos, cuando se alinean y se comparan de manera óptima, son idénticos, con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas, en por lo menos un 70% de los nucleótidos, habitualmente de aproximadamente un 75% a un 99%, y más preferiblemente por lo menos aproximadamente de un 98% a un 99% de los nucleótidos.

Un "marcador", "molécula detectora", "informador" o "marcador detectable" como se usa en la presente es cualquier molécula que produce, o puede inducirse que produzca, una señal detectable. El marcador puede conjugarse con un analito, inmunógeno, anticuerpo o con otra molécula, como un receptor o una molécula que se puede unir a un receptor como un ligando, particularmente un hapteno o anticuerpo. Un marcador puede unirse directa o indirectamente por medio de una fracción de enlace o puente. Ejemplos no limitativos de marcadores incluyen isótopos radiactivos (por ejemplo, ¹²⁵I), enzimas (por ejemplo, β -galactosidasa, peroxidasa), fragmentos de enzimas, sustratos de enzimas, inhibidores de enzimas, coenzimas, catalizadores, fluoróforos (por ejemplo, rodamina, isotiocianato de fluoresceína o FITC, o Dylight 649), colorantes, quimioluminiscentes y luminiscentes (por ejemplo, dioxetanos, luciferina) o sensibilizadores.

La invención proporciona un anticuerpo aislado que se une a la risperidona. La invención proporciona además un kit de ensayo y un dispositivo de ensayo que comprenden el anticuerpo. Se proporciona además un método para detectar risperidona 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 risperidona y que es 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: 86 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, y SEQ ID NO: 84.

Realizaciones actualmente preferidas del anticuerpo de la presente invención son: un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera y una región variable de la cadena pesada, en donde la región variable de la cadena ligera es una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de la CDR1 que comprende los residuos de aminoácidos 43 a 58 de la SEQ ID NO: 86, una secuencia de la CDR2 que comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de la SEQ ID NO: 86, y una secuencia de la CDR3 que comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de la SEQ ID NO: 86; y en donde la región variable de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste de: a) una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de la CDR1 que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 80, una secuencia de la CDR2 que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 82 de la SEQ ID NO: 80, y una secuencia de la CDR3 que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 125 de la SEQ ID NO: 80; b) una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de la CDR1 que comprende los residuos de aminoácidos 44 a 53 de la SEQ ID NO: 82, una secuencia de la CDR2 que comprende los residuos de aminoácidos 68 a 84 de la SEQ ID NO: 82, y una secuencia de la CDR3 que comprende los residuos de aminoácidos 117 a 122 de la SEQ ID NO: 82; y c) una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de la CDR1 que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 84, una secuencia de la CDR2 que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 84, y una secuencia de la CDR3 que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 130 de la SEQ ID NO: 84 (concretamente un anticuerpo que comprende las CDR variables de la cadena ligera la SEQ ID NO: 86, y las CDR variables de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 80, un anticuerpo que comprende las CDR variables de la cadena ligera la SEQ ID NO: 86, y las CDR variables de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 82, y un anticuerpo que comprende las CDR variables de la cadena ligera la SEQ ID NO: 86, y las CDR variables de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 84).

Detalles adicionales de los anticuerpos de la presente invención se proporcionan en la sección siguiente titulada "Anticuerpos".

La presente invención proporciona además un kit de ensayo que comprende el anticuerpo, así como un dispositivo de ensayo que comprende el anticuerpo. Preferiblemente, el dispositivo de ensayo es un dispositivo de ensayo de flujo lateral. Detalles adicionales de los kits de ensayo y dispositivos de ensayo se proporcionan a continuación en la sección titulada "Kits y Dispositivos de Ensayo".

La invención proporciona además un método para detectar risperidona en una muestra. El método comprende: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención que está marcado con un marcador detectable, en donde el anticuerpo marcado y la risperidona presentes en la muestra forman un complejo marcado; y (ii) detectar el complejo marcado para detectar la risperidona en la muestra. Detalles

adicionales del método para detectar la risperidona de acuerdo con la presente invención se proporcionan en la sección siguiente titulada "Inmunoensayos".

Además, se proporciona un método de inmunoensayo competitivo para detectar risperidona en una muestra. El método comprende: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención, y con risperidona o un compañero de unión competitivo de la risperidona, en donde uno del anticuerpo y la risperidona o el compañero de unión competitivo de la misma está marcado con un marcador detectable, y en donde la muestra de risperidona compite con la risperidona o su compañero de unión competitivo por la unión con el anticuerpo; y (ii) detectar el marcador para detectar la muestra de risperidona. Detalles adicionales del método de inmunoensayo competitivo para detectar risperidona de acuerdo con la presente invención se proporcionan en la sección siguiente titulada "Inmunoensayos".

En una realización preferida de la presente invención, la detección de risperidona va acompañada de la detección de uno o más analitos además de la risperidona. Preferiblemente, el uno o más analitos son fármacos antipsicóticos distintos de la risperidona, y más preferiblemente los fármacos antipsicóticos distintos de la risperidona se seleccionan del grupo que consiste de: aripiprazol, paliperidona, quetiapina, olanzapina y metabolitos de los mismos.

Como se ha tratado anteriormente, los anticuerpos de la presente invención pueden usarse en ensayos para detectar la presencia y/o cantidad del fármaco antipsicótico en muestras de pacientes. Tal detección permite la monitorización de fármacos terapéutica permitiendo todos los beneficios de la misma. La detección de niveles de fármacos antipsicóticos puede ser útil para muchos propósitos, cada uno de los cuales representa otra realización de la presente invención, incluyendo: determinación del seguimiento del paciente o cumplimiento con la terapia prescrita; uso como una herramienta de decisión para determinar si un paciente debe convertirse de un régimen antipsicótico oral a un régimen antipsicótico inyectable de acción prolongada; uso como una herramienta de decisión para determinar si el nivel de dosis o intervalo de dosificación de antipsicóticos orales o inyectables debe aumentarse o disminuirse para garantizar el logro o mantenimiento de niveles de fármacos eficaces o seguros; uso como una ayuda en el inicio de la terapia con fármacos antipsicóticos proporcionando evidencia de la consecución de los niveles de pK mínimos; uso para determinar la bioequivalencia del fármaco antipsicótico en formulaciones múltiples o de múltiples fuentes; uso para evaluar el impacto de la polifarmacia y las interacciones fármaco-fármaco potenciales; y uso como una indicación de que un paciente debe ser excluido o incluido en un ensayo clínico y como una ayuda en el seguimiento posterior del cumplimiento de los requisitos de la medicación del ensayo clínico.

ANTICUERPOS

La presente invención proporciona un anticuerpo aislado que se une a la risperidona. El término "anticuerpo" se refiere a una proteína específica capaz de unirse a un antígeno o una porción del mismo (de acuerdo con esta invención, capaz de unirse a un fármaco antipsicótico o metabolito del mismo). Un anticuerpo se produce en respuesta a un inmunógeno que puede haberse introducido en un huésped, por ejemplo, un animal o un humano, mediante inyección. El término genérico "anticuerpo" incluye anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpos.

"Anticuerpo" o "fragmento de anticuerpo de unión a antígeno" se refiere a un anticuerpo intacto, o un fragmento del mismo, que compite con el anticuerpo intacto por la unión. En términos generales, se dice que un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a un antígeno se une específicamente a un antígeno cuando la constante de disociación es menor que o igual a 1 μ M, preferiblemente menor que o igual a 100 nM y lo más preferible menor que o igual a 10 nM. La unión puede medirse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, siendo un ejemplo el uso de un instrumento BIAcore™.

Los anticuerpos están compuestos por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Cada cadena pesada tiene un dominio o región variable (V_H) seguido de un dominio o región constante (C_H1), una región bisagra, y dos dominios o regiones constantes más (C_H2 y C_H3). Cada cadena ligera tiene un dominio o región variable (V_L) y un dominio o región constante (C_L). Los dominios o regiones variables de las cadenas pesada y ligera forman el paratopo del anticuerpo (una estructura análoga a una cerradura), que es específico para un epítipo particular (análogamente similar a una llave), permitiendo que el paratopo y el epítipo se unan entre sí con precisión. Dentro del dominio variable, los giros variables de las cadenas β , tres cada uno en las cadenas ligera y pesada, son responsables de la unión al antígeno. Estos giros se denominan regiones determinantes de la complementariedad (CDR, concretamente, CDR1, CDR2 y CDR3).

Los fragmentos de anticuerpos comprenden una porción de un anticuerpo intacto, preferiblemente la región de unión al antígeno o variable del anticuerpo intacto. Los fragmentos de unión incluyen los fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; minicuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpos de cadena sencilla (por ejemplo, scFV); y anticuerpos multispecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. Se entiende que un anticuerpo distinto de un anticuerpo "bienespecífico" o "bifuncional" tiene cada uno de sus sitios de unión idénticos.

Como se usa en la presente, "epítopo" incluye cualquier determinante de proteína capaz de unirse específicamente a una inmunoglobulina o receptor de células T. Los determinantes epitópicos consisten habitualmente de agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y habitualmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Se dice que dos anticuerpos "se unen al mismo epítopo" ("compiten") si se muestra que un anticuerpo compite con el segundo anticuerpo en un ensayo de unión competitiva, por cualquiera de los métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (como el Método BIAcore™ mencionado anteriormente). En referencia a un hapteno (como la risperidona u otro fármaco antipsicótico), se puede generar un anticuerpo contra la molécula de hapteno no antigénica conjugando el hapteno con un portador inmunogénico. Luego se genera un anticuerpo que reconoce un "epítopo" definido por el hapteno.

"Aislado" cuando se usa en el contexto de un anticuerpo significa alterado "por la mano del hombre" de cualquier estado natural; es decir, que, si es de origen natural, ha sido cambiado o retirado de su entorno original, o ambos. Por ejemplo, un anticuerpo de origen natural presente de forma natural en un animal vivo en su estado natural no está "aislado", pero el mismo anticuerpo separado de los materiales coexistentes de su estado natural está "aislado", como se emplea el término en la presente. Los anticuerpos pueden aparecer en una composición, como un reactivo de inmunoensayo, que no son composiciones de origen natural, y en la misma permanecen anticuerpos aislados dentro del significado de ese término tal como se emplea en la presente.

"Reactividad cruzada" se refiere a la reacción de un anticuerpo con un antígeno que no se usó para inducir ese anticuerpo.

Preferiblemente, el anticuerpo de la presente invención se unirá al fármaco y a cualquier metabolito farmacológicamente activo deseado. Alterando la localización de la unión de un portador inmunogénico en un conjugado de fármaco, pueden diseñarse en los anticuerpos la selectividad y la reactividad cruzada con metabolitos y/o fármacos relacionados. Para la risperidona, la reactividad cruzada con metabolitos de risperidona como 9-hidroxisperidona (paliperidona, que también se administra como un fármaco antipsicótico), 7-hidroxisperidona y N-dealquilesperidona puede ser o no deseable. Puede ser deseable un anticuerpo que reaccione de forma cruzada con la risperidona y la paliperidona, que no reaccione con la 7-hidroxisperidona o la N-dealquilesperidona, detectando de este modo la risperidona y su principal metabolito farmacológicamente activo. Alternativamente, puede ser deseable detectar los metabolitos farmacológicamente activos, risperidona y paliperidona, por separado, aunque no se detectan los metabolitos inactivos, 7-hidroxisperidona y N-dealquilesperidona. Pueden generarse anticuerpos que detectan múltiples de estos fármacos y/o metabolitos, o pueden generarse anticuerpos que los detecten por separado (definiendo por tanto las propiedades de "unión específica" del anticuerpo). Un anticuerpo se une específicamente a uno o más compuestos cuando su unión del uno o más compuestos es equimolar o sustancialmente equimolar.

Los anticuerpos de la presente se describen por las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de sus dominios variables. Cada uno se generó inoculando un huésped con un conjugado que comprende un fármaco antipsicótico conjugado con un portador inmunogénico. Habiendo proporcionado ahora las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de los mismos, los anticuerpos pueden producirse mediante métodos recombinantes como los descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 4.166.452

También pueden generarse fragmentos de anticuerpos que contengan sitios de unión específicos para el fármaco antipsicótico. Tales fragmentos incluyen, pero no están limitados a, los fragmentos F(ab')₂ que pueden producirse mediante digestión con pepsina de la molécula de anticuerpo y los fragmentos Fab que pueden generarse reduciendo los puentes de disulfuro de los fragmentos F(ab')₂. Alternativamente, pueden construirse bibliotecas de expresión de Fab para permitir la identificación rápida y fácil de fragmentos Fab monoclonales con la especificidad deseada ((Huse et al., Science 256:1270-1281 (1989)). Los fragmentos de anticuerpos Fab, Fv y ScFv pueden todos expresarse y secretarse de *Escherichia coli*, permitiendo la producción de grandes cantidades de estos fragmentos. Alternativamente, los fragmentos Fab'-SH pueden recuperarse directamente de *E. coli* y acoplarse químicamente para formar fragmentos F(ab')₂ (Carter et al., BioTechnology 10:163-167 (1992)). Otras técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpos son conocidas por los expertos en la técnica. También se prevén fragmentos Fv de cadena sencilla (scFv) (ve las Patentes de Estados Unidos Nº 5.761.894 y 5.587.458). Los fragmentos Fv y sFv son las únicas especies con sitios de combinación intactos que están desprovistos de regiones constantes; por tanto, es probable que muestren una unión no específica reducida. El fragmento de anticuerpo puede ser también un "anticuerpo lineal", por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 5.642.870, por ejemplo. Tales fragmentos de anticuerpos lineales pueden ser monoespecíficos o biespecíficos.

KITS Y DISPOSITIVOS DE ENSAYO

También puede proporcionarse un kit de ensayo (también denominado kit de reactivo) que comprende un anticuerpo como se ha descrito con anterioridad. Un kit de reactivo representativo puede comprender un anticuerpo que se une al fármaco antipsicótico, risperidona, un complejo que comprende un análogo de un fármaco antipsicótico o un derivado del mismo acoplado a una fracción de marcador, y opcionalmente también puede

comprender uno o más calibradores que comprenden una cantidad conocida de un fármaco antipsicótico o un estándar relacionado.

La frase "kit de ensayo" se refiere a un conjunto de materiales y reactivos que se usa para realizar un ensayo. Los reactivos pueden proporcionarse en combinación empaquetada en el mismo recipiente o en recipientes separados, dependiendo de sus reactividades cruzadas y estabildades, y en forma líquida o liofilizada. Las cantidades y proporciones de reactivos proporcionados en el kit pueden seleccionarse para proporcionar resultados óptimos para una aplicación particular. Un kit de ensayo que incorpora características de la presente invención comprende anticuerpos que se unen a la risperidona. El kit puede comprender además compañeros de unión competitivos de la risperidona y materiales de calibración y control.

La frase "material de calibración y control" se refiere a cualquier material estándar o de referencia que contiene una cantidad conocida de un analito. Una muestra sospechosa de contener un analito y el material de calibración correspondiente se analizan bajo condiciones similares. La concentración de analito se calcula comparando los resultados obtenidos para el espécimen desconocido con los resultados obtenidos para el estándar. Esto se hace comúnmente construyendo una curva de calibración.

Los anticuerpos que incorporan características de la presente invención pueden incluirse en un kit, recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para su utilización. Cuando los anticuerpos se suministran en un kit, los diferentes componentes del inmunoensayo pueden envasarse en recipientes separados y mezclarse antes del uso. Tal envasado de los componentes por separado puede permitir el almacenamiento a largo plazo sin disminuir sustancialmente el funcionamiento de los componentes activos. Además, los reactivos pueden envasarse en ambientes inertes, por ejemplo, bajo una presión positiva de gas nitrógeno, gas argón o similar, que se prefiere especialmente para reactivos que son sensibles al aire y/o a la humedad.

Los reactivos incluidos en kits que incorporan características de la presente invención se pueden suministrar en todo tipo de recipientes de tal manera que las actividades de los diferentes componentes se conserven sustancialmente mientras que los mismos componentes no se adsorben o alteran sustancialmente por los materiales del recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, pero no están limitados a, ampollas, botellas, tubos de ensayo, viales, matraces, jeringuillas, sobres, por ejemplo, forrados con papel de aluminio, y similares. Los recipientes pueden estar compuestos de cualquier material adecuado incluyendo, pero no limitados a, vidrio, polímeros orgánicos, por ejemplo, policarbonato, poliestireno, polietileno, etc., cerámica, metal, por ejemplo, aluminio, aleaciones metálicas, por ejemplo, acero, corcho y similares. Además, los recipientes pueden comprender uno o más puertos de acceso estériles, por ejemplo, para acceder a través de una aguja, como puede proporcionarse mediante un tabique. Los materiales preferidos para los tabiques incluyen caucho y politetrafluoroetileno del tipo vendido con el nombre comercial TEFLON por DuPont (Wilmington, DE). Además, los recipientes pueden comprender dos o más compartimentos separados por divisiones o membranas que pueden retirarse para permitir el mezclado de los componentes.

Los kits de reactivos que incorporan las características de la presente invención también pueden suministrarse con materiales de instrucción. Las instrucciones se pueden imprimir, por ejemplo, en papel y/o se pueden suministrar en un medio de lectura electrónico. Alternativamente, pueden proporcionarse instrucciones dirigiendo a un usuario a un sitio web de Internet, por ejemplo, especificado por el fabricante o distribuidor del kit y/o por correo electrónico.

El anticuerpo también puede proporcionarse como parte de un dispositivo de ensayo. Tales dispositivos de ensayo incluyen dispositivos de ensayo de flujo lateral. Un tipo común de dispositivo de ensayo de flujo lateral desechable incluye una zona o área para recibir la muestra líquida, una zona conjugada y una zona de reacción. Estos dispositivos de ensayo se conocen comúnmente como tiras de prueba de flujo lateral. Emplean un material poroso, por ejemplo, nitrocelulosa, que define un recorrido para el flujo de fluido capaz de soportar el flujo capilar. Ejemplos incluyen los mostrados en las Patentes de Estados Unidos N° 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 proyecciones para inducir flujo capilar. Los ejemplos de tales dispositivos de ensayo incluyen el dispositivo de flujo lateral abierto como se divulga en las Publicaciones Internacionales de PCT N° WO 2003/103835, WO 2005/089082, WO 2005/118139 y WO 2006/137785.

En un dispositivo de ensayo no poroso, el dispositivo de ensayo generalmente tiene por lo menos una zona de adición de muestras, por lo menos una zona de conjugado, por lo menos una zona de reacción, y por lo menos una zona de drenaje. Las zonas forman un recorrido de flujo por el cual fluye la muestra desde la zona de adición de muestras a la zona de drenaje. También se incluyen elementos de captura, como anticuerpos, en la zona de reacción, capaces de unirse al analito, opcionalmente depositados en el dispositivo (como por recubrimiento); y un material conjugado marcado también capaz de participar en las reacciones que permitirán la determinación de la concentración del analito, depositado en el dispositivo en la zona de conjugado, en donde el material conjugado

marcado lleva un marcador para la detección en la zona de reacción. El material conjugado se disuelve a medida que la muestra fluye a través de la zona de conjugado formando un penacho conjugado de material conjugado marcado disuelto y muestra que fluye corriente abajo a la zona de reacción. A medida que el penacho conjugado fluye hacia la zona de reacción, el material conjugado será capturado por los elementos de captura, como a través de un complejo de material conjugado y analito (como en un ensayo "sándwich") o directamente (como en un ensayo "competitivo"). El material conjugado disuelto no unido se barrerá más allá de la zona de reacción en la por lo menos una zona de drenaje. Tales dispositivos pueden incluir proyecciones o micropilares en el recorrido del flujo.

Un instrumento como el divulgado en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° US20060289787A1 y US 20070231883A1 y las Patentes de Estados Unidos N° 7.416.700 y 6.139.800, es capaz de detectar el material conjugado unido en la zona de reacción. Los marcadores comunes incluyen colorantes fluorescentes que pueden detectarse mediante instrumentos que excitan los colorantes fluorescentes e incorporan un detector capaz de detectar los colorantes fluorescentes.

INMUNOENSAYOS

Los anticuerpos así producidos pueden usarse en inmunoensayos para reconocer/unirse al fármaco antipsicótico, detectando de esta manera la presencia y/o cantidad del fármaco en una muestra del paciente. Preferiblemente, el formato de ensayo es un formato de inmunoensayo competitivo. Dicho formato de ensayo y otros ensayos se describen, entre otros lugares, en Hampton et al. (Serological Methods, A Laboratory Manual, APS Press, St. Paul, MN 1990) y Maddox et al. (J. Exp. Med. 158:12111, 1983).

El término "analito" se refiere a cualquier sustancia o grupo de sustancias, cuya presencia o cantidad debe determinarse. Los analitos de fármacos antipsicóticos representativos incluyen, pero no están limitados a, risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol y quetiapina.

El término "compañero de unión competitivo" se refiere 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 con respecto a la afinidad de unión con un anticuerpo. Los compañeros de unión competitivos representativos incluyen, pero no están limitados a, derivados de fármacos antipsicóticos y similares.

El término "detectar" cuando se usa con un analito se refiere a cualquier método cuantitativo, semicuantitativo o cualitativo, así como a todos los demás métodos para determinar un analito en general, y un fármaco antipsicótico en particular. Por ejemplo, un método que simplemente detecta la presencia o ausencia de un fármaco antipsicótico en una muestra se encuentra dentro del alcance de la presente invención, al igual que los métodos que proporcionan datos sobre la cantidad o concentración del fármaco antipsicótico en la muestra. Los términos "detectar", "determinar", "identificar" y similares se usan como sinónimos en la presente, y se encuentran todos 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 compañero de unión competitivo del mismo, se unen a un soporte sólido (como la zona de reacción en un dispositivo de ensayo de flujo lateral) y el fármaco marcado o el compañero de unión competitivo del mismo, o el anticuerpo marcado, respectivamente, y una muestra derivada del huésped se pasan sobre el soporte sólido y la cantidad de marcador detectado unido al soporte sólido puede correlacionarse con una cantidad de fármaco en la muestra.

Cualquier muestra que sea sospechosa de contener un analito, por ejemplo, un fármaco antipsicótico, puede analizarse de acuerdo con los métodos de las realizaciones actualmente preferidas. La muestra puede pretratarse si se desea y puede prepararse en cualquier medio conveniente 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 se contemplan todas las maneras de inmunoensayos que emplean anticuerpos para su uso de acuerdo con las realizaciones actualmente preferidas, incluyendo ensayos en los que los anticuerpos están unidos a fases sólidas y ensayos en los que los anticuerpos están en medios líquidos. Los métodos de inmunoensayos que pueden usarse para detectar analitos usando anticuerpos que incorporan características de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ensayos competitivos (reactivo limitado) en los que el analito marcado (analito análogo) y el analito en una muestra compiten por anticuerpos y ensayos inmunométricos de sitio único en los que el anticuerpo está marcado; y similares.

Todos los ejemplos se llevaron a cabo usando técnicas estándar, que son bien conocidas y rutinarias para los expertos en la técnica, excepto donde se describa lo contrario con detalle. Las técnicas de biología molecular rutinarias de los siguientes ejemplos pueden llevarse a cabo como se describe en manuales de laboratorio estándar, como Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1989)

Las solicitudes en tramitación tituladas "Haptens of Aripiprazole" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.450, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado PRD3265USPSP), "Haptens of Olanzapine" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.454, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado. PRD3266USPSP), "Haptens of Paliperidone" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.459, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado PRD3267USPSP), "Haptens of Quetiapine" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.462, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado PRD3268USPSP), "Haptens of Risperidone and Paliperidone" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.469, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado PRD3269USPSP), " Antibodies to Aripiprazole Haptens and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 61/691.544, presentada el 21 de agosto de 2012, N° de Expediente del Apoderado CDS5128USPSP), " Antibodies to Olanzapine Haptens and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 61/691.572, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado CDS5132USPSP), " "Antibodies to Paliperidone Haptens and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 61/691.634, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado CDS5126USPSP), " Antibodies to Quetiapine Haptens and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.598, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado CDS5134USPSP), " Antibodies to Risperidone Haptens and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.615, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado CDS5130USPSP), " Antibodies to Aripiprazole and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 61/691.522, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado CDS5129USPSP), " Antibodies to Olanzapine and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.645, presentada el 21 de agosto de 2012, N° de Expediente del Apoderado CDS5133USPSP), " Antibodies to Paliperidone and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.692, presentada el 21 de agosto de 2012, N° de Expediente del Apoderado CDS5127USPSP), " Antibodies to Quetiapine and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.659, presentada el 21 de agosto de 2012 , N° de Expediente del Apoderado CDS5135USPSP), " Antibodies to Risperidone and Use Thereof" (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/691.675, presentada el 21 de agosto de 2012, N° de Expediente del Apoderado CDS5131USPSP), y " Antibodies to Risperidone and Use Thereof" (N° de Expediente del Apoderado CDS5145USPSP, Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/790,880, presentada el 15 de marzo de 2013).

EJEMPLO 1

Anticuerpos contra Aripiprazol

Anticuerpo 17.3 clon 3D7

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

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 17.3 clon 3D7, y se designaron como 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 la SEQ ID NO: 43 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 71-77 de la SEQ ID NO: 43 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 110-118 de la 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 la SEQ ID NO: 44 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 44 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-125 de la SEQ ID NO: 44 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (primero)

El hibridoma designado como 17.3 clon 5C7 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico

para el aripiprazol. El anticuerpo se designa 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 designa SEQ ID NO: 45 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 46. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (primero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 45 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 45 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la 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 la SEQ ID NO: 46 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 46 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de la SEQ ID NO: 46 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 17.3 clon 5C7 (primero) y se designaron 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 la SEQ ID NO: 47 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 47 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la 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 la SEQ ID NO: 48 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 48 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-126 de la SEQ ID NO: 48 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (segundo)

El hibridoma designado como 17.3 clon 5C7 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se designa 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 designa SEQ ID NO: 45 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 50. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (segundo), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 45 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 45 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 45 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 la SEQ ID NO: 50 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 50 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-390 de la SEQ ID NO: 50 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 17.3 clon 5C7 (segundo) y se designaron SEQ ID NO: 47 (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 44-54 de la SEQ ID NO: 47 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 47 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 47 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 la SEQ ID NO: 52 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 52 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-130 de la SEQ ID NO: 52 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (tercero)

El hibridoma designado como 17.3 clon 5C7 (tercero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se designa 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 designa SEQ ID NO: 45 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 54. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (tercero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 45 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 45 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 45 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 la SEQ ID NO: 54 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 54 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de la SEQ ID NO: 54 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 17.3 clon 5C7 (tercero) de y se designaron SEQ ID NO: 47 (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 la SEQ ID NO: 47 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 47 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 47 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 la SEQ ID NO: 56 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 56 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de la SEQ ID NO: 56 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (cuarto)

El hibridoma designado como 17.3 clon 5C7 (cuarto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se designa 17.3 clon 5C7 (cuarto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 17.3 clon 5C7 (cuarto) se designa SEQ ID NO: 49 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 46. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (cuarto), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 49 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 49 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 49 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (cuarto), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 46 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 46 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de la SEQ ID NO: 46 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 17.3 clon 5C7 (cuarto) y se designaron SEQ ID NO: 51 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 48 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (cuarto), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 51 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 51 representan la segunda región determinante de complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 51 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (cuarto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 48 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 48 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-126 de la SEQ ID NO: 48 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (quinto)

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

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

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (sexto)

El hibridoma designado como 17.3 clon 5C7 (sexto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se designa 17.3 clon 5C7 (sexto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 17.3 clon 5C7 (sexto) se designa SEQ ID NO: 49 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 54. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (sexto), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 49 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 49 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 49 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (sexto), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 54 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 54 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de la SEQ ID NO: 54 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 17.3 clon 5C7 (sexto), y se designaron SEQ ID NO: 51 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 56 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (sexto), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 51 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 51 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 51 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (sexto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 56 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 56 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de la SEQ ID NO: 56 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (séptimo)

El hibridoma designado 17.3 clon 5C7 (séptimo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se designa 17.3 clon 5C7 (séptimo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 17.3 clon 5C7 (séptimo) se designa SEQ ID NO: 53 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 46. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (séptimo), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 53 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 53 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 53 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (séptimo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 46 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 46 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de la SEQ ID NO: 46 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 17.3 clon 5C7 (séptimo) y se designaron SEQ ID NO: 55 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 48 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (séptimo), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 55 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 55 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 55 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (séptimo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 48 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 48 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-126 de la SEQ ID NO: 48 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (octavo)

El hibridoma designado 17.3 clon 5C7 (octavo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para el aripiprazol. El anticuerpo se designa 17.3 clon 5C7 (octavo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 17.3 clon 5C7 (octavo) se designa SEQ ID NO: 53 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 50. Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (octavo), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 53 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 53 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 53 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (octavo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 50 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 50 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-390 de la SEQ

ID NO: 50 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 17.3a clon 5C7 (octavo), y se designaron SEQ ID NO: 55 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 52 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (octavo), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 55 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 55 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 55 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (octavo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 52 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 52 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-130 de la SEQ ID NO: 52 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (noveno)

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

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

EJEMPLO 2

Anticuerpos contra la Olanzapina

Anticuerpo 11.1 clon 35

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

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 11.1 clon, y se designaron 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 la SEQ ID NO: 11 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 11 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la 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 la SEQ ID NO: 12 representan

la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 12 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de la SEQ ID NO: 12 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

5

Anticuerpo 11.1 clon 61

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

10

15

20

25

30

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 11.1 clon 61, y se designaron 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 la SEQ ID NO: 15 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 15 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la 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 la SEQ ID NO: 16 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 16 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de la SEQ ID NO: 16 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (primero)

El hibridoma designado 15.5 clon 3F11 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la olanzapina. El anticuerpo se designa 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 designa SEQ ID NO: 29 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 30. Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (primero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 29 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 29 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la 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 la SEQ ID NO: 30 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-252 de la SEQ ID NO: 30 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 355-381 de la SEQ ID NO: 30 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

35

40

45

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

50

55

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (segundo)

El hibridoma designado 15.5 clon 3F11 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la olanzapina. El anticuerpo se designa con 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 designa SEQ ID NO: 29 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 34. Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (segundo), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 29 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 29 representan la segunda región determinante de la

60

65

complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 29 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 la SEQ ID NO: 34 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-261 de la SEQ ID NO: 34 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 358-381 de la SEQ ID NO: 34 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 15.5 clon 3F11 (segundo) y se denominan SEQ ID NO: 31 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 36 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (segundos), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 31 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 31 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 31 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 la SEQ ID NO: 36 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-87 de la SEQ ID NO: 36 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 120-127 de la SEQ ID NO: 36 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (tercero)

El hibridoma designado 15.5 clon 3F11 (tercero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la olanzapina. El anticuerpo se designa 15.5 clon 3F11 (tercero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 15.5 clon 3F11 (tercero) se designa SEQ ID NO: 33 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 30. Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (tercero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 33 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 33 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 33 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 clon 3F11 (tercero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 30 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-252 de la SEQ ID NO: 30 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 355-381 de la SEQ ID NO: 30 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 15.5 clon 3F11 (tercero), y se designaron SEQ ID NO: 35 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 32 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (tercero), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 35 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 35 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 35 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 clon 3F11 (tercero), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 32 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-84 de la SEQ ID NO: 32 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 119-127 de la SEQ ID NO: 32 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (cuarto)

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

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de cadena variable del mAb 15.5 clon 3F11 (cuarto), y se designaron SEQ ID NO: 35 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 36 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 15.5 clon 3F11 (cuarto), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 35 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 35 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 35 representan la tercera región determinante de la

complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 clon 3F11 (cuarto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 36 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-87 de la SEQ ID NO: 36 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 120-127 de la SEQ ID NO: 36 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 15.5 sub-clon 4G9-1

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

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

EJEMPLO 3

Anticuerpos contra Quetiapina

Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (primero)

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

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

Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (segundo)

El hibridoma designado 13.2 sub-clon 89-3 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la quetiapina. El anticuerpo se designa 13.2 sub-clon 89-3 (segundo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (segundo) se designa SEQ ID NO: 17 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 22. Dentro de la V_L del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (segundo), los nucleótidos 127-174 de la SEQ ID NO: 17 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 17 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 17 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (segundo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 22 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 22 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 367-387 de la SEQ ID NO: 22 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (segundo), y se designaron SEQ ID NO: 19 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 24 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (segundo), los residuos de aminoácidos 43-58 de la SEQ ID NO: 19 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 19 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 19 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (segundo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 24 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 24 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 123-129 de la SEQ ID NO: 24 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (tercero)

El hibridoma designado como 13.2 sub-clon 89-3 (tercero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la quetiapina. El anticuerpo se designa 13.2 sub-clon 89-3 (tercero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (tercero) se designa SEQ ID NO: 21 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 18. Dentro de la V_L del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (tercero), los nucleótidos 127-174 de la SEQ ID NO: 21 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 21 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 21 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (tercero), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 18 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 18 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-387 de la SEQ ID NO: 18 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (tercero) y se designaron SEQ ID NO: 23 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 20 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (tercero), los residuos de aminoácidos 43-58 de la SEQ ID NO: 23 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 23 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 23 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (tercero), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 20 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 20 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-129 de la SEQ ID NO: 20 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (cuarto)

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

determinante de la complementariedad (CDR3).

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

Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-5

El hibridoma designado 13.2 sub-clon 89-5 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la quetiapina. El anticuerpo se designa 13.2 sub-clon 89-5. La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 13.2 sub-clon 89-5 se designa SEQ ID NO: 25 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 26. Dentro de la V_L del mAb 13.2 sub-clon 89-5, los nucleótidos 127-174 de la SEQ ID NO: 25 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 25 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 25 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 13.2 sub-clon 89-5, los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 26 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 26 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 367-387 de la SEQ ID NO: 26 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

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

EJEMPLO 4

Anticuerpos contra Risperidona/Paliperidona

Anticuerpo 5_9

El hibridoma designado 5_9 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 5-9. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de la región variable (V_L) del mAb 5-9 se designa SEQ ID NO: 1 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 2. Dentro de la V_L del mAb 5-9, los nucleótidos 130-180 de la SEQ ID NO: 1 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 226-246 de la SEQ ID NO: 1 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 343-369 de la 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 la SEQ ID NO: 2 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 2 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de la SEQ ID NO: 2 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 5-9, y se designaron 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 la SEQ ID NO: 3 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 76-82 de la SEQ ID NO: 3 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 115-123 de la 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 la SEQ ID NO: 4 representan la primera región determinante de la

complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 4 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de la SEQ ID NO: 4 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

5 Anticuerpo 5_5

El hibridoma designado 5_5 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 5-5. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de la región variable (V_L) del mAb 5-5 se designa SEQ ID NO: 5 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 6. Dentro de la V_L del mAb 5-5 V_L , los nucleótidos 130-180 de la SEQ ID NO: 5 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 226-246 de la SEQ ID NO: 5 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 343-369 de la SEQ ID NO: 5 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 5-9, los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 6 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 6 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de la SEQ ID NO: 6 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable de mAb 5-5, y se designaron 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 la SEQ ID NO: 7 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 76-82 de la SEQ ID NO: 7 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 115-123 de la 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 la SEQ ID NO: 8 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 8 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de la SEQ ID NO: 8 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

30 Anticuerpo 1C3 (primero)

El hibridoma designado 1C3 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (primero). La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de la región variable (V_L) del mAb 1C3 (primero) se designa SEQ ID NO: 67 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 57. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (primero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 67 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 67 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 67 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (primero), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 57 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 57 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-375 de la SEQ ID NO: 57 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (primero), y se designaron SEQ ID NO: 68 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 58 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (primero), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 68 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 68 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 68 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (primero), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 58 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 58 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-125 de la SEQ ID NO: 58 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

55 Anticuerpo 1C3 (segundo)

El hibridoma designado 1C3 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (segundo). La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de la región variable (V_L) del mAb 1C3 (segundos) se designa SEQ ID NO: 67 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 59. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (segundos), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 67 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 67 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 67 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (segundo), los nucleótidos 133-162 de

la SEQ ID NO: 59 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 59 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-384 de la SEQ ID NO: 59 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

5 También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (segundo), y se designaron SEQ ID NO: 68 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 60 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (segundo), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 68 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 68 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 68 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (segundo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 60 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 60 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-128 de la SEQ ID NO: 60 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1C3 (tercero)

20 El hibridoma designado 1C3 (tercero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (tercero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (tercero) se designa SEQ ID NO: 67 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 61. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (tercero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 67 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 67 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 67 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (tercero), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 61 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 61 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-384 de la SEQ ID NO: 61 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

35 También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (tercero), y se designaron SEQ ID NO: 68 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 62 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (tercero), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 68 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 68 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 68 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (tercero), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 62 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 62 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-128 de la SEQ ID NO: 62 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1C3 (cuarto)

45 El hibridoma designado 1C3 (cuarto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (cuarto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (cuarto) se designa SEQ ID NO: 67 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 63. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (cuarto), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 67 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 67 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 67 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (cuarto), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 63 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-261 de la SEQ ID NO: 63 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 358-381 de la SEQ ID NO: 63 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

60 También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (cuarto), y se designaron SEQ ID NO: 68 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 64 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (cuarto), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 68 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 68 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 68 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (cuarto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 64 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-87 de la SEQ ID NO: 64 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-128 de la SEQ ID NO: 64 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

NO: 64 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 120-127 de la SEQ ID NO: 64 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

5 Anticuerpo 1C3 (quinto)

El hibridoma designado 1C3 (quinto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (quinto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (quinto) se designa SEQ ID NO: 67 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 65. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (quinto), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 67 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 67 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 67 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (quinto), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 65 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 65 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de la SEQ ID NO: 65 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (quinto), y se designaron SEQ ID NO: 68 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 66 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (quinto), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 68 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 68 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 68 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (quinto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 66 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 66 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-126 de la SEQ ID NO: 66 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

30 Anticuerpo 1C3 (sexto)

El hibridoma designado 1C3 (sexto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (sexto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (sexto) se designa SEQ ID NO: 69 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 57. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (sexto), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 69 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 69 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 69 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (sexto), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 57 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 57 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-375 de la SEQ ID NO: 57 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (sexto), y se designaron SEQ ID NO: 70 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 58 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (sexto), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 70 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 70 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 70 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (sexto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 58 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 58 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-125 de la SEQ ID NO: 58 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

55 Anticuerpo 1C3 (séptimo)

El hibridoma designado 1C3 (séptimo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (séptimo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (séptimo), se designa SEQ ID NO: 69 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 59. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (séptimo), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 69 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 69 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 69 representan la tercera región

determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (séptimo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 59 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 59 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-384 de la SEQ ID NO: 59 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (séptimo), y se designaron SEQ ID NO: 70 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 60 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (séptimo), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 70 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 70 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 70 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (séptimo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 60 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 60 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-128 de la SEQ ID NO: 60 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1C3 (octavo)

El hibridoma designado 1C3 (octavo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (octavo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (octavo), se designa SEQ ID NO: 69 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 61. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (octavo), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 69 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 69 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 69 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (octavo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 61 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 61 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-384 de la SEQ ID NO: 61 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (octavo), y se designaron SEQ ID NO: 70 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 62 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (octavo), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 70 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 70 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 70 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (octavo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 62 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 62 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-128 de la SEQ ID NO: 62 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1C3 (noveno)

El hibridoma designado 1C3 (noveno) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (noveno). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (noveno) se designa SEQ ID NO: 69 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 63. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (noveno), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 69 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 69 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 69 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (noveno), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 63 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-261 de la SEQ ID NO: 63 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 358-381 de la SEQ ID NO: 63 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (noveno), y se designaron SEQ ID NO: 70 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 64 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (noveno), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 70 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 70 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 70 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (noveno), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 64

representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-87 de la SEQ ID NO: 64 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 120-127 de la SEQ ID NO: 64 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

5

Anticuerpo 1C3 (décimo)

El hibridoma designado 1C3 (décimo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (décimo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (décimo) se designa SEQ ID NO: 69 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 65. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (décimo), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 69 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 69 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 69 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (décimo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 65 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 65 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de la SEQ ID NO: 65 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (décimo), y se designaron SEQ ID NO: 70 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 66 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (décimo), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 70 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 70 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 70 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (décimo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 66 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 66 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-126 de la SEQ ID NO: 66 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1C3 (undécimo)

El hibridoma designado 1C3 (undécimo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (undécimo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (undécimo) se designa SEQ ID NO: 71 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 57. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (undécimo), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 71 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 71 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 71 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (undécimo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 57 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 57 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-375 de la SEQ ID NO: 57 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (undécimo), y se designaron SEQ ID NO: 72 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 58 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (undécimo), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 72 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 72 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 72 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (undécimo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 58 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 58 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-125 de la SEQ ID NO: 58 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1C3 (duodécimo)

El hibridoma designado 1C3 (duodécimo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (duodécimo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (duodécimo) se designa SEQ ID NO: 71 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 59. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (duodécimo), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 71 representan la primera región determinante de la complementariedad

(CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 71 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 71 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (duodécimo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 59 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 59 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-384 de SEQ ID NO: 59 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (duodécimo), y se designaron SEQ ID NO: 72 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 60 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (duodécimo), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 72 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 72 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 72 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (duodécimo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 60 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 60 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-128 de la SEQ ID NO: 60 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1C3 (decimotercero)

El hibridoma designado 1C3 (decimotercero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (decimotercero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (decimotercero) se designa SEQ ID NO: 71 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 61. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (decimotercero), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 71 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 71 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 71 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (decimotercero), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 61 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 61 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-384 de la SEQ ID NO: 61 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (decimotercero), y se designaron SEQ ID NO: 72 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 62 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (decimotercero), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 72 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 72 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 72 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (decimotercero), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 62 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 62 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-128 de la SEQ ID NO: 62 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1C3 (decimocuarto)

El hibridoma designado 1C3 (decimocuarto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (decimocuarto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (decimocuarto) se designa SEQ ID NO: 71 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 63. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (decimocuarto), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 71 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 71 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 71 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (decimocuarto), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 63 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-261 de la SEQ ID NO: 63 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 358-381 de la SEQ ID NO: 63 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (decimocuarto), y se designaron SEQ ID NO: 72 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 64 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (decimocuarto), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID

NO: 72 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 72 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 72 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (decimoquinto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 64 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-87 de la SEQ ID NO: 64 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 120-127 de la SEQ ID NO: 64 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

10 Anticuerpo 1C3 (decimoquinto)

El hibridoma designado 1C3 (decimoquinto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1C3 (decimoquinto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1C3 (decimoquinto) se designa SEQ ID NO: 71 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 65. Dentro de la V_L del mAb 1C3 (decimoquinto), los nucleótidos 130-174 de la SEQ ID NO: 71 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 71 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 71 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (decimoquinto), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 65 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 65 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de la SEQ ID NO: 65 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1C3 (decimoquinto), y se designaron SEQ ID NO: 72 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 66 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1C3 (decimoquinto), los residuos de aminoácidos 44-58 de la SEQ ID NO: 72 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 72 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 72 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1C3 (decimoquinto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 66 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 66 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-126 de la SEQ ID NO: 66 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

35 Anticuerpo 2F4 (primero)

El hibridoma designado 2F4 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2F4 (primero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2F4 (primero) se designa SEQ ID NO: 75 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 73. Dentro de la V_L del mAb 2F4 (primero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 75 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 75 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 75 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2F4 (primero), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 73 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 73 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de la SEQ ID NO: 73 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2F4 (primero), y se designaron SEQ ID NO: 76 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 74 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2F4 (primero), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 76 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 76 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 76 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2F4 (primero), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 74 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 74 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-126 de la SEQ ID NO: 74 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

60 Anticuerpo 2F4 (segundo)

El hibridoma designado 2F4 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la

risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2F4 (segundo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2F4 (segundo) se designa SEQ ID NO: 77 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 73. Dentro de la V_L del mAb 2F4 (segundo), los nucleótidos 136-165 de la SEQ ID NO: 77 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 211-231 de la SEQ ID NO: 77 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 328-351 de la SEQ ID NO: 77 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2F4 (segundo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 73 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 73 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de la SEQ ID NO: 73 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2F4 (segundo), y se designaron SEQ ID NO: 78 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 74 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2F4 (segundo), los residuos de aminoácidos 44-55 de la SEQ ID NO: 78 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 71-77 de la SEQ ID NO: 78 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 110-117 de la SEQ ID NO: 78 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2F4 (segundo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 74 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 74 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-126 de la SEQ ID NO: 74 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 2A4 (primero)

El hibridoma designado 2A4 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2A4 (primero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2A4 (primero) se designa SEQ ID NO: 85 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 79. Dentro de la V_L del mAb 2A4 (primero), los nucleótidos 127-174 de la SEQ ID NO: 85 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 85 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 85 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (primero), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 79 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 79 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-375 de la SEQ ID NO: 79 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2A4 (primero), y se designaron SEQ ID NO: 86 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 80 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2A4 (primero), los residuos de aminoácidos 43-58 de la SEQ ID NO: 86 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 86 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 86 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (primero), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 80 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 80 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-125 de la SEQ ID NO: 80 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 2A4 (segundo)

El hibridoma designado 2A4 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2A4 (segundo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2A4 (segundo) se designa SEQ ID NO: 85 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 81. Dentro de la V_L del mAb 2A4 (segundo), los nucleótidos 127-174 de la SEQ ID NO: 85 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 85 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 85 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (segundo), los nucleótidos 130-159 de la SEQ ID NO: 81 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 202-252 de la SEQ ID NO: 81 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 349-366 de la SEQ ID NO: 81 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2A4 (segundo), y se designaron SEQ ID NO: 86 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 82 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2A4 (segundo), los residuos de aminoácidos 43-58 de la SEQ ID NO: 86 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 86 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 86 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (segundo), los residuos de aminoácidos 44-53 de la SEQ ID NO: 82 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 68-84 de la SEQ ID NO: 82 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 117-122 de la SEQ ID NO: 82 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 2A4 (tercero)

El hibridoma designado 2A4 (tercero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2A4 (tercero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2A4 (tercero) se designa SEQ ID NO: 85 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 83. Dentro de la V_L del mAb 2A4 (tercero), los nucleótidos 127-174 de la SEQ ID NO: 85 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 220-240 de la SEQ ID NO: 85 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 337-363 de la SEQ ID NO: 85 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (tercero), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 83 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 83 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-390 de la SEQ ID NO: 83 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2A4 (tercero), y se designaron SEQ ID NO: 86 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 84 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2A4 (tercero), los residuos de aminoácidos 43-58 de la SEQ ID NO: 86 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 74-80 de la SEQ ID NO: 86 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 113-121 de la SEQ ID NO: 86 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (tercero), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 84 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 84 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-130 de la SEQ ID NO: 84 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 2A4 (cuarto)

El hibridoma designado 2A4 (cuarto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2A4 (cuarto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2A4 (cuarto) se designa SEQ ID NO: 87 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 79. Dentro de la V_L del mAb 2A4 (cuarto), los nucleótidos 130-177 de la SEQ ID NO: 87 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 223-243 de la SEQ ID NO: 87 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 340-366 de la SEQ ID NO: 87 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (cuarto), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 79 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 79 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-375 de la SEQ ID NO: 79 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2A4 (cuarto), y se designaron SEQ ID NO: 88 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 80 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2A4 (cuarto), los residuos de aminoácidos 44-59 de la SEQ ID NO: 88 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 75-81 de la SEQ ID NO: 88 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 114-122 de la SEQ ID NO: 88 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (cuarto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 80 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 80 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-125 de la SEQ ID NO: 80 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 2A4 (quinto)

El hibridoma designado 2A4 (quinto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2A4 (quinto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2A4 (quinto) se designa SEQ ID NO: 87 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 81. Dentro de la V_L del mAb 2A4 (quinto), los nucleótidos 130-177 de la SEQ ID NO: 87 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 223-243 de la SEQ ID NO: 87 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 340-366 de la SEQ ID NO: 87 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (quinto), los nucleótidos 130-159 de la SEQ ID NO: 81 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 202-252 de la SEQ ID NO: 81 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 349-366 de la SEQ ID NO: 81 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2A4 (quinto), y se designaron SEQ ID NO: 88 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 82 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2A4 (quinto), los residuos de aminoácidos 44-59 de la SEQ ID NO: 88 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 75-81 de la SEQ ID NO: 88 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 114-122 de la SEQ ID NO: 88 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (quinto), los residuos de aminoácidos 44-53 de la SEQ ID NO: 82 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 68-84 de la SEQ ID NO: 82 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 117-122 de la SEQ ID NO: 82 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 2A4 (sexto)

El hibridoma designado 2A4 (sexto) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2A4 (sexto). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2A4 (sexto) se designa SEQ ID NO: 87 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 83. Dentro de la V_L del mAb 2A4 (sexto), los nucleótidos 130-177 de la SEQ ID NO: 87 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 223-243 de la SEQ ID NO: 87 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 340-366 de la SEQ ID NO: 87 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (sexto), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 83 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 83 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-390 de la SEQ ID NO: 83 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2A4 (sexto), y se designaron SEQ ID NO: 88 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 84 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2A4 (sexto), los residuos de aminoácidos 44-59 de la SEQ ID NO: 88 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 75-81 de la SEQ ID NO: 88 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 114-122 de la SEQ ID NO: 88 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (sexto), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 84 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 84 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-130 de la SEQ ID NO: 84 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 2A4 (séptimo)

El hibridoma designado 2A4 (séptimo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2A4 (séptimo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2A4 (séptimo) se designa SEQ ID NO: 89 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 79. Dentro de la V_L del mAb 2A4 (séptimo), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 89 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 89 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 89 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (séptimo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 79 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 79 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-375 de la SEQ ID NO: 79 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2A4 (séptimo), y se designaron SEQ ID NO: 90 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 80 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2A4 (séptimo), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 90 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 90 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 90 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (séptimo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 80 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 80 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-125 de la SEQ ID NO: 80 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 2A4 (octavo)

El hibridoma designado 2A4 (octavo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2A4 (octavo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2A4 (octavo) se designa SEQ ID NO: 89 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 81. Dentro de la V_L del mAb 2A4 (octavo), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 89 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 89 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 89 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (octavo), los nucleótidos 130-159 de la SEQ ID NO: 81 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 202-252 de la SEQ ID NO: 81 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 349-366 de la SEQ ID NO: 81 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2A4 (octavo), y se designaron SEQ ID NO: 90 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 82 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2A4 (octavo), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 90 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 90 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 90 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (octavo), los residuos de aminoácidos 44-53 de la SEQ ID NO: 82 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 68-84 de la SEQ ID NO: 82 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 117-122 de la SEQ ID NO: 82 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 2A4 (noveno)

El hibridoma designado 2A4 (noveno) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 2A4 (noveno). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 2A4 (noveno) se designa SEQ ID NO: 89 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 83. Dentro de la V_L del mAb 2A4 (noveno), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 89 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 89 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 89 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (noveno), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 83 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 83 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-390 de la SEQ ID NO: 83 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 2A4 (noveno), y se designaron SEQ ID NO: 90 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 84 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 2A4 (noveno), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 90 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 90 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 90 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 2A4 (noveno), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 84 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 84 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-130 de la SEQ ID NO: 84 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 58-3

El hibridoma designado 58-3 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 58-3. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de la región variable (V_L) del mAb 58-3 se designa SEQ ID NO: 93 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 91. Dentro de la V_L del mAb 58-3, los nucleótidos 130-180 de la SEQ ID NO: 93 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 226-246 de la SEQ ID NO: 93 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 343-369 de la SEQ ID NO: 93 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 58-3, los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 91 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 91 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-372 de la SEQ ID NO: 91 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 58-3, y se designaron SEQ ID NO: 94 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 92 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 58-3, los residuos de aminoácidos 44-60 de la SEQ ID NO: 94 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 76-82 de la SEQ ID NO: 94 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 115-123 de la SEQ ID NO: 94 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 58-3, los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 92 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 92 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-124 de la SEQ ID NO: 92 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1B5 (primero)

El hibridoma designado 1B5 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1B5 (primero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1B5 (primero) se designa SEQ ID NO: 99 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 95. Dentro de la V_L del mAb 1B5 (primero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 99 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 99 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 99 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1B5 (primero), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 95 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-261 de la SEQ ID NO: 95 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 358-384 de la SEQ ID NO: 95 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1B5 (primero), y se designaron SEQ ID NO: 100 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 96 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1B5 (primero), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 100 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 100 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 100 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1B5 (primero), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 96 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-87 de la SEQ ID NO: 96 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 120-128 de la SEQ ID NO: 96 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

Anticuerpo 1B5 (segundo)

El hibridoma designado como 1B5 (segundo) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 1B5 (segundo). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 1B5 (segundo) se designa SEQ ID NO: 99 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 97. Dentro de la V_L del mAb 1B5 (segundo), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO: 99 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 99 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 99 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1B5 (segundo), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 97 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 97 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-381 de la SEQ ID NO: 97 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 1B5 (segundo), y se designaron SEQ ID NO: 100 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 98 (cadena pesada). Dentro de la V_L del mAb 1B5 (segundo), los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO: 100 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 70-76 de la SEQ ID NO: 100 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO: 100 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 1B5 (segundo), los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO: 98 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO: 98 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-127 de la SEQ ID NO: 98 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

EJEMPLO 5

Inmunoensayos competitivos para Risperidona/Paliperidona e Inmunoensayo Competitivo Multiplex para Aripiprazol, Olanzapina, Quetiapina y Risperidona/Paliperidona
Después de una serie de inmunizaciones con inmunógenes de paliperidona/risperidona, se probaron sangrados de cola de ratón para reactividad usando un ELISA. También se probaron los sobrenadantes del hibridoma, y los datos del ELISA mostrados en las Tablas 1 y 2 siguientes muestran la reactividad de varios hibridomas (el compañero de fusión era células NSO). Como se muestra en la Tabla 2, se observó reactividad de los hibridomas 2A5 y 5G11.

Tabla 1

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
400													
1200	1	5	14	39	41	47	58	62	67	72	76		
3600													
10800													
400													
1200	1	5	14	39	41	47	58	62	67	72	76		
3600													
10800													

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
400	3.2562	3.2897	3.3148	3.6038	0.6857	3.3976	1.3444	2.8639	0.5676	3.5993	2.5144	0.0143	
1200	1.3591	1.4605	1.521	2.3063	0.1476	1.9245	0.2841	1.0367	0.1156	2.6921	0.6711	0.0142	
3600	0.3745	0.4617	0.3733	0.7613	0.038	0.6163	0.0689	0.2742	0.0304	0.9549	0.2236	0.0115	
10800	0.0918	0.1149	0.0908	0.1919	0.0156	0.1834	0.0199	0.0639	0.013	0.2766	0.056	0.0099	
400	3.1217	3.1103	3.1532	3.633	0.6088	3.5705	1.1067	2.4001	0.4963	3.4172	2.2432	0.0095	
1200	1.2607	1.4817	1.3412	2.1411	0.1327	1.9831	0.2691	0.961	0.1027	2.5321	0.7418	0.0098	
3600	0.3281	0.4159	0.3819	0.7373	0.0361	0.593	0.0723	0.292	0.0284	0.8426	0.2024	0.0079	
10800	0.0879	0.1127	0.0929	0.1949	0.0156	0.189	0.0229	0.0722	0.0141	0.2393	0.052	0.0086	

Tabla 2

	Placa 1		
Dilución	1	2	3
puro		1C4	6 E6
puro		2A5	7A7
puro		2G10	
puro		3B7	
puro	Blanco	4D8	Vacio
puro		5A12	
puro		5G11	
puro		6C1	
Dilución	1	2	3
puro	0.0072	0.038	0.0309
puro	0.0077	3.9563	0.1163
puro	0.0069	0.0093	0.0086
puro	0.0076	0.0753	0.0108
puro	0.0114	0.1139	0.0084
puro	0.009	0.0193	0.0123
puro	0.0087	0.2503	0.0085
puro	0.0092	0.086	0.0121

Después de que se identificasen los clones mediante reactividad de ELISA, se ejecutaron los ELISA de

competición para aproximar la afinidad y la reactividad cruzada con compuestos similares. Las Figs. 1 y 2 muestran los resultados de reactividad cruzada de ELISA del sub-clon del hibridoma 5_9. Los datos muestran reactividad a la risperidona, así como a sus metabolitos paliperidona y 7-hidroxirisperidona.

También se analizaron mediante ELISA de competición los sobrenadantes para determinar si las señales eran específicas para cualquiera de risperidona o paliperidona. La Fig. 3 muestra los resultados del sub-clon del hibridoma 2A5. Los datos muestran reactividad para tanto la risperidona como la paliperidona.

La Fig. 4 muestra el formato de inmunoensayo competitivo usado en un dispositivo de ensayo de flujo lateral en el que el anticuerpo de captura, clon 5-9 de risperidona/paliperidona, se depositó en un chip junto con un conjugado de detección que consistía de risperidona conjugada con un fluoróforo. En este formato competitivo como se muestra en la Fig. 4, un nivel bajo de analito (paliperidona) da como resultado una señal alta, mientras que un nivel alto de analito (paliperidona) da como resultado una señal baja. La cantidad de paliperidona en la muestra puede calcularse a partir de la pérdida de fluorescencia en comparación con una muestra de control sin presencia de fármaco. En la Fig. 5 se muestra una curva de respuesta a la dosis típica generada con el clon 5-9 de risperidona/paliperidona.

La Fig. 6 muestra el diseño de 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 la muestra, una zona de conjugado (que contiene los compañeros de unión competitivos marcados deseados) y una zona de reacción (se indican ocho áreas dentro de la zona de reacción, cada área puede contener un anticuerpo deseado separado)). La muestra fluye desde la zona de muestra a través de la zona de conjugado y a la zona de reacción.

Las Figs. 7-10 muestran curvas de respuesta a la dosis típicas para un control positivo de aripiprazol (muestra que contiene aripiprazol) generadas con el anticuerpo 5C7 depositado en la zona de reacción 2 y un compañero de unión competitivo del aripiprazol marcado en la zona de conjugado (Fig. 7), un control positivo de olanzapina (muestra que contiene olanzapina) generado con el anticuerpo 4G9-1 depositado en la zona de reacción 4 y un compañero de unión competitivo de olanzapina marcado en la zona de conjugado (Fig. 8), un control positivo de quetiapina (muestra que contiene quetiapina) generado con el anticuerpo 11 depositado en la zona de reacción 6 y un compañero de unión competitivo de quetiapina marcado en la zona de conjugado (Fig. 9), y un control positivo de risperidona (muestra que contiene risperidona) generado con el anticuerpo 5-9 depositado en la zona de reacción 8 y un compañero de unión competitivo de risperidona marcado en la zona de conjugado (Fig. 10). Los compañeros de unión competitivos marcados en la zona de conjugado compiten con los fármacos presentes en las muestras por la unión con los anticuerpos. Se detecta la cantidad de marcador y es una indicación de la cantidad de fármaco presente en la muestra (la cantidad de señal es inversamente proporcional a la cantidad de fármaco en la muestra - ver la Fig. 4).

Para confirmar que los conjugados de los compañeros de unión competitivos marcados no se unen con los anticuerpos depositados en las zonas de reacción, se realizaron controles negativos usando muestras que no contenían fármacos. Con referencia a la Tabla 3, una muestra que no contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada, pero no aripiprazol marcado) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene nuevamente anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2. La Tabla 3 siguiente muestra los resultados, confirmando que no hay respuesta a la dosis y 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.

Tabla 3

Aripiprazol-Clon 5C7- Modelo Matemático1 (0 ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de reacción	Posición de lectura	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Medio
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
Otros conjugados no se unen al Aripiprazol						

En referencia a la Tabla 4, una muestra que no contiene olanzapina se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene aripiprazol marcado, quetiapina marcada y risperidona marcada, pero no olanzapina marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene

de nuevo anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4. La tabla 4 siguiente muestra los resultados, que confirman que no hay respuesta a la dosis y 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.

Tabla 4

OLAN-Clon 4G9-1-Modelo Matemático 1 (0ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de reacción	Posición de Lectura	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Medio
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
Otros conjugados no se unen a la Olanzapina						

Con referencia a la Tabla 5, una muestra que no contiene quetiapina se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, y risperidona marcada, pero no quetiapina marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6. La Tabla 5 siguiente muestra los resultados, que confirman que no hay respuesta a la dosis y 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 (0ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de reacción	Posición de Lectura	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Medio
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
Otros conjugados no se unen a la Quetiapina						

Con referencia a la Tabla 6, una muestra que no contiene risperidona se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada y quetiapina marcada, pero no risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. La Tabla 6 siguiente muestra los resultados, que confirman que no hay respuesta a la dosis y 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 (0ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición de Lectura	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Medio
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
Otros conjugados no se unen a la Risperidona						

Para confirmar que los conjugados de los compañeros de unión competitivos marcados se unen solamente a sus respectivos anticuerpos depositados en las zonas de reacción, se realizaron controles negativos adicionales usando de nuevo muestras que no contenían fármacos. Con referencia a la Tabla 7, una muestra que no contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene aripiprazol marcado) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, así como anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6 y anticuerpo de risperidona (5-9) en reacción zona 8. La Tabla 7 siguiente muestra los resultados, que confirman que no hay respuesta a la dosis, excepto para el anticuerpo de aripiprazol 5C7 (en la zona de reacción 2).

Tabla 7

Aripiprazol-Clon 5C7-Modelo Matemático 1 (0ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición de Lectura	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Medio
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP	ARIP	2	60.34	97.53	5.44
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		4	2.86	3.91	11.66
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		6	1.12	1.23	11.03
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		8	3.14	4.19	12.94
Solo la zona de reacción de Aripiprazol se une						

Con referencia a la Tabla 8, una muestra que no contiene olanzapina se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene olanzapina marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, así como anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6 y anticuerpo de risperidona (5-9) en reacción zona 8. La Tabla 8 siguiente muestra los resultados, que confirman que no existe una respuesta a la dosis, excepto para el anticuerpo de olanzapina 4G9-1 (en la zona de reacción 4).

Tabla 8

OLAN-Clon 4G9-1-Modelo Matemático 1 (0ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición de Lectura	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Medio
OLAN-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		2	0.02	0.08	4.86
OLAN-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP	OLAN	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 la zona de reacción de olanzapina se une						

Con referencia a la Tabla 9, se deposita una muestra que no contiene quetiapina en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene quetiapina marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, así como anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6, y anticuerpo de risperidona (5-9) en reacción zona 8. La Tabla 9 siguiente muestra los resultados, que confirman que no existe una respuesta a la dosis, excepto para el anticuerpo de quetiapina 11 (en la zona de reacción 6).

Tabla 9

Quetiapina-Clon 11-Modelo Matemático 1 (0ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición de Lectura	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Medio
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 la Zona de Reacción de Quetiapina se une						

Con referencia a la Tabla 10, se deposita una muestra que no contiene risperidona en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene nuevamente anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, así como anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6 y anticuerpo de risperidona (5-9) en reacción zona 8. La Tabla 10 siguiente muestra los resultados, que confirman que no hay respuesta a la dosis excepto para el anticuerpo de risperidona 5-9 (en la zona de reacción 8).

Tabla 10

Risperidona-Clon 5-9-Modelo Matemático 1 (0ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición de Lectura	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Medio
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	RESPUESTA	8	55.98	100.91	11.58
Solo la Zona de Reacción de Risperidona se une						

Los resultados mostrados anteriormente confirman que los conjugados de los compañeros de unión competitivos marcados se unen solo a sus anticuerpos respectivos en la zona de reacción.

Las Figs. 11-14 muestran curvas de respuesta a la dosis típicas en zonas de reacción de anticuerpos específicas, y prueba de concentración baja/alta de respuesta a la dosis para cada ensayo específico en presencia de otros conjugados. En la Fig. 11, una muestra contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada, y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2. Se generó una curva de respuesta a la dosis típica como se muestra en la Fig. 11 solo para aripiprazol, y no para olanzapina, quetiapina o risperidona.

En la Fig. 12, una muestra que contiene olanzapina se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona del conjugado (esta vez contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4. Se generó una curva de respuesta a la dosis típica como se muestra en la Fig. 12 solo para olanzapina, y no para aripiprazol, quetiapina o risperidona.

En la Fig. 13, una muestra que contiene quetiapina se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6. Se generó una curva de respuesta a la dosis típica como se muestra en la Fig. 13 solo para quetiapina, y no para aripiprazol, olanzapina o risperidona.

En la Fig. 14, una muestra que contiene risperidona se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona de conjugado (esta vez contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada, y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo el

anticuerpo de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. Se generó una curva de respuesta a la dosis típica como se muestra en la Fig. 14 solo para risperidona, y no para aripiprazol, olanzapina o quetiapina.

Las Figs. 15-18 muestran las curvas de respuesta a la dosis típicas para cada ensayo en presencia de otros conjugados y anticuerpos. En la Fig. 15, una muestra que contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona del conjugado (que contiene de nuevo aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, así como anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6 y anticuerpo de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. Se generó una curva de respuesta a la dosis típica para aripiprazol, como se muestra en la Fig. 15. Cuando se depositó una muestra que contenía olanzapina en la zona de muestra de este chip, se generó una curva de respuesta a la dosis típica para olanzapina como se muestra en la Fig. 16. Cuando se depositó una muestra que contenía quetiapina en la zona de muestra de este chip, se generó una curva de respuesta a la dosis típica para quetiapina, como se muestra en la Fig. 17. Cuando se depositó una muestra que contenía risperidona en la zona de muestra de este chip, se generó una curva de respuesta a la dosis típica para risperidona como se muestra en la Fig. 18.

Las Figs. 19-22 muestran comparaciones de curvas de respuesta a la dosis generadas como controles positivos (Figs. 7-10) con curvas de respuesta a la dosis generadas en el formato múltiplex (Figs. 15-18). La comparación para el aripiprazol se muestra en la Fig. 19; para la olanzapina en la Fig. 20; para la quetiapina en la Fig. 21; y para la risperidona en la Fig. 22. Estas figuras muestran que las curvas de control positivo son similares a las curvas múltiplex.

Estos datos muestran que puede usarse un dispositivo de ensayo de flujo lateral de la presente invención para detectar múltiples fármacos antipsicóticos usando una única muestra de un paciente en un dispositivo portátil del punto de atención.

LISTADO DE SECUENCIAS

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

<120> Antibodies to Risperidone and Use Thereof

<130> CDS5131WOPCT

<150> US 61/691,675

<151> 2012-08-21

<150> US 61/790,880

<151> 2013-03-15

<160> 100

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 399

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 1

ES 2 870 004 T3

	atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct ggatatctgg tacctatggg	60
	gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgg caacaggaga taaggctact	120
5	atgagctgca agtccagtc gagtctgttc aacagtagaa accaaaagag ctacttggcc	180
	tggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg	240
10	gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc	300
	atcagcagtg tgcaggctga agacctggca atttattact gtcagaatga ttatagttat	360
15	ccattcacgt tcggcacggg gacaaaattg gaaataaga	399
	<210> 2	
	<211> 399	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 2	
25	atgggattca gcaggatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctacagggtg ccaactcccag	60
	gcttttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
30	tgcaaggcct ctggctccac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct	180
	agacagggcc tggaatggat tggagctatt tatccaggaa atggtgatac ttcctacaat	240
35	cagaagttca agggcagggc cacactgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
	cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcggtctatt tctgtgctaa ctggggcttt	360
40	gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca	399
	<210> 3	
	<211> 133	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 3	
50		
55		
60		
65		

ES 2 870 004 T3

	Met	Glu	Ser	Gln	Thr	Gln	Val	Leu	Met	Ser	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Ser	
	1				5					10					15		
5	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				
40	Lys	Leu	Glu	Ile	Arg												
		130															

<210> 4
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 4

ES 2 870 004 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				
	Leu	Ser	Val	Ser	Ser												
				130													

<210> 5
 <211> 399
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 5

	atggaatcac	agactcaggt	cctcatgtcc	ctgctgctct	ggatatctgg	tacctatggg	60
50	gacattgtga	tgacacagtc	tccatcctcc	ctgagtggtg	caacaggaga	taaggctcact	120
	atgagctgca	agtccagtc	gagtcctgttc	aacagtagaa	accaaagag	ctacttggcc	180
	tggtaccagc	agaagccatg	gcagcctcct	aaactgctga	tctacggggc	atccactagg	240
55	gaatctgggg	tccctgatcg	cttcacaggc	agtggtatctg	gaacagattt	cactctcacc	300
	atcagcagtg	tcgaggctga	agacctggca	atttattact	gtcagaatga	ttatagttat	360
60	ccattcacgt	tcggcacggg	gacaaaattg	gaaataaga			399

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

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

5 <400> 6

	atgggattca gcaggatctt tctcttctctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactcccag	60
10	gcttttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
	tgcaaggcct ctggctccac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct	180
	agacagggcc tggaatggat tggagctatt tatccaggaa atggtgatac ttcctacaat	240
15	cagaagttca agggcagggc cacactgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
	cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcggtctatt tctgtgctaa ctggggcttt	360
20	gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca	399

<210> 7

<211> 133

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

30 <400> 7

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 870 004 T3

	Met	Glu	Ser	Gln	Thr	Gln	Val	Leu	Met	Ser	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Ser	
	1				5					10					15		
5	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				
40	Lys	Leu	Glu	Ile	Arg												
			130														

<210> 8

<211> 133

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 8

	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	
40	<210> 9	
	<211> 381	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 9	
50	atggagtcac agactcaggt ctttgtattc gtgttgctct ggttgtctgg tggagatgga	60
	gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc	120
	atcacctgca aggccagtc gaatgtggga atttatgttt cctggtatca acagaaacca	180
55	gggaaatctc ctaaagcact aatttactgg tcttcaaacc ggttcactgg agtccctgat	240
	cgtttcacag gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcaccga tgtgcagtct	300
60	gaagacttgg cagattatct ctgtgagcaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg	360
	gggaccaagc tggaaataaa a	381
65	<210> 10	
	<211> 399	

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 10

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

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

<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
65 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

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

35

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

40

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

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

50

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

55

<400> 13

60

65

ES 2 870 004 T3

	atggagtcac agactcaggt ctttgtattc gtgttgctct ggttgtctgg tggatgatgga	60
	gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc	120
5	atcacctgca aggccagtc gaatgtggga atttatgtat cctggatatca acagaaacca	180
	gggaaatctc ctaaagcact aatttattgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat	240
10	cgcttcacag gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcaccaa tgtgcagtct	300
	gaagacttgg cagaatattt ctgtgaacaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg	360
15	gggaccaagc tagaaataaa a	381
	<210> 14	
	<211> 399	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 14	
25	atggaaaggc actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcagggtg ccactcccag	60
	gtccaactgc agcagtctgc ggcgtgaactg gtaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
30	tgcaagactt ctggctacat cttcactagc gaccggatgc actgggtaaa acagaggcct	180
	ggacagggtc tggagtggat tggatacatt attcctagaa atttttatac taaatacaat	240
35	cagaaattca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccaatac agcctacatg	300
	cagttgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtgaa atctgacggg	360
40	gcctactggg gccaaaggcac cactctcaca gtctcctca	399
	<210> 15	
	<211> 127	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 15	
50		
55		
60		
65		

ES 2 870 004 T3

	Met	Glu	Ser	Gln	Thr	Gln	Val	Phe	Val	Phe	Val	Leu	Leu	Trp	Leu	Ser
	1				5					10					15	
5	Gly	Gly	Asp	Gly	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Gln	Lys	Phe	Met	Ser
				20					25					30		
10	Thr	Ser	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn
			35					40					45			
15	Val	Gly	Ile	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro
		50					55					60				
20	Lys	Ala	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Asn	Arg	Phe	Thr	Gly	Val	Pro	Asp
	65					70					75					80
25	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr
					85					90					95	
30	Asn	Val	Gln	Ser	Glu	Asp	Leu	Ala	Glu	Tyr	Phe	Cys	Glu	Gln	Tyr	Ser
				100					105					110		
35	Ser	Asp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
			115					120					125			
40	<210> 16 <211> 133 <212> PRT <213> Secuencia Artificial <220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 16															
45																
50																
55																
60																
65																

ES 2 870 004 T3

	Met	Glu	Arg	His	Trp	Ile	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	Ala	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	
				20					25					30			
10	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	
			35					40					45				
15	Thr	Ser	Asp	Arg	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
		50					55					60					
20	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Ile	Pro	Arg	Asn	Phe	Tyr	Thr	Lys	Tyr	Asn	
	65					70					75					80	
25	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	
					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	Tyr	Cys	Val	Lys	Ser	Asp	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
			115					120					125				
							Leu	Thr	Val	Ser	Ser						
							130										
40	<210> 17																
	<211> 393																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																
45	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
50	<400> 17																
	atgaagttgc	ctgtaggct	gttggtgctg	atgttctgga	ttcctgcttc	cagtagtgat											60
	gttgtgatga	cccaaactcc	actctccctg	cctgtcagtc	ttggagatca	agcctccatc											120
	tcttgttggt	ctagtcagag	ccttgtagac	agttatggaa	acacctattt	acattggtat											180
	ctgcagaagc	caggccagtc	tccaaagctc	ctgatctaca	aagtttccaa	ccgattttct											240
55	ggggtcccag	acagggttcag	tggcagtggg	tcaggggacag	atttcacact	caagatcagc											300
	agagtggagg	ctgaggatct	gggaatttac	ttttgctctc	aaactacata	tgttccgtat											360
60	acgttcggat	cggggaccaa	gctggaaatg	aaa													393
65	<210> 18																
	<211> 420																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

5 <400> 18

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

<210> 19

<211> 131

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

30 <400> 19

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 870 004 T3

[illegible]

<210> 20

 $\langle 211 \rangle$ 140

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 20

ES 2 870 004 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					
	<210> 21																
	<211> 393																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
45	<400> 21																
	atgaagttgc	ctgttaggct	gttgggtgctg	atgttctgga	ttcctgcttc	cagcagtgat											60
50	attgtgatga	cccaaactcc	actctccctg	cctgtcagtc	ttggagatca	agcctccatc											120
	tcttgcaggt	ctagtcagag	ccttgtacgc	agtaatggga	acacctatct	acattggtac											180
55	ctgcagaagc	caggccagtc	tccaaagctc	ctgatctaca	aagtttccaa	ccgattttct											240
	gggggtccccg	acaggttcag	tggcagtgga	tcagggacag	atttcacact	caagatcagc											300
60	agagtggagg	ctgaggatct	gggagtttat	ttctgctctc	aaagtacaca	tgttccgtat											360
	acgttcggat	cggggaccaa	gctggaaata	aaa													393
	<210> 22																
	<211> 420																
65	<212> ADN																

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

5

<400> 22

atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ccgcaggtgt ccaactcccag 60

10 gttcagctgc agcagtctgg agctgtactg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc 120

tgcaaggcta ctggctacac attcattagg tactggatag agtgggtaaa gaagaggcct 180

15 ggacatggcc ttgactggat tggagaaatt ttacctggaa gtggaagtgc taactacaat 240

gagaacttca aggtcaaggc cactttcact gtagatactt cctccaacac agcctacatg 300

caactcaaca gcctgacatc tcaggactct gccgtctatt actgtgcaat ttggtacgat 360

20 ggtaattacc gctctcttat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

<210> 23

<211> 131

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

30

<400> 23

35

40

45

50

55

60

65

	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															
50	<400> 24															
55	Met	Glu	Trp	Thr	Trp	Val	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly
	1				5					10					15	
60																
65																

ES 2 870 004 T3

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

<400> 26

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

<210> 27

<211> 131

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 27

30	Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala	1 5 10 15
	Ser Ser Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val	20 25 30
35	Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu	35 40 45
40	Val Arg Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro	50 55 60
45	Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser	65 70 75 80
50	Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	85 90 95
55	Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys	100 105 110
60	Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu	115 120 125
65	Glu Ile Lys	130

<210> 28
<211> 140
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 28

10

Met Glu Trp Thr Trp Val 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 Gly Ala Val Leu Met Lys
20 25 30

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

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

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

50

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

55

<400> 29

atgagtgtgc ccactcaggt cctggcattg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60

60

gatatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 180

65

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcgggaagg tgtgccatca 240

	aggttcagtgc gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	300
	gaggattttg ggacttatta ctgtcttcat tattacaata ttccgctcac gttcgggtgct	360
5	gggaccacgc tggagctgaa a	381
	<210> 30	
	<211> 414	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
15	<400> 30	
	atgagagtgc tgattctttt gtggctgttc acagcctttc ctggtttcct gtctgatgtg	60
20	cagcttcagg agtcaggacc tggcctgggtg aaaccttctc agtctctgtc cgtcacctgc	120
	actgtcactg gctactccat catcagtggc tattactgga actggatccg gcagtttcca	180
	ggaaacaaac tggagtggct gggctccata cacaacagtg gtcgcactaa ctacaatcca	240
25	tctctcaaaa gtcgaatctc tatcagtoga gacacatcca agaaccaatt cttcctgcag	300
	ctggattctg tgactactga ggacacagcc acatattact gtcacttggg ggacgatggt	360
30	acctactctg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca	414
	<210> 31	
	<211> 127	
	<212> PRT	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
40	<400> 31	
	Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr	
	1 5 10 15	
45	Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser	
	20 25 30	
50	Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn	
	35 40 45	
55	Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro	
	50 55 60	
60	Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser	
	65 70 75 80	
65	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn	
	85 90 95	

	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	His	Tyr	Tyr	
				100					105					110			
5	Asn	Ile	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Leu	Glu	Leu	Lys		
			115					120					125				
10	<210> 32																
	<211> 138																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
15	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
	<400> 32																
20	Met	Arg	Val	Leu	Ile	Leu	Leu	Trp	Leu	Phe	Thr	Ala	Phe	Pro	Gly	Phe	
	1				5					10					15		
25	Leu	Ser	Asp	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	
				20					25					30			
30	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Cys	Thr	Val	Thr	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ile	
			35					40					45				
35	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro	Gly	Asn	Lys	Leu	
		50					55					60					
40	Glu	Trp	Leu	Gly	Ser	Ile	His	Asn	Ser	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	
	65					70					75					80	
45	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Ile	Ser	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	
					85					90					95		
50	Phe	Phe	Leu	Gln	Leu	Asp	Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	
				100					105					110			
55	Tyr	Cys	His	Leu	Gly	Asp	Asp	Gly	Thr	Tyr	Ser	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	
			115					120					125				
60	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
			130				135										
65	<210> 33																
	<211> 381																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
	<400> 33																

atgaggaccc ctgctcagtt tcttggaatc ttgttgctct ggtttccagg tatcaagtgt 60
gacatcaaga tgaccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 120
5 atctcttgca aggcgagtc ggacattaat cgctatttaa gctgggttcct gcagaaacca 180
gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt acaaacagat tagtagatgg ggtcccatca 240
10 aggttcagtg gcagtggatc tggacaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 300
gaagatttgg gaatttatta ttgtctacat tatgctgagt ttcctccac gttcggtgct 360
gggactaagc tggagctgaa a 381

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

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 34

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

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

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 35

Met Arg Thr Pro Ala Gln Phe Leu Gly Ile Leu Leu Leu Trp Phe Pro
1 5 10 15
55 Gly Ile Lys Cys Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr
20 25 30
60 Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp
35 40 45

65

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

ES 2 870 004 T3

130

135

<210> 37
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 37

```

atgagtgtgc ccactcaggt cctggcattg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt      60
gatatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc      120
atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag      180
ggaaaatctc ctacagctcct ggtctataat acaaaatcct tggcggaagg tgtgccatca      240
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatctacag cctgcagcct      300
gctggattttg gggcttatta ctgtcttcat tattataata ctccgctcac ttctcggtgct      360
gggaccaagc tagagctgag a                                          381

```

<210> 38
<211> 414
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 38

```

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

```

<210> 39
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 39

```

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

```

ES 2 870 004 T3

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

	Phe Phe Leu Gln Leu Ser Ser Val Thr Asn Ala Asp Thr Ala Thr Tyr	
	100 105 110	
5	Tyr Cys His Leu Gly Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp	
	115 120 125	
10	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
	130 135	
	<210> 41	
	<211> 384	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
20	<400> 41	
	atggattttc aggtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt cataactgtcc	60
25	agaggacaaa ttgtttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctct gggggaggag	120
	atcacccctaa cctgcagtg cagctcgagt gtaaattaca tgcactggta ccagcagaag	180
	tcaggcactt ctcccaaact cttgatttat agcacatcca acctggcttc tggagtcctt	240
30	tctcgcttca gtggcagtg gtctgggacc ttttattctc tcacaatcag cagtgtggag	300
	gctgaagatg ctgccgatta ttactgccat cagtggagta gttatccgta cacgttcgga	360
35	ggggggacca agctggaaat aaaa	384
	<210> 42	
	<211> 408	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
45	<400> 42	
	atggaatgga gttggatatt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag	60
50	gtccagttgc agcagtctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
	tgcaaggctt ctggatacac attcactaac tatgttattt actgggtgaa gcagaagcct	180
	gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatggtag taagtacaat	240
55	gagaagttca aaggcaaggc cacactgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
	gagctcagta gcctgacctc tgaggactct gcgggtctatt actgtgcctg taacttcctc	360
60	tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca	408
	<210> 43	
	<211> 128	
	<212> PRT	
65	<213> Secuencia Artificial	

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

5 <400> 43

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

10

Val Ile Leu Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

15

Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser
35 40 45

20

Ser Ser Val Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser
50 55 60

25

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

30

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95

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

45 <220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 44

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

50

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

55

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

60

Thr Asn Tyr Val Ile Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu

65

ES 2 870 004 T3

	50	55	60	
5	Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn 65 70 75 80			
10	Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser 85 90 95			
15	Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val 100 105 110			
20	Tyr Tyr Cys Ala Cys Asn Phe Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln 115 120 125			
25	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser 130 135			
30	<210> 45 <211> 381 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 45			
35	atggagtcac agattcaggc atttgtattc gtgtttctct ggttgtctgg tgttgacgga gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc atcacctgca aggccagtc ggatgtgaat actgctgtag cctggatatca aaaaaatta ggacaatctc ctaaactgct gatttattgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag tgtgcaggct gaagacctgg cactttatta ctgtcagcaa cattatagca ctccgtacac gttcggaggg gggaccaagc tggaaataaa a	60 120 180 240 300 360 381		
50	<210> 46 <211> 411 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 46			
60				
65				

atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccaactcccag 60
 gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120
 5 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
 ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctggca acggtcgtac taactacaat 240
 10 gataatttca tgatcagggc cacactgact gtggacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggctctatt actgtgcaag aagcctctac 360
 15 ggtaccctct ttgcttcctg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 411
 <210> 47
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 25 <400> 47
 Met Glu Ser Gln Ile Gln Ala Phe Val Phe Val Phe Leu Trp Leu Ser
 1 5 10 15
 30 Gly Val Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
 20 25 30
 35 Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 40 Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Leu Gly Gln Ser Pro
 50 55 60
 45 Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
 65 70 75 80
 Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 50 Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
 100 105 110
 55 Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 115 120 125
 60 <210> 48
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 65 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 48

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

<400> 49

50	atggagacag acacactcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ttccactggt	60
	gacattgtac tgacacagtc tcctgtttcc ttaactatatt ctctgggccca gagggccacc	120
55	atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt gcatctagct atagttatat gcaactggtac	180
	caacagaaag caggacagcc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct	240
	ggggtccttg ccaggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat	300
60	cctgtggagg aggcggatac tgcaacatac tactgtcaac acaattggga gggttcctccg	360
	acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aag	393

65 <210> 50

<211> 423
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 50

10	atggactcca ggctcaattt agttttcctt gtccttggtt taaaagggtgt ccagtgtgat	60
	gtgcagttgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gaggggtccc gaaactctcc	120
15	tgtgcagcct ctggattcac gttcagtagc tttggaatgc actgggttcg tcaggctcca	180
	gagaaggggc tggaatgggt cgcataatatt agtagtgga gtagtaccat ctactataga	240
	gacacagtga agggccgatt caccatctcc agagacaatc ccaagaacac cctgttcctg	300
20	caaatgacca gtctaaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtgcaag agggggggta	360
	gtagtttcga aagatggaaa ctttgactac tggggccaag gcaccactct cgcagtctcc	420
25	tca	423

<210> 51
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

35 <400> 51

40

45

50

55

60

65

ES 2 870 004 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													
	<210> 52															
	<211> 141															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial															
	<220>															
	<223> Secuencia de Anticuerpo															
45	<400> 52															
50																
55																
60																
65																

ES 2 870 004 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					

<210> 53
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 53

	atgatgtcct	ctgctcagtt	ccttggyctc	ctgttgctct	gttttcaagg	taccagatgt	60
50	gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagagtcacc	120
	aycagttgca	gtgcaagtca	gggcattagc	aattatttaa	actggtatca	gcagaaacca	180
55	gatggaactg	ttaaactcct	gatctattac	acatcaagtt	tacactcagg	agtcccatca	240
	aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagat	tattctctca	ccatcagcaa	cctggaacct	300
60	gaagatattg	ccacttacta	ttgtcagcag	tatagtaagc	ttccgtacac	gttcggaggg	360
	gggaccaaac	tggaataaaa	a				381

<210> 54
 <211> 399

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 54

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

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

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<220>
<221> característica miscelánea
<222> (41)..(41)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<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
5	Lys 65	Leu 70	Leu 75
10	Arg 85	Phe 90	Ser 95
15	Asn 100	Leu 105	Glu 110
20	Lys 115	Leu 120	Pro 125
25	<210> 56 <211> 133 <212> PRT <213> Secuencia Artificial		
30	<220> <223> Secuencia de Anticuerpo		
35	<400> 56		
40	Met 1	Glu 5	Arg 10
45	Val 20	His 25	Ser 30
50	Pro 35	Gly 40	Ala 45
55	Thr 50	Ser 55	Asp 60
60	Glu 65	Trp 70	Ile 75
65	Gln 85	Lys 90	Phe 95
	Thr 100	Ala 105	Ser 110
	Tyr 115	Cys 120	Val 125
	Leu 130	Thr 135	Val 140

<210> 57
 <211> 408
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 57

10

atggaatgga cctgggtcct tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccactcccag 60

gttcagctgc agcagtctgg agctgagctg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc 120

15

tgcaaggcta ctggctacac attcagtagc tactggatag agtgggtaaa gcagaggcct 180

ggacatggcc ttgagtggat tggagagatt ttacctggaa gtggtagtag taactacaat 240

20

gagaagttca agggcaaggc cacattcact gcagatacat cctccaacac agcctacatg 300

caactcagca gcctgacatc tgaggactct gccgtctatt actgtgcaag atgggttacta 360

catgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca 408

25

<210> 58
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 58

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

60

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

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

65

ES 2 870 004 T3

	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Trp	Leu	Leu	His	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
			115					120					125				
5	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
			130				135										
	<210> 59																
	<211> 417																
10	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
15	<400> 59																
	atggattggc tgtggacctt gctactcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag															60	
20	atccatttgg tgcagtctgg acctgaactg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc															120	
	tgcaaggctt ctgggtatac cttcacagac tatggaatgc actgggtgaa gcaggctcca															180	
25	ggaaagggtt taaagtggat gggcacaatt aacaccaaaa ctggtgtgcc gacatatgct															240	
	gaagagttca agggacggtt tgccttctct ttggaaacat ctgccagcac tgcctatttg															300	
	cagattaaca atctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agaccagagt															360	
30	tactatagtt acgaggggga ctactggggc cacggcacca ctctcacagt ctctca															417	
	<210> 60																
	<211> 139																
35	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
40	<400> 60																
	Met	Asp	Trp	Leu	Trp	Thr	Leu	Leu	Leu	Leu	Met	Ala	Ala	Ala	Gln	Ser	
45	1				5					10					15		
	Ala	Gln	Ala	Gln	Ile	His	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	
				20					25					30			
50	Pro	Gly	Glu	Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
			35					40					45				
55	Thr	Asp	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	
		50					55					60					
60	Lys	Trp	Met	Gly	Thr	Ile	Asn	Thr	Lys	Thr	Gly	Val	Pro	Thr	Tyr	Ala	
	65					70					75					80	

ES 2 870 004 T3

	Glu	Glu	Phe	Lys	Gly	Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Ser	
					85					90					95		
5	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ile	Asn	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	
				100					105					110			
10	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Asp	Gln	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Tyr	Glu	Gly	Asp	Tyr	
			115					120					125				
15	Trp	Gly	His	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser						
		130					135										
	<210> 61																
	<211> 417																
	<212> ADN																
20	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
25	<400> 61																
	atggattggc tgtggacctt gctactcctg atggcagctg cccaaagtgc ccacgcacag 60																
30	gtccatttgg tgcagtcctgg acctgaactg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc 120																
	tgcaggggctt ctgggtatac cttcacagac tatgaaatac actgggtgca gcaggctcca 180																
	ggaaaggggtt taaagtggat gggcagaata aacaccagaa ctggtgtgac tacatatgct 240																
35	gaagaattta agggacgggtt tgccttctct ttggaaacat ctgccagcac tgcctatttg 300																
	cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatttt tctgtgcaag agactttggt 360																
40	tactatacta acgacgggga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca 417																
	<210> 62																
	<211> 139																
	<212> PRT																
45	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
50	<400> 62																
	Met	Asp	Trp	Leu	Trp	Thr	Leu	Leu	Leu	Leu	Met	Ala	Ala	Ala	Gln	Ser	
	1				5					10					15		
55	Ala	His	Ala	Gln	Val	His	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	
				20					25					30			
60	Pro	Gly	Glu	Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
			35					40					45				
65	Thr	Asp	Tyr	Glu	Ile	His	Trp	Val	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	

ES 2 870 004 T3

	50	55	60	
5	Lys Trp Met Gly Arg Ile Asn Thr Arg Thr Gly Val Thr Thr Tyr Ala 65 70 75 80			
10	Glu Glu Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser 85 90 95			
15	Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr 100 105 110			
20	Phe Phe Cys Ala Arg Asp Phe Gly Tyr Tyr Thr Asn Asp Gly Asp Tyr 115 120 125			
25	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser 130 135			
30	<210> 63 <211> 414 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 63			
35	atgtacttgg gactgaacta tgtattcata gtttttctct taaatggtgt ccagagtgaa gtgaagcttg aggagtctgg aggaggcttg gtgcaacctg gaggatccat gaaactctct tgtgctgcct ctggattcac ttttagtgac gcctggatgg actgggtccg ccagtctcca gagaaggggc ttgagtgggt tgctgaaatt agaagcaaag ctaataatca tgcaacatac tatgctgagt ctgtgaaagg gaggttcacc atctcaagag atgattccaa aagtagtgtc tacctgcaaa tgaacagctt aagagctgaa gacactggca tttattactg taccaggaga ctggggccgt ctttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca	60 120 180 240 300 360 414		
50	<210> 64 <211> 138 <212> PRT <213> Secuencia Artificial <220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 64			
60	Met Tyr Leu Gly Leu Asn Tyr Val Phe Ile Val Phe Leu Leu Asn Gly 1 5 10 15			
65	Val Gln Ser Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln 20 25 30			

ES 2 870 004 T3

	Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
	35 40 45	
5	Ser Asp Ala Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu	
	50 55 60	
10	Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr	
	65 70 75 80	
15	Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser	
	85 90 95	
20	Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr	
	100 105 110	
25	Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Leu Gly Pro Ser Phe Asp Tyr Trp	
	115 120 125	
30	Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser	
	130 135	
	<210> 65	
	<211> 411	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 65	
40	atggattggc tgtggacctt gctactcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag	60
	atccatttgg tgcagctctgg acctgagctg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc	120
	tgcaaggctt ctgggtatac cttcacagac tatggaatgc actgggtgaa gcaggctcca	180
45	ggaaaggggt taaagtggat gggcagaata aacaccaaaa ctggtgtgcc aacatatgct	240
	gaagagttca agggacgggt tgccttctct ttggaaacat ctgccagcac tgcctatttg	300
50	cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agatgggttac	360
	tacgtacggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a	411
55	<210> 66	
	<211> 137	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 66	
65		

	Met	Asp	Trp	Leu	Trp	Thr	Leu	Leu	Leu	Leu	Met	Ala	Ala	Ala	Gln	Ser	
	1				5					10					15		
5	Ala	Gln	Ala	Gln	Ile	His	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	
				20					25					30			
10	Pro	Gly	Glu	Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
			35					40					45				
15	Thr	Asp	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	
		50					55					60					
20	Lys	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asn	Thr	Lys	Thr	Gly	Val	Pro	Thr	Tyr	Ala	
	65					70					75					80	
25	Glu	Glu	Phe	Lys	Gly	Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Ser	
					85					90					95		
30	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ile	Asn	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	
				100					105					110			
35	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Arg	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	
			115					120					125				
40	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala								
		130					135										

<210> 67
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 67

	atgagtgtgc	ccactcaggt	cctgggggttg	ctgctgctgt	ggcttacagg	tgccagatgt	60
50	gacatccaga	tgactcagtc	tccagcctcc	ctatctgcat	ctgtgggaga	aactgtcacc	120
	atcacatgtc	gagcaagtga	gaatatttac	agttatttag	catggtatca	gcagaaacag	180
55	ggaaaatctc	ctcagctcct	ggtctataat	gcaaaaacct	tagcagaagg	tgtgccgtca	240
	aggttcagtg	gcagtggatc	aggcacacag	ttttctctga	agatcagcag	cctgcagcct	300
	gaagattttg	ggagttatta	ctgtcaaagt	cattatgtta	ctccgtatcc	gttcggatcg	360
60	gggaccaagc	tgagataaaa	a				381

<210> 68
 <211> 127
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

5

<400> 68

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

<210> 69

<211> 393

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

45

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 69

50	atggagacag	acacactcct	gttatgggta	ctgctgctct	gggttccagg	ttccactggt	60
	gacattgtgc	tgacacagtc	tcctgctccc	ttagctgtat	ctctggggca	gagggccacc	120
55	atctcataca	gggccagcaa	aagtgtcagt	acatctggct	atagttatat	gcactggaac	180
	caacagaaac	caggacagcc	acccaaactc	ctcatctatc	gtgcatccaa	cctagaatct	240
	ggggtccttg	ccaggttcag	tggcagtggt	tctaggacag	acttcaccct	caccattgat	300
60	cctgtggagg	ctgatgatgc	tgcaacctat	tactgtcagc	aaaataatga	ggatccgtgg	360
	acgttcggtg	gaggcaccaa	gctggaaatc	aaa			393

65 <210> 70

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

5 <220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 70

10	Met	Glu	Thr	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro	
	1				5					10					15		
15	Gly	Ser	Thr	Gly	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Pro	Leu	Ala	
				20					25					30			
20	Val	Ser	Leu	Gly	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	
			35					40					45				
25	Val	Ser	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His	Trp	Asn	Gln	Gln	Lys	Pro	
	50						55					60					
30	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	
	65					70					75					80	
35	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	
					85					90					95		
40	Leu	Thr	Ile	Asp	Pro	Val	Glu	Ala	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	
				100					105					110			
45	Gln	Gln	Asn	Asn	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	
			115					120					125				
50	Glu	Ile	Lys														
	130																

<210> 71
<211> 393
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 71

55	atggagacag agacactcct gctatgggtg ctactgctct gggttccagg ttccacaggt	60
60	aaaattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaaggca gagggccacc	120
	atatactgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcaactggtac	180
65	cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct	240

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattgay 300
 cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaaataatga ggatccgtgg 360
 5 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 393
 <210> 72
 <211> 131
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 15 <400> 72
 Met Glu Thr Glu Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 20 Gly Ser Thr Gly Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
 20 25 30
 25 Val Ser Leu Arg Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
 35 40 45
 30 Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60
 35 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 40 Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 45 Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125
 50 Glu Ile Lys
 130
 <210> 73
 55 <211> 411
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 60 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 73
 65

atggaaaggc actggatctt tctcttctta ttttcagtaa ctgcaggtgt ccgctcccag 60
 gtccagcttc agcagtctgg ggctgaactg gcaaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 5 tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggatac actgggtaaa acagaggcct 180
 ggacaggggc tggaatggat tggatacatt aatcctcgca ctgcttatac tgactacaat 240
 10 cacaacttca gaggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccaccac agcctacatg 300
 caactgagca gcctgacgtc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agactacggt 360
 agtgcctacg aggactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 411
 15
 <210> 74
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 20
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 25
 Met Glu Arg His Trp Ile Phe Leu Phe Leu Phe Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 30 Val Arg Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys
 20 25 30
 35 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 40 Thr Ser Tyr Trp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 45 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Thr Ala Tyr Thr Asp Tyr Asn
 65 70 75 80
 50 His Asn Phe Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr
 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 Ala Arg Asp Tyr Gly Ser Ala Tyr Glu Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125
 65 Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 130 135
 <210> 75
 <211> 381
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

5

<400> 75

	atgagtggtgc ccactcaggt cctgggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt	60
10	gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	120
	atcacatgtc gagcaagtga gaatattttac agttattttag catgggtttca gcagaaacag	180
15	ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca	240
	aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct	300
	gaagattttg ggacttatta ctgtcaagat cattatgcta atccgtttac gttcggatcg	360
20	gggaccaacc tggaaataaa a	381

<210> 76

<211> 127

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

30

<400> 76

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

<210> 77
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 77

10

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catactgtcc	60
agaggacaaa ttgtttctcac ccagttctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag	120
gtcaccatga cctgcagtg cagctcaagt gtaacttaca tgtactggta ccagcagaag	180
ccaggatcct cccccagact ctggatttat gacacatcca acctggcttc tggagtcctc	240
gctcgcttca gtggcagtag gtctgggacc tcttattctc tcacaatcag caacatggag	300
gctggagatg ctgccactta ttactgccat cagcggaatt cttacccgac gttcgggtga	360
ggcaccaagc tggaaatcaa a	381

25

<210> 78
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 78

35

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser	
1 5 10 15	

40

Val Ile Leu Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile	
20 25 30	

45

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

50

Ser Ser Val Thr Tyr Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser	
50 55 60	

55

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

60

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile	
85 90 95	

65

Ser Asn Met Glu Ala Gly Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg	
100 105 110	

	Asn	Ser	Tyr	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
	115						120						125			
5	<210> 79 <211> 408 <212> ADN <213> Secuencia Artificial															
10	<220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 79															
15	atgggatgga actggatctt tctcttctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag														60	
	gtccagctgc aacaatctgg acctgaactg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc														120	
	tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacataa actgggtgaa gcagagccat														180	
20	ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca ccggtggtac tagctacaac														240	
	cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat tttccagctc agccttcatt														300	
25	cagctcatca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aggaggccta														360	
	aatgggatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca														408	
30	<210> 80 <211> 136 <212> PRT <213> Secuencia Artificial															
35	<220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 80															
40	Met	Gly	Trp	Asn	Trp	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Gly	Thr	Ala	Gly
	1			5						10					15	
45	Val	Tyr	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys
				20					25					30		
50	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
			35					40					45			
55	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Ile	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu
	50						55					60				
60	Glu	Trp	Ile	Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Thr	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Asn
	65					70					75					80
65	Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Phe	Ser	Ser
					85					90					95	
70	Ser	Ala	Phe	Met	Gln	Leu	Ile	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val

ES 2 870 004 T3

		100		105		110	
5		Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Leu Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln	115	120	125		
10		Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	130	135			
	<210> 81						
	<211> 399						
	<212> ADN						
15	<213> Secuencia Artificial						
	<220>						
	<223> Secuencia de Anticuerpo						
	<400> 81						
20		atggaatgga agatctttct cttcatcctg tcaggaactg caggtgtcca ctcccaggtt				60	
		cagctgctgc agtctggacc tgagctggtg aagcctgggg cttcagtga gatgtcctgc				120	
25		aaggcttctg gatacacatt cactgacaat gttataagct gggatgaagca gagaactgga				180	
		cagggccttg agtggattgg agagatttat cctggaagtg gtagtactta ctacaatgag				240	
30		aagttcaagg gcaaggccac actgattgca gacaaatcct ccaacacagc ctacatgcag				300	
		ctcagcagcc tgacatctga ggactctgcg gtctatttct gtgtaagcag gtgggtacttc				360	
		gatgtctggg gcacagggac cacggtcacc gtctcctca				399	
35	<210> 82						
	<211> 133						
	<212> PRT						
40	<213> Secuencia Artificial						
	<220>						
	<223> Secuencia de Anticuerpo						
	<400> 82						
45		Met Glu Trp Lys Ile Phe Leu Phe Ile Leu Ser Gly Thr Ala Gly Val	1	5	10	15	
50		His Ser Gln Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro	20	25	30		
55		Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr	35	40	45		
60		Asp Asn Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu	50	55	60		
65		Trp Ile Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu	65	70	75	80	

	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Ile	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Asn	Thr	
					85					90					95		
5	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	
				100					105					110			
10	Phe	Cys	Val	Ser	Arg	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	
			115					120					125				
15	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
			130														
	<210> 83																
	<211> 423																
	<212> ADN																
20	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
25	<400> 83																
	atggccttggg tgtggacctt ggtattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag																60
30	atccagttgg tgcagtctgg acctgagctg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc																120
	tgcaaggcctt ctgggtatac cttcacaaac tatggaatga actgggtgaa acagggtcca																180
	ggaaaggggtt tcaagtggat gggctggata aacacctaca ctggagagcc aacatatgct																240
35	gatgacttca arggacggat tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgcctatttg																300
	cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agaaacttac																360
40	taccgtagta gattctacta ctttgactac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc																420
	tca																423
	<210> 84																
45	<211> 141																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
50	<223> Secuencia de Anticuerpo																
	<400> 84																
55	Met	Ala	Trp	Val	Trp	Thr	Leu	Val	Phe	Leu	Met	Ala	Ala	Ala	Gln	Ser	
	1				5					10					15		
60	Ala	Gln	Ala	Gln	Ile	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	
				20					25					30			
65	Pro	Gly	Glu	Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	

[illegible]

ES 2 870 004 T3

	Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val	
	20 25 30	
5	Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu	
	35 40 45	
10	Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro	
	50 55 60	
15	Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser	
	65 70 75 80	
20	Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr 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 Val Tyr Tyr Cys	
	100 105 110	
30	Trp Gln Gly Thr His Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu	
	115 120 125	
35	Glu Leu Lys	
	130	
	<210> 87	
	<211> 396	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 87	
45	atgaagctgc ctgttctgct ggtggtgctg ctattgttca tgagtccagc ttcaagcaat	60
	gatgttggtc tgacccaaac tccactctct ctgcctgtca atattggaga tcaagcctct	120
	atctcttgca agtctactaa gagccttctg aagagtgttg gattcactta tttgggctgg	180
50	tacctgcaga agccggggcca gtctccacag cccctaatat atttggtttc taatcgactt	240
	tctggagttc cagacagggt cagtggtagt gggtcaggga cagatttcac cctcaagatc	300
55	agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattattgct tccagagtaa ctatcttcct	360
	ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa	396
60	<210> 88	
	<211> 132	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	

ES 2 870 004 T3

<400> 88

5	Met	Lys	Leu	Pro	Val	Leu	Leu	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Phe	Met	Ser	Pro
	1				5					10					15	
10	Ala	Ser	Ser	Asn	Asp	Val	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro
				20					25					30		
15	Val	Asn	Ile	Gly	Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Thr	Lys	Ser
			35					40					45			
20	Leu	Leu	Lys	Ser	Val	Gly	Phe	Thr	Tyr	Leu	Gly	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys
	50						55					60				
25	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Pro	Leu	Ile	Tyr	Leu	Val	Ser	Asn	Arg	Leu
	65					70					75					80
30	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe
					85					90					95	
35	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr
				100					105					110		
40	Cys	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys
			115					120					125			
45	Leu	Glu	Leu	Lys												
			130													

<210> 89

<211> 381

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 89

50	atgatgtcct	ctgctcagtt	ccttggtctc	ctgttgctct	gttttcaagg	taccagatgt	60
	gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagagtcacc	120
55	atcagttgca	gggcaagtca	ggatattaac	aattatttta	agtgggtatca	gcagaaacca	180
	gatggaactg	ttaaactcct	gatatactac	acatcaagat	tacactcagg	agtcccatca	240
60	aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagat	tattctctca	ccatcagcaa	cctggaacct	300
	gaagatattg	ccacttacta	ttgtcagcag	tatagtaagc	ttcctcggac	attcgggtgga	360
65	ggcaccaagc	tggaatcaa	a				381

<210> 90
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 90
 10
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 20
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 25
 Ile Asn Asn Tyr Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50 55 60
 30
 Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 35
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 40
 Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser
 100 105 110
 45
 Lys Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 115 120 125
 <210> 91
 <211> 405
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 91
 55
 atgggatgga gctggatctt tattttaatc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactctgag 60
 gtccagctgc agcagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggctt ctggttacac attcactggc tactacatgc actgggtgaa acaaagtcct 180
 60
 gaaaagagcc ttgagtggat tggagagttt aatcctagca ctggtgggtt tacctacaac 240
 cagaagttca cgggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 65

cagctcaaga gcctgacatc tgaggactct gcagttctatt actgtgcaag ttggtatggt 360

tacttttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 405

5 <210> 92
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 92

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

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

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

30 Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu
50 55 60

35 Glu Trp Ile Gly Glu Phe Asn Pro Ser Thr Gly Gly Phe Thr Tyr Asn
65 70 75 80

40 Gln Lys Phe Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

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

50 Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

55 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 93
<211> 399
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

60 <400> 93

atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct gggatatctgg aacctgtggg 60

gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgt cagcaggtga taaggctcact 120

atgaactgca agtccagtca gagtctgtta aacagtagaa accaaaagaa cttcttggcc 180
 tgggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg 240
 5 aaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc 300
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 360
 10 ccttatacgt tcggatcggg gaccaagctg gaaataaaa 399
 <210> 94
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 15 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 20 <400> 94
 Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15
 25 Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 30 Val Ser Ala Gly Asp Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45
 35 Leu Leu Asn Ser Arg Asn Gln Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 50 55 60
 40 Lys Pro Trp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80
 45 Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95
 50 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
 100 105 110
 55 Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr
 115 120 125
 60 Lys Leu Glu Ile Lys
 130
 <210> 95
 <211> 417
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 65

<400> 95

	atgtacttgg gactgaactg tgtattcata gtttttctct taaaaggtgt ccagagtgaa	60
5	gtgaagtttg aggagtctgg aggaggcttg gtacaacctg gaggatccat gaaactctcc	120
	tgtgttgccct ctggattcac tttcagtaac tactggatga actgggtccg ccagtctcca	180
10	gagaaggggc ttgagtgggt tgggtgaaatt atattgaaac ctaattatta tgcaacacat	240
	tatgctggagt ctgtgaaagg gaggttcacc atctcaagag atgattccga aagtagcgtc	300
	tacctgcaca tgaacaactt aagagctgaa gacactggca tttattactg tttccactct	360
15	ggtaaccctt atgctatgga ctactgggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctctca	417

<210> 96

<211> 139

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

25

<400> 96

30	Met Tyr Leu Gly Leu Asn Cys Val Phe Ile Val Phe Leu Leu Lys Gly	1 5 10 15
	Val Gln Ser Glu Val Lys Phe Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln	20 25 30
35	Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe	35 40 45
40	Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu	50 55 60
45	Glu Trp Val Gly Glu Ile Ile Leu Lys Pro Asn Tyr Tyr Ala Thr His	65 70 75 80
50	Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser	85 90 95
55	Glu Ser Ser Val Tyr Leu His Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr	100 105 110
60	Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe His Ser Gly Asn Pro Tyr Ala Met Asp Tyr	115 120 125
	Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	130 135

65 <210> 97

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

5 <220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 97

10	atgaacttcg ggctcagctt gatttttctt gtccttattt taaaagggtgt cctgtgtgac	60
	gtgaaactcg tggagtctgg gggaggctta gtgaagcctg gaggggccct gaaactctcc	120
15	tgtgcagcct ctggattcac tttcagtaac ttttacatgt cttgggtccg ccagactctg	180
	gagaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtaatagtg gtggtagcac ctactatcca	240
	gacagtgtga aggggcgatt caccatctcc agagacagtg ccaagaacac cctgtacctg	300
20	caaatgagca gtctgaattc tgaggacaca gccgtgtatt actgtgcaag attattacta	360
	cgatgggtatc tatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca	414

25 <210> 98
<211> 138
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 98

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

ES 2 870 004 T3

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Leu Leu Arg Trp Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp
 115 120 125

5 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 99
 <211> 381
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

15 <400> 99

atgagtgtgc ccactcagct cctgggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60
 20 gacatccaga tgactcagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120
 atcacatgtc gaacaagtga gaatattgac agttcttttag catggtatca gcagaaacag 180
 25 ggaaaatctc ctgagctcct ggtctatgct gcaacactct tagcagatgg tgtgccatca 240
 aggttcagtg gcagtggatc aggcactcag ttttctctca agatcaacag cctgcagtct 300
 gaagatgttg cgagatatta ctgtcaacat tattatagta ctccgtatac gttcggatcg 360
 30 gggaccaagc tggaaataaa a 381

<210> 100
 <211> 127
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

40 <400> 100

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

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

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

55 Ile Asp Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
 50 55 60

60 Gln Leu Leu Val Tyr Ala Ala Thr Leu Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

65

ES 2 870 004 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión del mismo, que se une a risperidona y que es 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: 86, y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, y SEQ ID NO: 84.
2. El anticuerpo o fragmento de unión del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión del mismo comprende:
 - una secuencia de la CDR1 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 43 a 58 de la SEQ ID NO: 86, una secuencia de la CDR2 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de la SEQ ID NO: 86, y una secuencia de la CDR3 de cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de la SEQ ID NO: 86; y
 - una región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste de:
 - a) una secuencia de la CDR1 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 80, una secuencia de la CDR2 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 82 de la SEQ ID NO: 80, y una secuencia de la CDR3 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 125 de la SEQ ID NO: 80;
 - b) una secuencia de la CDR1 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 44 a 53 de la SEQ ID NO: 82, una secuencia de la CDR2 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 68 a 84 de la SEQ ID NO: 82, y una secuencia de la CDR3 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 117 a 122 de la SEQ ID NO: 82; y
 - c) una secuencia de la CDR1 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 84, una secuencia de la CDR2 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 84, y una secuencia de la CDR3 de cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 130 de la SEQ ID NO: 84.
3. El anticuerpo o fragmento de unión al mismo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el fragmento de unión al anticuerpo se selecciona del grupo de fragmentos que consiste de fragmentos Fv, F(ab'), F(ab')₂, scFv, minicuerpos y diacuerpos.
4. El anticuerpo o fragmento de unión al mismo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
5. El anticuerpo o fragmento de unión al mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo o fragmento de unión del mismo se une específicamente a la risperidona y su metabolito paliperidona.
6. Un kit de ensayo que comprende el anticuerpo o fragmento de unión del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Un dispositivo de ensayo que comprende el anticuerpo o fragmento de unión del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el dispositivo es un dispositivo de ensayo de flujo lateral.
8. Un método para detectar risperidona en una muestra, el método comprendiendo:
 - (i) poner en contacto una muestra con el anticuerpo o fragmento de unión del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 marcado con un marcador detectable, en donde el anticuerpo marcado o fragmento de unión del mismo y la risperidona presentes en la muestra forman un complejo marcado; y
 - (ii) detectar el complejo marcado para detectar la risperidona en la muestra.
9. Un método de inmunoensayo competitivo para detectar risperidona en una muestra, el método comprendiendo:
 - (i) poner en contacto una muestra con el anticuerpo o fragmento de unión del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y con risperidona o un compañero de unión competitivo de risperidona, en donde uno del anticuerpo o fragmento de unión del mismo y la risperidona o el compañero de unión competitivo de la misma está marcado con un marcador detectable, y en donde la risperidona de muestra compete con la risperidona o el compañero de unión competitivo de la misma para unirse al anticuerpo o fragmento de unión del mismo; y
 - (ii) detectar el marcador para detectar la risperidona de muestra.
10. El método de la reivindicación 9, en el que la risperidona o el compañero de unión competitivo de la misma está marcado con el marcador detectable; en el que el anticuerpo o fragmento de unión del mismo está marcado con un marcador detectable; o en el que 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 8 o 9, que comprende además detectar la presencia de uno o más analitos además de la risperidona.
12. El método de la reivindicación 11, en el que el uno o más analitos son fármacos antipsicóticos distintos de la risperidona.
13. El método de la reivindicación 12, en el que los fármacos antipsicóticos distintos de la risperidona se seleccionan del grupo que consiste de: paliperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol y metabolitos de los mismos.
14. El anticuerpo o fragmento de unión del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método in vitro que comprende un paso de:
 - (i) detección de risperidona para indicar el cumplimiento del paciente con la terapia de risperidona prescrita;
 - (ii) detección de risperidona para determinar si un paciente debería pasarse de un régimen de risperidona oral a un régimen de risperidona inyectable;
 - (iii) detección de risperidona para determinar si el nivel de dosis o el intervalo de dosificación de la risperidona oral o inyectable debería aumentarse o disminuirse para asegurar la consecución o mantenimiento de niveles de fármaco eficaces o seguros;
 - (iv) detección de risperidona como ayuda en el inicio de la terapia con risperidona proporcionando evidencias de la consecución de niveles de pK mínimos;
 - (v) detección de risperidona para determinar la bioequivalencia de risperidona en múltiples formulaciones o de múltiples fuentes;
 - (vi) detección de risperidona para evaluar el impacto de polifarmacia y potenciales interacciones fármaco-fármaco; o
 - (vii) detección de risperidona para indicar que un paciente debería excluirse de o incluirse en un ensayo clínico y sea una ayuda en la monitorización posterior de la adherencia a los requisitos de medicación del ensayo clínico.

Fig. 1

Ratón CTI 2.2 sub-clon 5_9
Competición

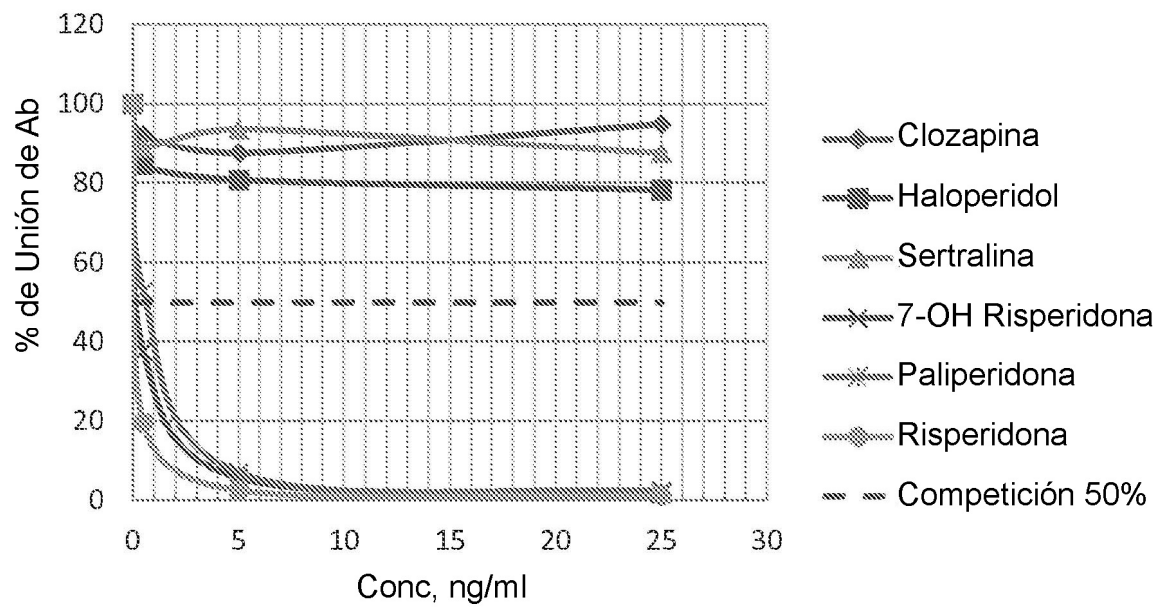


Fig. 2

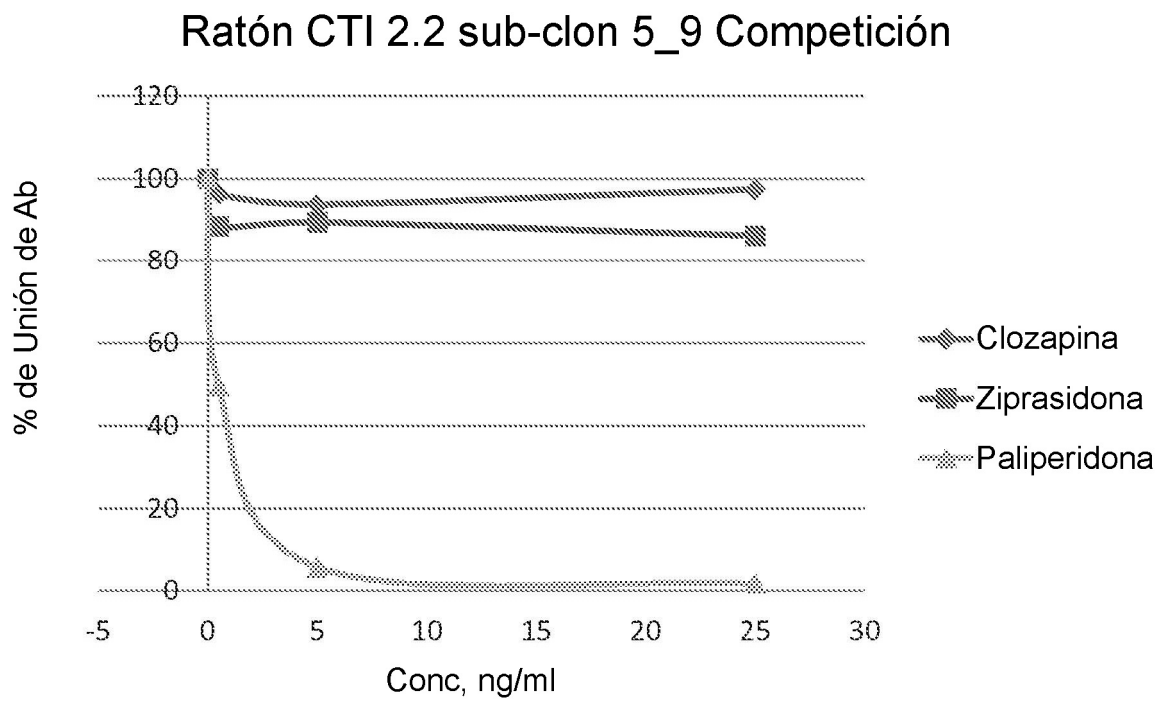


Fig. 3

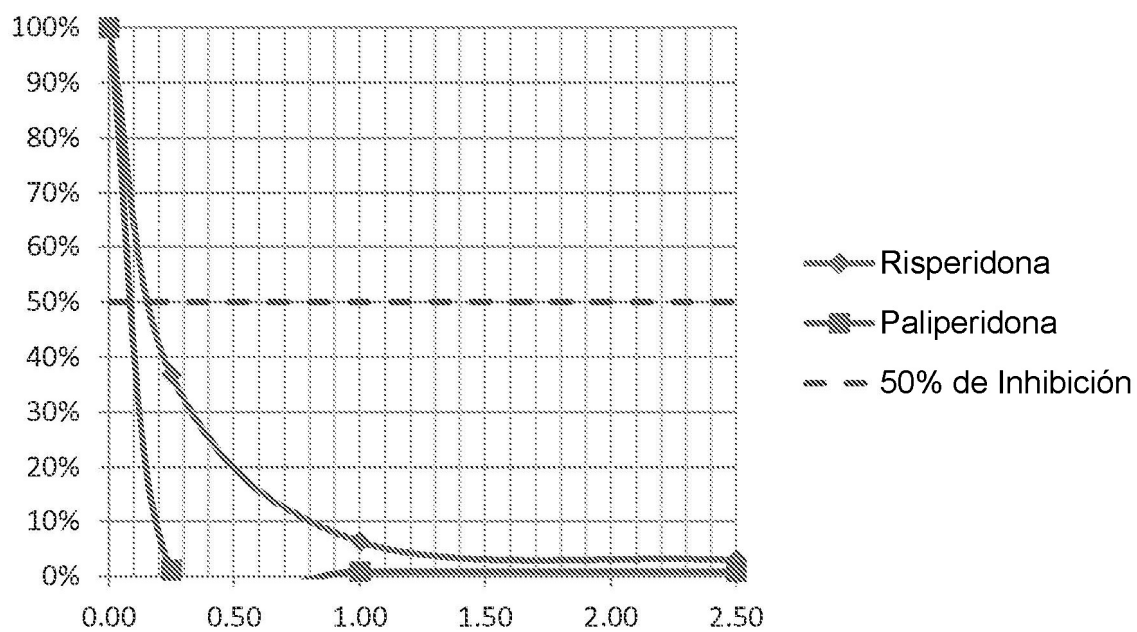


Fig. 4

Formatos Competitivos: Ab Abajo

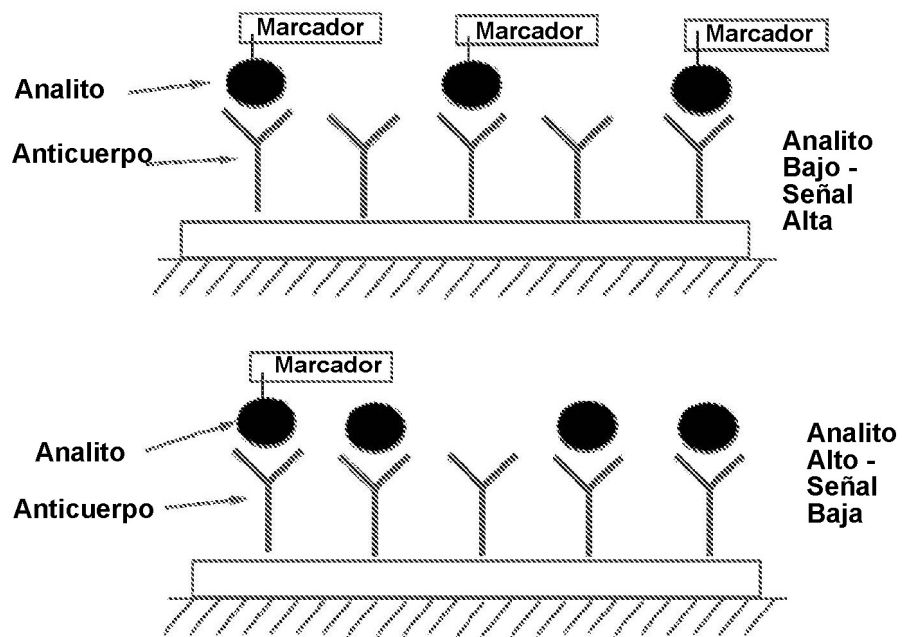


Fig. 5

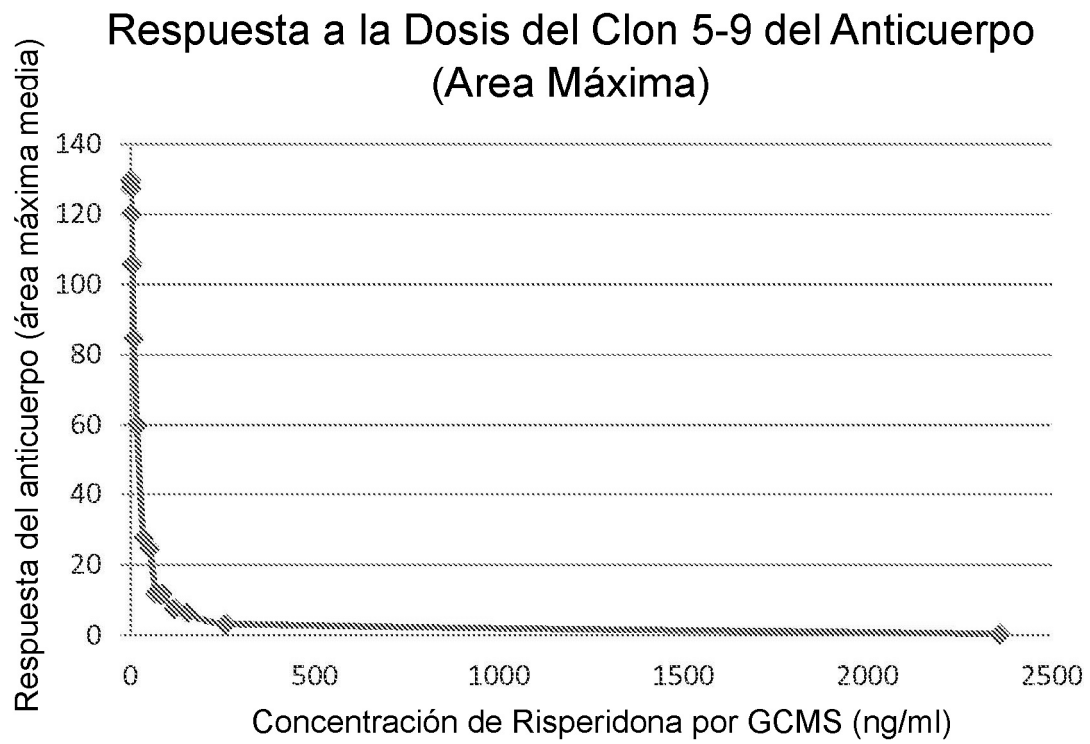


Fig. 6

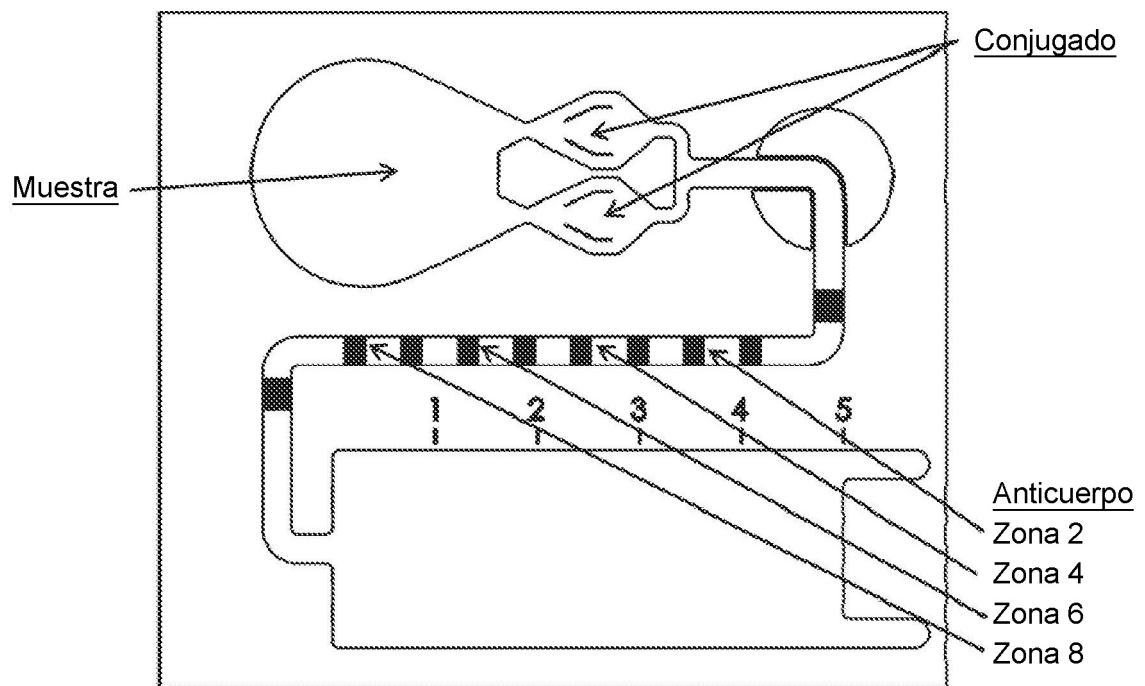


Fig. 7

Area Media Máxima de ARIP frente a Conc.
Clon 5C7

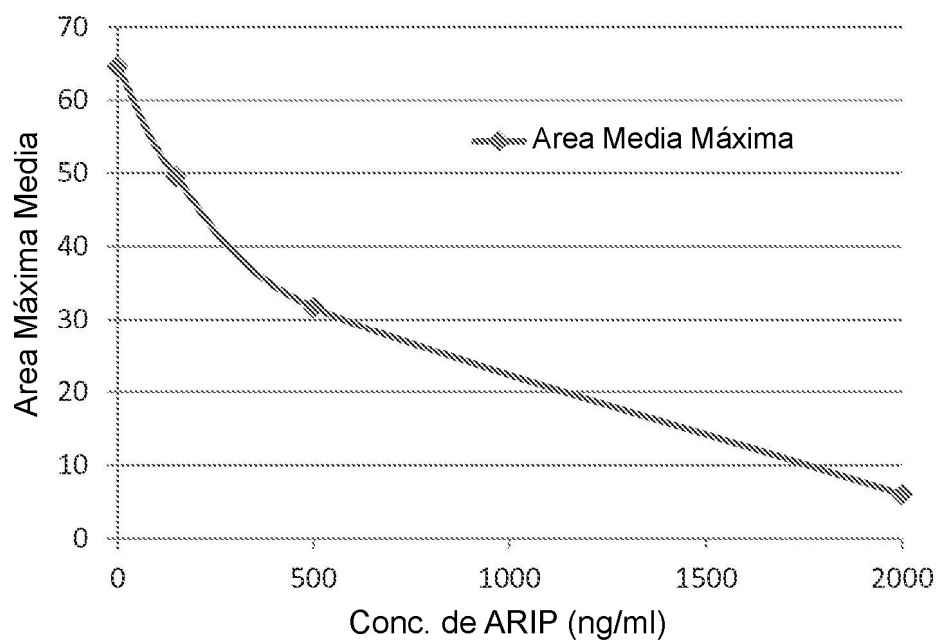


Fig. 8

Area Media Máxima de OLAN frente a Conc.
Clon 4G9-1

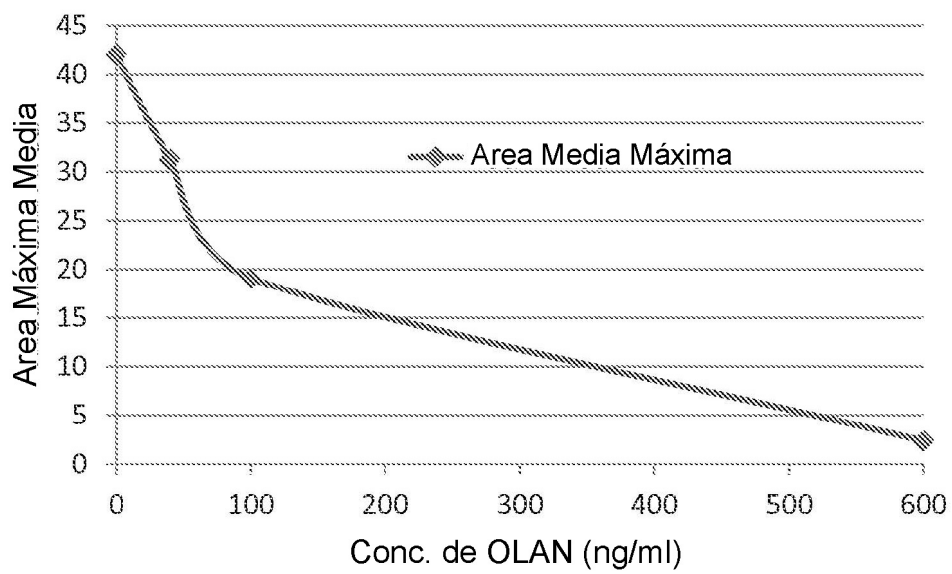


Fig. 9

Area Media Máxima de QUET frente a
Conc. Clon 11

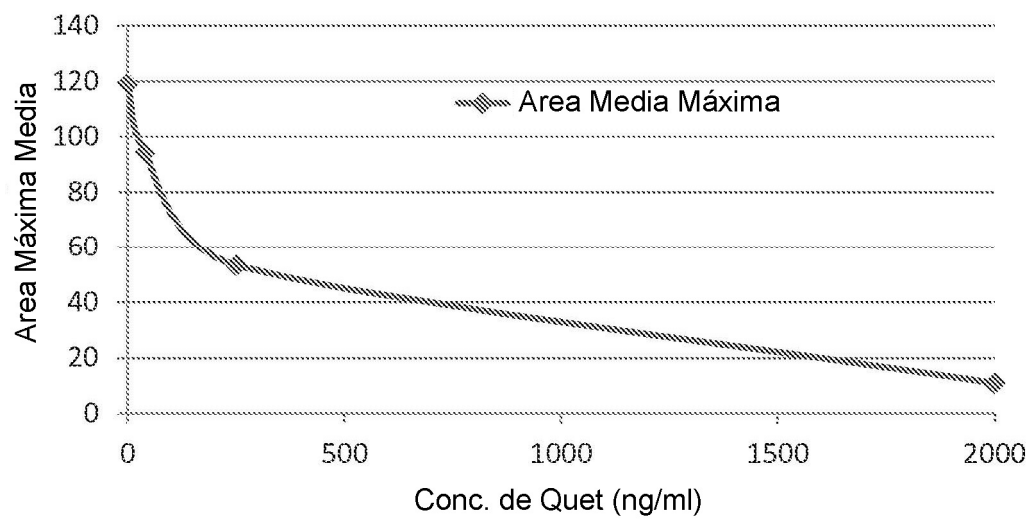


Fig. 10

Area Media Máxima de RISP frente a Conc.
Clon 5-9

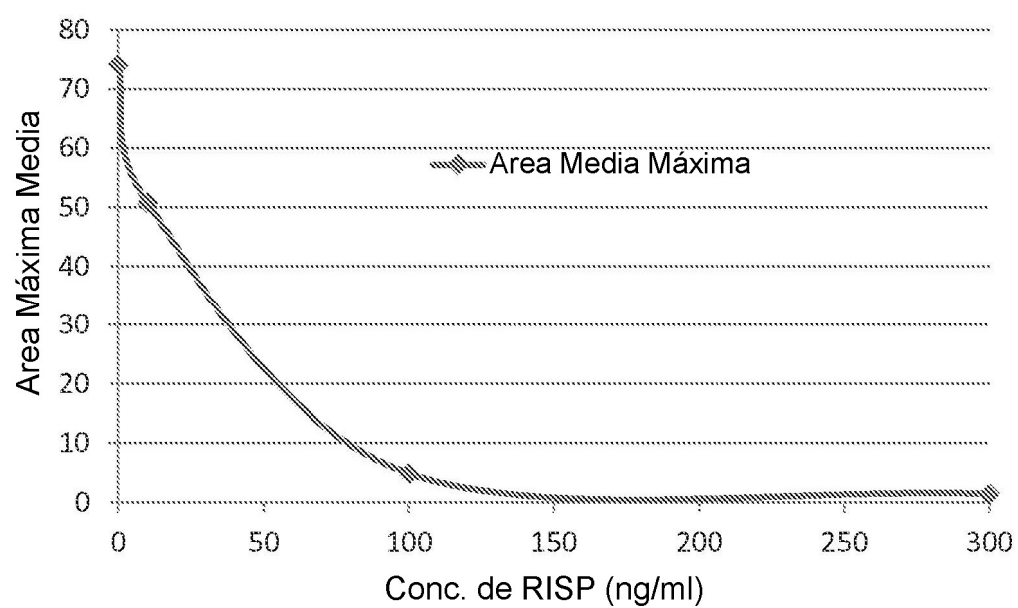


Fig. 11

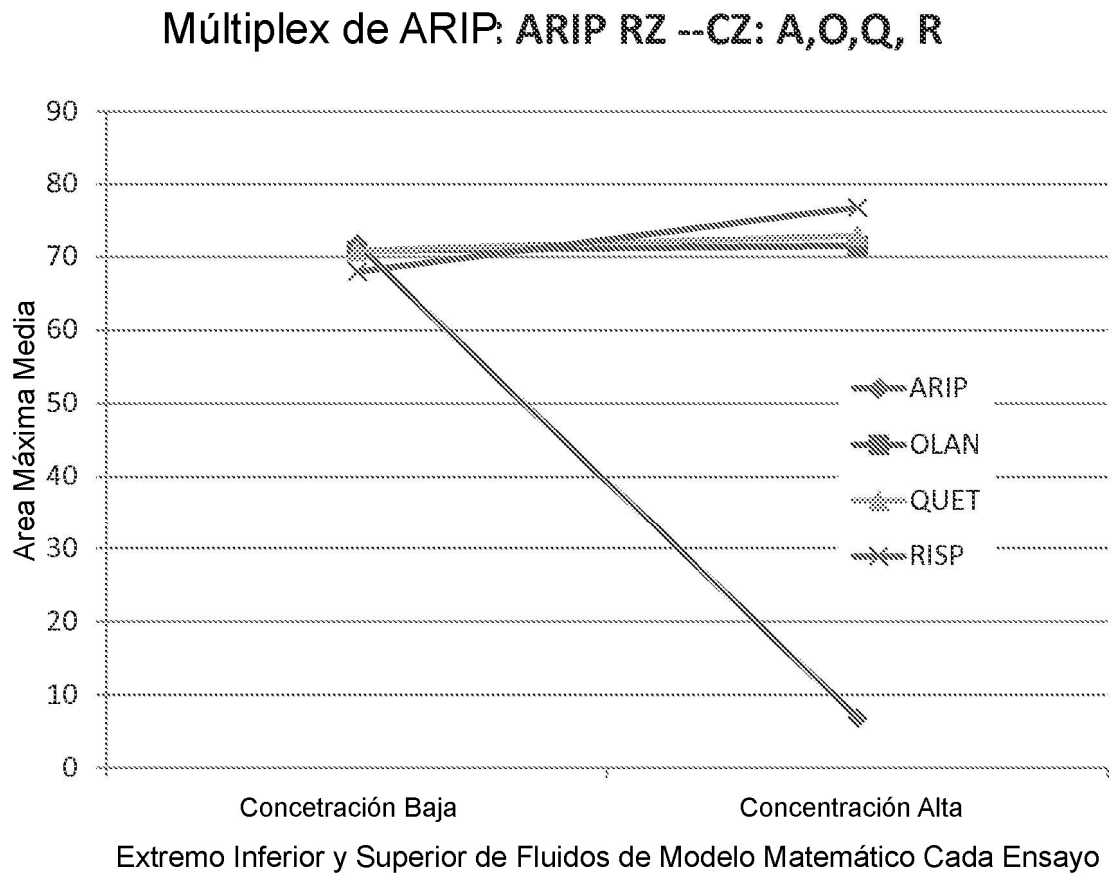


Fig. 12

Múltiplex de OLAN: OLAN RZ--CZ: A,O,Q,R

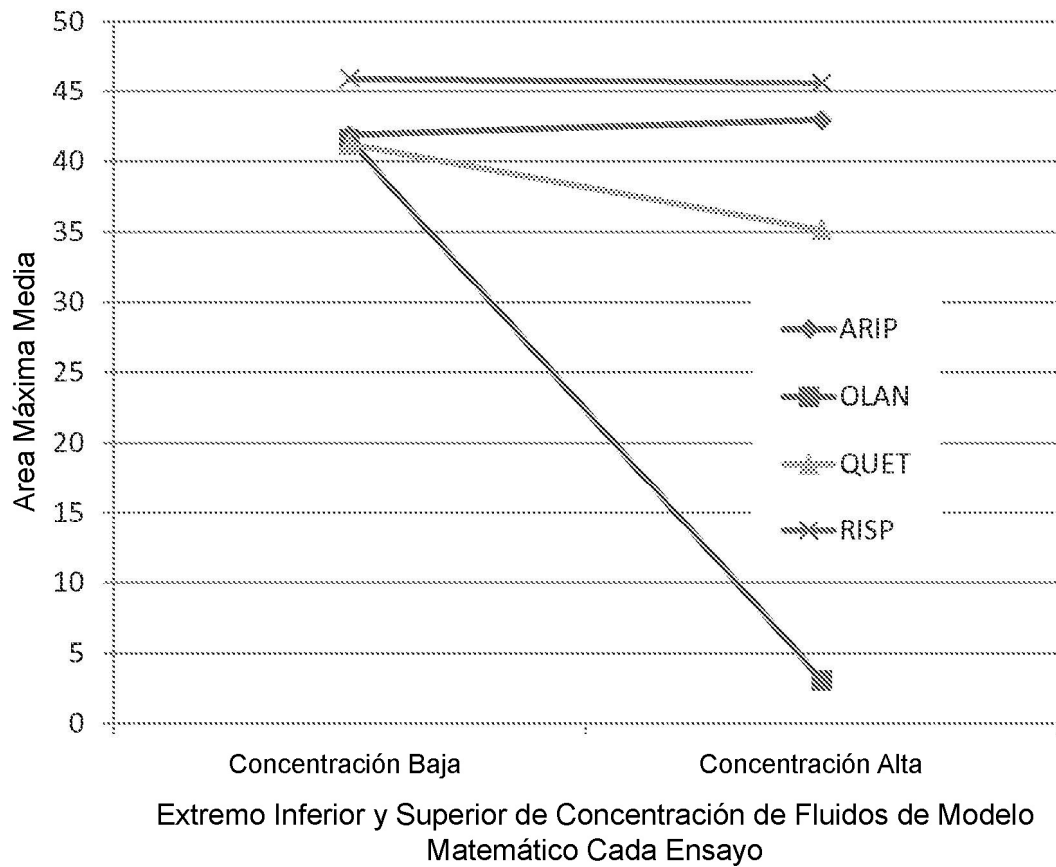


Fig. 13

Múltiplex de QUET: QUET RZ--CZ: A,O,Q,R

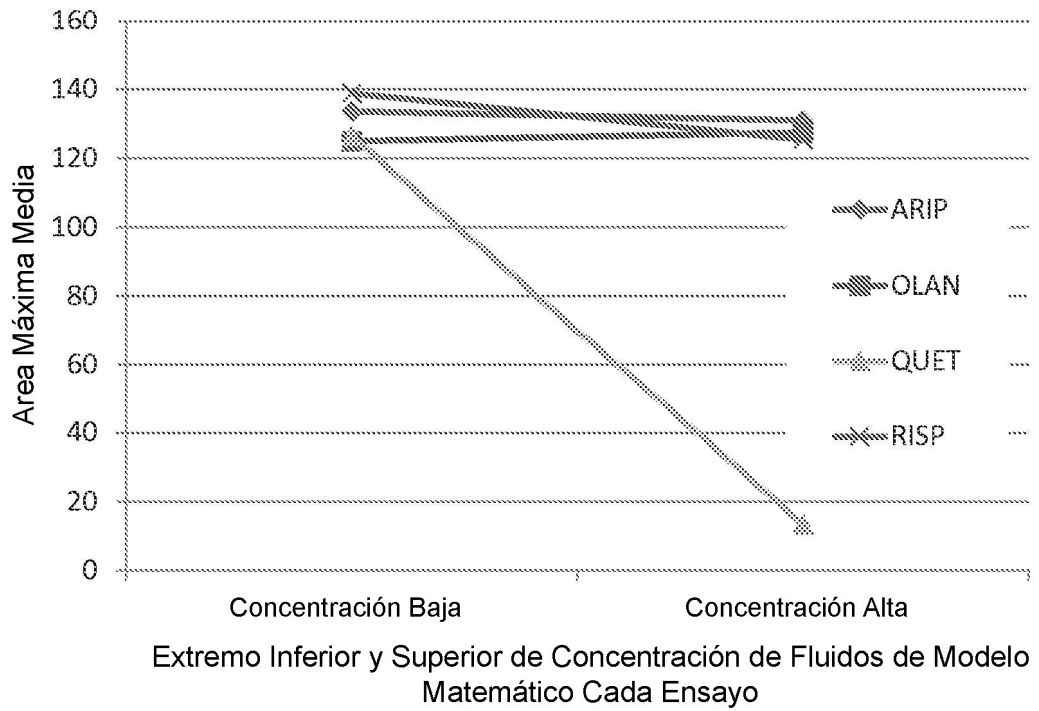


Fig. 14

Múltiplex de RISP: RISP RZ--CZ: A,O,Q,R

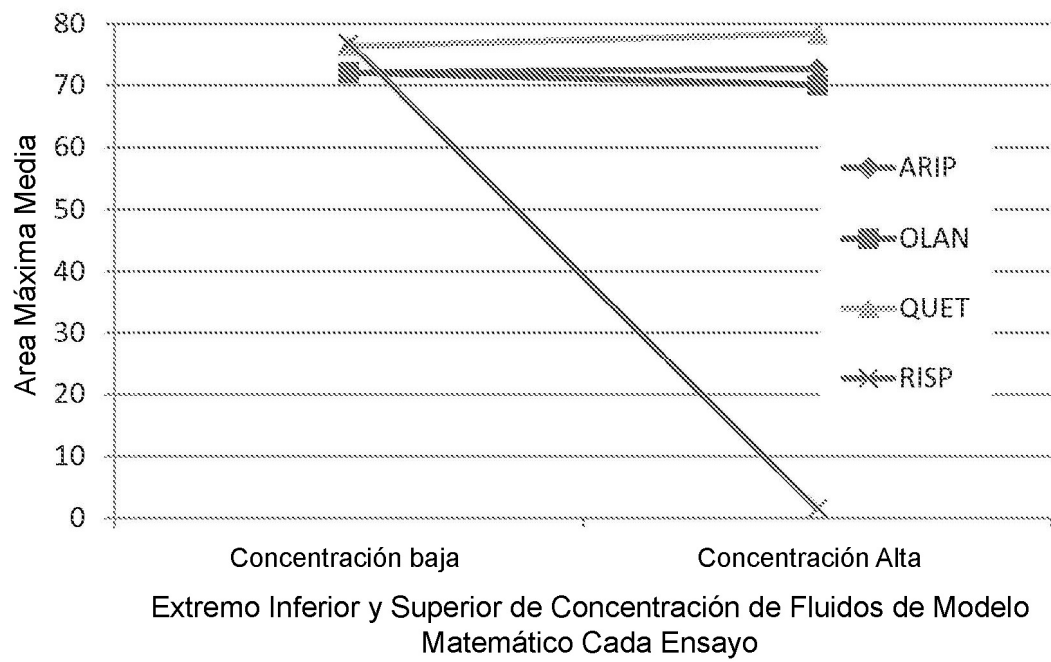


Fig. 15

ARIP: Múltiplex Completo= RZ: A,O,Q,R-- CZ: A,O,Q,R

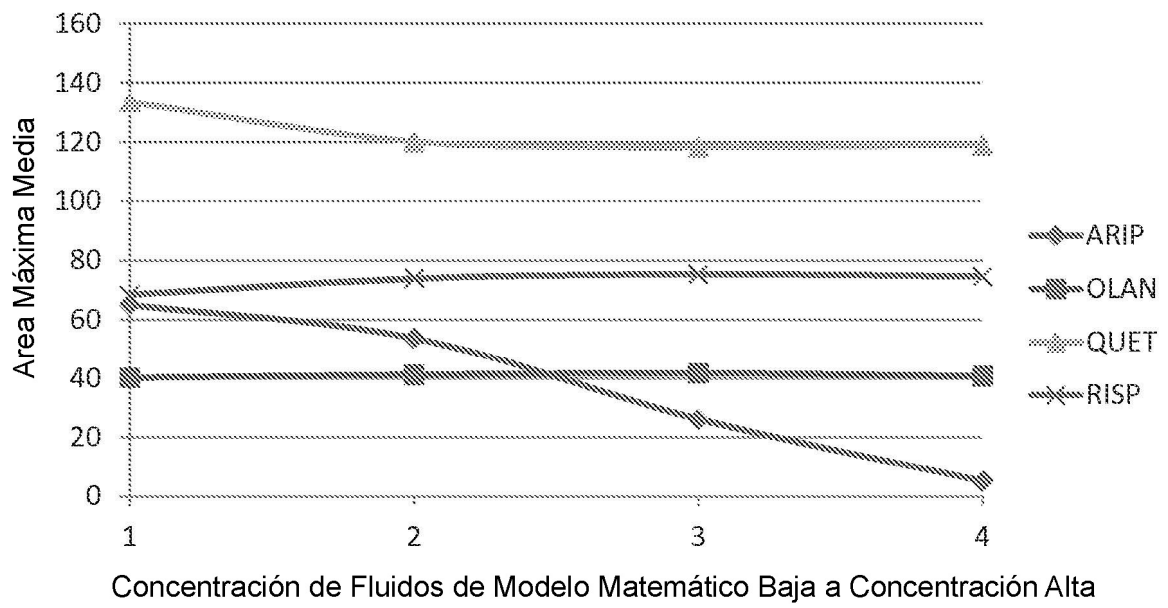


Fig. 16

OLAN: Múltiplex Completo= RZ: A,O,Q,R--CZ:
A,O,Q,R

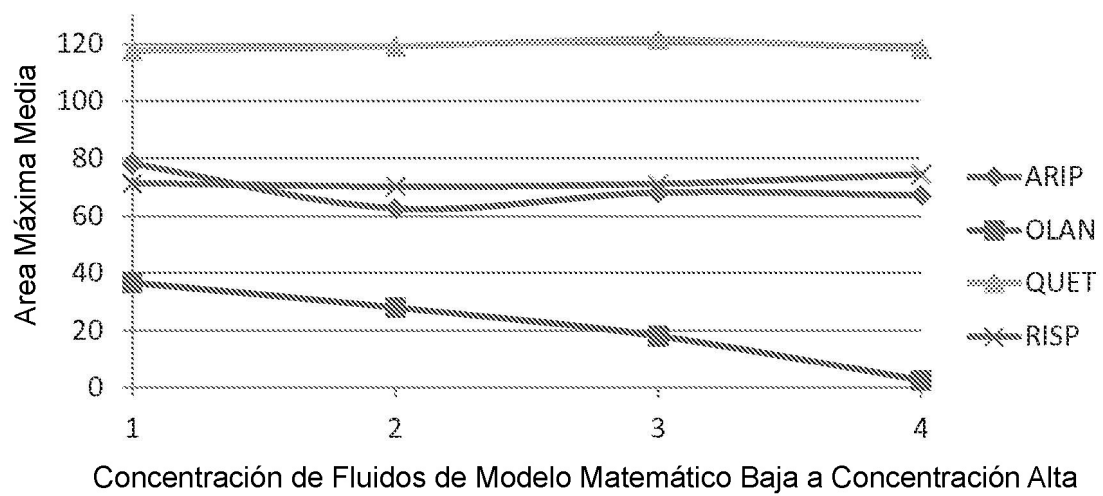


Fig. 17

QUET: Múltiplex Completo=RZ: A,O,Q,R--CZ: A,O,Q,R

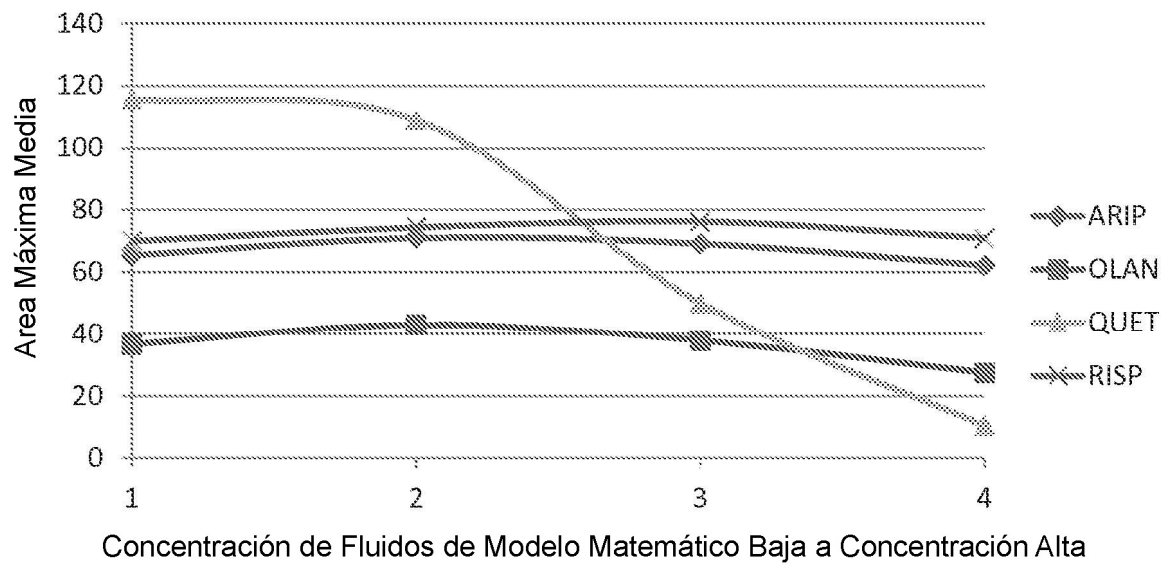


Fig. 18

RISP: Múltiplex Completo =RZ: A,O,Q,R--CZ: A,O,Q,R

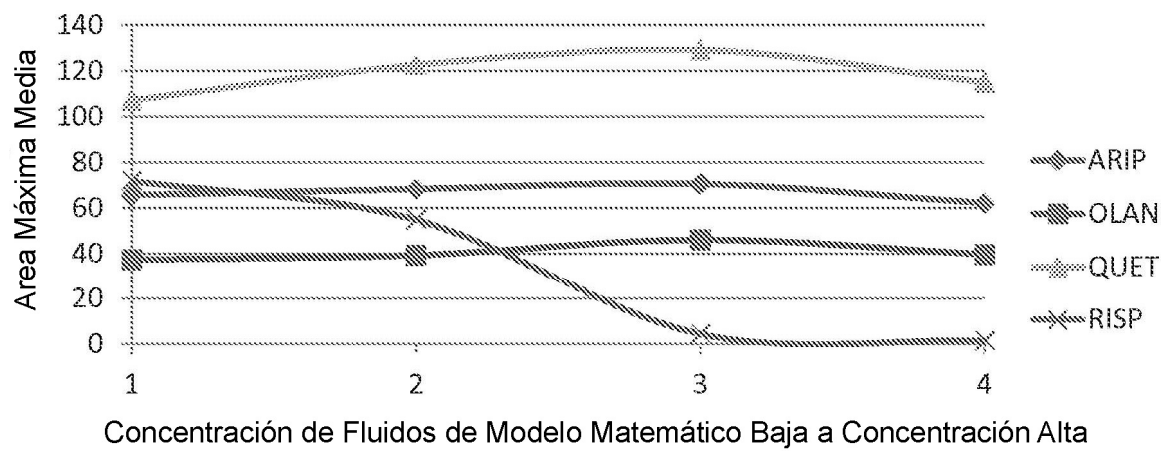


Fig. 19

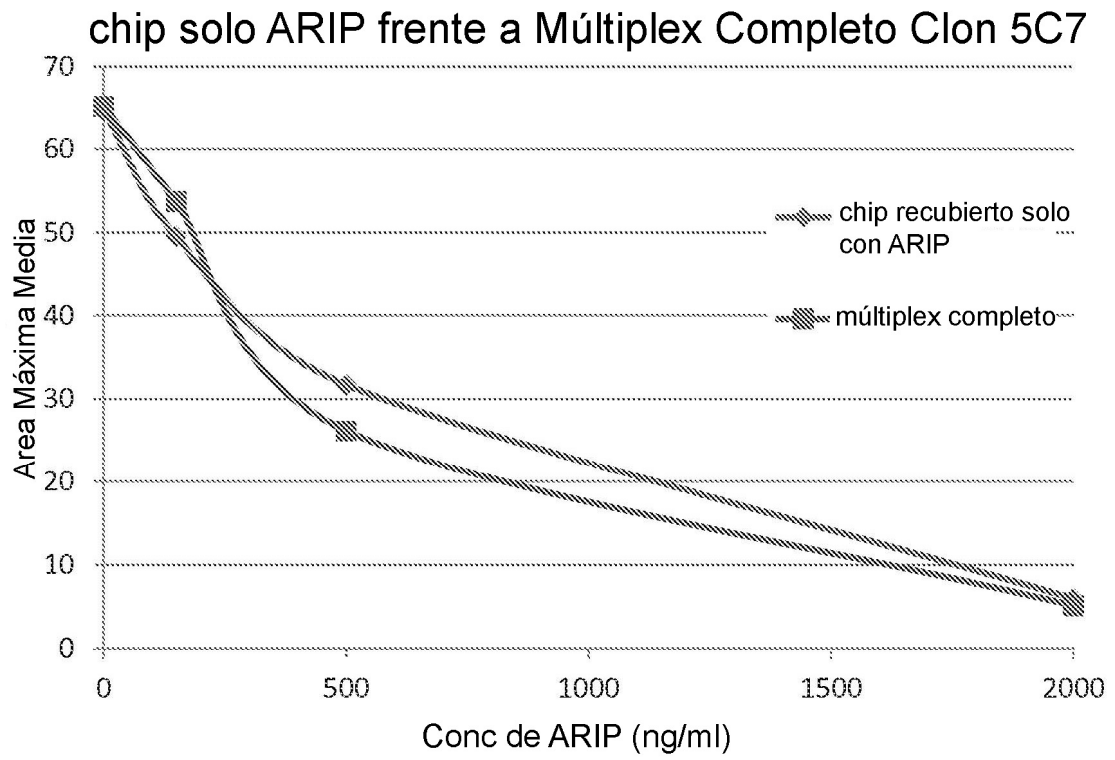


Fig. 20

chip solo OLAN frente a Múltiplex Completo 4G9-1

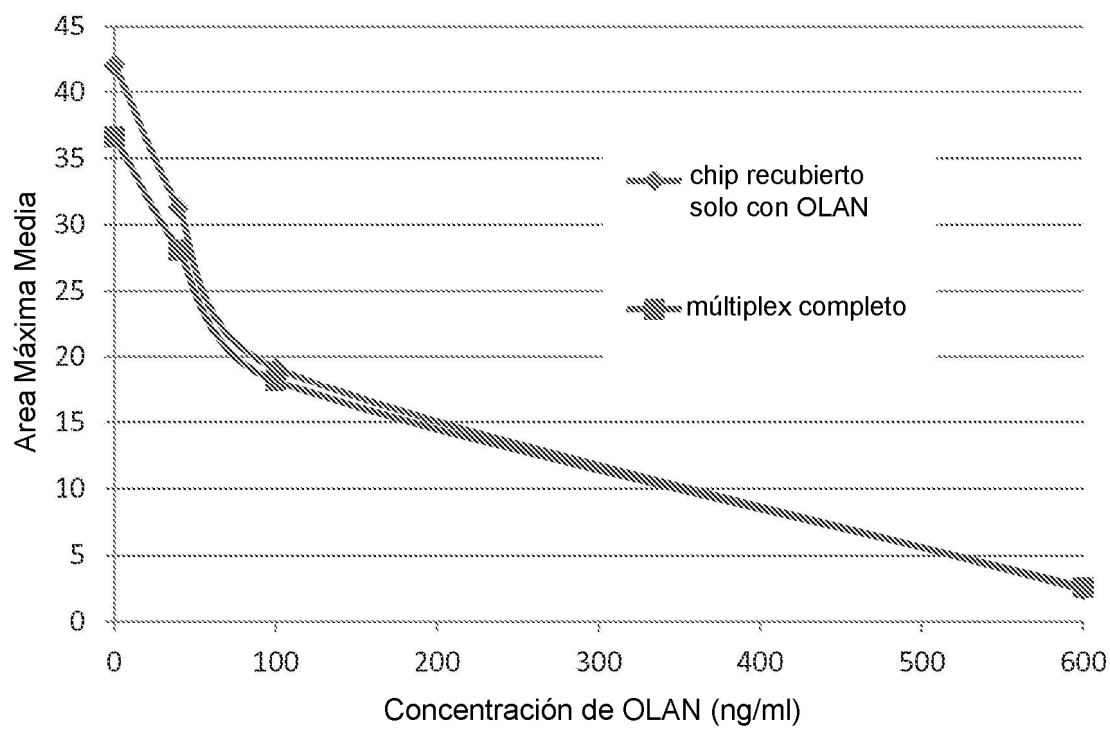


Fig. 21

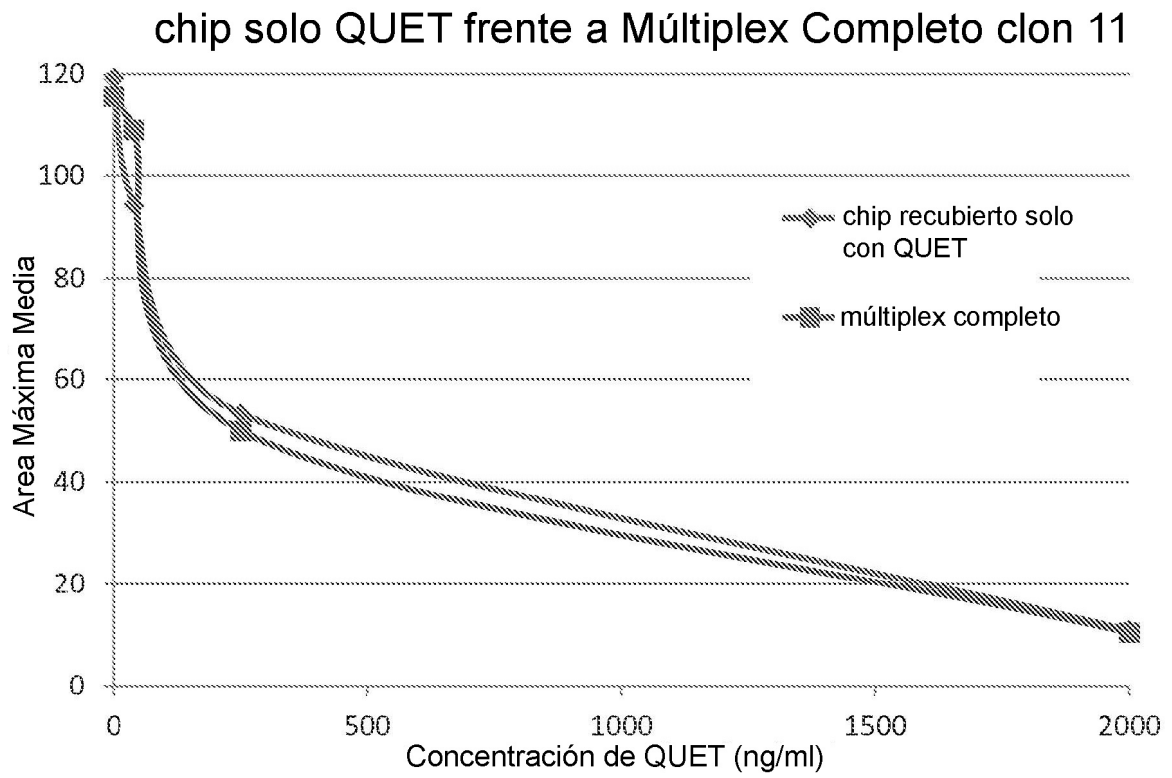


Fig. 22

chip solo RISP frente a Múltiplex Completo Clon 5-9

