



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



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

⑮ Int. Cl.:

G01N 33/53 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2013 E 18195215 (1)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021 EP 3462173**

⑮ Título: **Anticuerpos contra la risperidona y uso de los mismos**

⑯ Prioridad:

21.08.2012 US 201261691675 P
15.03.2013 US 201361790880 P

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2021

⑯ Titular/es:

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

⑯ Inventor/es:

HYHORENKO, ERIC;
SANKARAN, BANUMATHI;
DECORY, THOMAS R.;
TUBBS, THERESA;
COLT, LINDA;
VLIEGEN, MAARTEN y
HASPESLAGH, PIETER RIK

⑯ 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.

40 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 divulan 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.

60 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.

65 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

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25

Breve Descripción de los Dibujos

- 30 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;
- 35 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;
- 40 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;
- 45 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;
- 50 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;
- 55 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;
- 60 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;
- 65 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;

5 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;

10 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;

15 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;

20 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 contiguas 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 Needlemen 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 delecciones 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 delecciones 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 policionales, 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 epítopo particular (análogamente similar a una llave), permitiendo que el paratopo y el epítopo 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 multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. Se entiende que un anticuerpo distinto de un anticuerpo "biespecífico" 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 epítópicos 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 5 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 10 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.

20 "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 25 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 30 9-hidroxirisperidona (paliperidona, que también se administra como un fármaco antipsicótico), 7-hidroxirisperidona y N-dealquilresperidona 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-hidroxirisperidona o la N-dealquilresperidona, detectando de este modo la risperidona y su principal metabolito farmacológicamente activo. Alternativamente, 35 puede ser deseable detectar los metabolitos farmacológicamente activos, risperidona y paliperidona, por separado, aunque no se detectan los metabolitos inactivos, 7-hidroxirisperidona y N-dealquilresperidona. 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.

40 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

45 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 50 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 55 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.

60 KITS Y DISPOSITIVOS DE ENSAYO

65 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.

5 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 estabilidades, 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.

10 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.

15 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.

20 25 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 politetrafluoroeléno 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.

30 35 40 45 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.

50 55 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 Nº 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 Nº WO 2003/103835, WO 2005/089082, WO 2005/118139 y WO 2006/137785.

60 65 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

5 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.

10 Un instrumento como el divulgado en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº US20060289787A1 y US 20070231883A1 y las Patentes de Estados Unidos Nº 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.

15 **INMUNOENSAYOS**

20 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).

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

50 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.

55 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.

60 65 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, 2^a Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1989)

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

35 Anticuerpos contra Aripiprazol

Anticuerpo 17.3 clon 3D7

40 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).

50 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)

65 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)s, 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).

25 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 cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO: 50. Dentro la V_L del mAb 17.3 clon 5C7 (segundos), 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 SEQ ID NO: 50 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

40 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).

50 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).

5 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).

10 Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (cuarto)

15 20 25 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).

30 35 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).

40 Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (quinto)

45 50 55 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).

60 65 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 17.3clon 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).

5 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).

10 15 Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (noveno)

20 25 30 35 40 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).

35 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).

45 **EJEMPLO 2**

Anticuerpos contra la Olanzapina

45 Anticuerpo 11.1 clon 35

50 55 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).

60 65 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 20 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).

15 25 30

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (primero)

35 40 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).

45

50 55 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).

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (segundo)

60 65 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 complementariedad (CDR2);

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 (segundo), 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).

20 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).

45 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 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 (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).

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).

5 Anticuerpo 15.5 sub-clon 4G9-1

10 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).

20 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).

30 **EJEMPLO 3**

35 Anticuerpos contra Quetiapina

Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (primer)

40 El hibridoma designado 13.2 sub-clon 89-3 (primer) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la quetiapina. El anticuerpo se designa 13.2 sub-clon 89-3 (primer). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (primer) 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 (primer), 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 (primer), 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).

45 También se determinaron las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes de las regiones de la cadena variable del mAb 13.2 sub-clon 89-3 (primer), 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 (primer), 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 (primer), 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).

55 Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (segundo)

60

5 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).

10 15 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).

20 25 Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (tercero)

30 35 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).

40 45 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).

50 55 Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (cuarto)

60 65 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).

15 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 de 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 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).

40 **EJEMPLO 4**

Anticuerpos contra Risperidona/Paliperidona

45 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).

20 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, 25 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).

45 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)

60 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

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).

25 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 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 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).

20 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)

35 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).

45 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)

60 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);

5 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).

10 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).

20 Anticuerpo 1C3 (octavo)

25 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).

35 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).

45 Anticuerpo 1C3 (noveno)

50 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).

60 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 10 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 15 (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).

20 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 25 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 30 (CDR3).

Anticuerpo 1C3 (undécimo)

35 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 40 (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 45 (CDR3).

50 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 55 (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).

60 Anticuerpo 1C3 (duodécimo)

65 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

5 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).

10 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).

20 Anticuerpo 1C3 (decimotercero)

25 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).

35 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).

40 Anticuerpo 1C3 (decimocuarto)

45 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).

50 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

55

5 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 (decimocuarto), 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)

15 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).

20 25 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).

30 35 Anticuerpo 2F4 (primero)

40 45 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).

50 55 60 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).

Anticuerpo 2F4 (segundo)

65 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).

25 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).

50 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).

65

5 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).

10

Anticuerpo 2A4 (tercero)

15 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).

20

25

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).

30

35

Anticuerpo 2A4 (cuarto)

40 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).

45

50

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).

55

60

65 Anticuerpo 2A4 (quinto)

5 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 10 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).

15 10 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 20 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).

25 Anticuerpo 2A4 (sexto)

30 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 35 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).

40 40 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 45 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).

50 Anticuerpo 2A4 (séptimo)

55 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 60 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).

5 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).

10

Anticuerpo 2A4 (octavo)

15 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).

20 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).

25 Anticuerpo 2A4 (noveno)

30 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).

35 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).

40 65 Anticuerpo 58-3

5 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 10 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).

15 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 20 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 25 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).

25 Anticuerpo 1B5 (primero)

30 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 35 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).

40 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).

50 Anticuerpo 1B5 (segundo)

55 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 60 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

15 Inmunoensayos competitivos para Risperidona/Paliperidona e Inmunoensayo Competitivo Multiplex para Aripiprazol, Olanzapina, Quetiapina y Risperidona/Paliperidona
 Después de una serie de inmunizaciones con inmunogenes 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.

20 Tabla 1

| Dilución | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | Ag = Bt. Compuesto 1 |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------------------|
| 400 | | | | | | | | | | | | | |
| 1200 | 1 | 5 | 14 | 39 | 41 | 47 | 58 | 62 | 67 | 72 | 76 | | Blanco |
| 3600 | | | | | | | | | | | | | |
| 10800 | | | | | | | | | | | | | |
| 400 | | | | | | | | | | | | | |
| 1200 | 1 | 5 | 14 | 39 | 41 | 47 | 58 | 62 | 67 | 72 | 76 | | Blanco |
| 3600 | | | | | | | | | | | | | |
| 10800 | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | Ag = Bt. Compuesto 1 |
| 400 | 3.2562 | 3.2897 | 3.3148 | 3.6038 | 0.6857 | 3.3976 | 1.3444 | 2.8639 | 0.5678 | 3.5993 | 2.5144 | 0.0143 | |
| 1200 | 1.3591 | 1.4605 | 1.521 | 2.3063 | 0.1478 | 1.9245 | 0.2841 | 1.0387 | 0.1158 | 2.6921 | 0.8711 | 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 | 0.0158 | 0.1834 | 0.0199 | 0.0639 | 0.013 | 0.2766 | 0.056 | 0.0099 | |
| 400 | 3.1217 | 3.1103 | 3.1532 | 3.633 | 0.6089 | 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 | 0.2681 | 0.981 | 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 | |

30 Tabla 2

| Dilución | Placa 1 | | | Ag = Bt. Compuesto 1 |
|----------|---------|--------|--------|----------------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| puró | | 1C4 | 6 E6 | |
| puro | | 2A5 | 7A7 | |
| puro | | 2G10 | | |
| puro | | 3B7 | | |
| puro | | 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 | |

60 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-clón del hibridoma 5_9. Los datos muestran reactividad a la risperidona, así como a sus metabolitos paliperidona y 7-hidroxirisperidona.

5 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-clón del hibridoma 2A5. Los datos muestran reactividad para tanto la risperidona como la paliperidona.

10 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 5-9de 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.

15 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.

20 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).

25 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 | | | | | | |

50 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 | | | | | | |

5 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).

10

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 | | | | | | |

15 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).

20

25

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 | | | | | | |

30 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).

35

40

45

50

55

60

65

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 |
| 5 | QUET-MM1 | ARIP,OLAN,QUET, RISP | | 2 | 0.13 | 0.41 |
| 10 | QUET-MM1 | ARIP,OLAN,QUET, RISP | | 4 | 0.08 | 0.23 |
| 15 | QUET-MM1 | ARIP,OLAN,QUET, RISP | QUET | 6 | 140.35 | 181.33 |
| | QUET-MM1 | ARIP,OLAN,QUET, RISP | | 8 | 1.58 | 2.61 |
| | 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 |
| 25 | RISP-MM1 | ARIP,OLAN,QUET, RISP | | 2 | 1.03 | 1.51 |
| 30 | RISP-MM1 | ARIP,OLAN,QUET, RISP | | 4 | 0.65 | 0.91 |
| 35 | RISP-MM1 | ARIP,OLAN,QUET, RISP | | 6 | 2.61 | 6.39 |
| | RISP-MM1 | ARIP,OLAN,QUET, RISP | RESPUESTA | 8 | 55.98 | 100.91 |
| | Solo la Zona de Reacción de Risperidona se une | | | | | |

40 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.

45 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 que 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.

50 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.

60 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.

65 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.

5 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.

10 20 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 multiplex.

15 25 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

30 <110> Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Janssen Pharmaceutica NV

<120> Antibodies to Risperidone and Use Thereof

<130> CDS5131WOPCT

35 <150> US 61/691,675
<151> 2012-08-21

40 <150> US 61/790,880
<151> 2013-03-15

<160> 100

<170> PatentIn versión 3.5

45 <210> 1
<211> 399
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

55 <400> 1

60

65

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

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Met | Glu | Ser | Gln | Thr | Gln | Val | Leu | Met | Ser | Leu | Leu | Leu | Trp | Ile | Ser |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | 15 | |
| | 5 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Gly | Thr | Tyr | Gly | Asp | Ile | Val | Met | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser | Leu | Ser |
| | | | | | | | | | | | | | | | 30 | |
| | 20 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | Val | Ala | Thr | Gly | Asp | Lys | Val | Thr | Met | Ser | Cys | Lys | Ser | Ser | Gln | Ser |
| | | | | | | | | | | | | | | | 45 | |
| | 35 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | Leu | Phe | Asn | Ser | Arg | Asn | Gln | Lys | Ser | Tyr | Leu | Ala | Trp | Tyr | Gln | Gln |
| | | | | | | | | | | | | | | | 60 | |
| | 50 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | Lys | Pro | Trp | Gln | Pro | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Gly | Ala | Ser | Thr | Arg |
| | | | | | | | | | | | | | | | 80 | |
| | 65 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | Glu | Ser | Gly | Val | Pro | Asp | Arg | Phe | Thr | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp |
| | | | | | | | | | | | | | | | 95 | |
| | 85 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser | Ser | Val | Gln | Ala | Glu | Asp | Leu | Ala | Ile | Tyr |
| | | | | | | | | | | | | | | | 110 | |
| | 100 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 35 | Tyr | Cys | Gln | Asn | Asp | Tyr | Ser | Tyr | Pro | Phe | Thr | Phe | Gly | Thr | Gly | Thr |
| | | | | | | | | | | | | | | | 125 | |
| | 115 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40 | Lys | Leu | Glu | Ile | Arg | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 130 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 45 | <210> 4 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> 133 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <220> | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <400> 4 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 55 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 65 | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | |
|----|--|-----|-----|----|
| | Met Gly Phe Ser Arg Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Thr Gly | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 | |
| 5 | Val His Ser Gln Ala Phe Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg | | | |
| | 20 | 25 | 30 | |
| 10 | Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe | | | |
| | 35 | 40 | 45 | |
| 15 | Thr Ser Tyr Asn Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu | | | |
| | 50 | 55 | 60 | |
| 20 | Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn | | | |
| | 65 | 70 | 75 | 80 |
| 25 | Gln Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Ser Ser | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| 30 | Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val | | | |
| | 100 | 105 | 110 | |
| 35 | Tyr Phe Cys Ala Asn Trp Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr | | | |
| | 115 | 120 | 125 | |
| 40 | Leu Ser Val Ser Ser | | | |
| | 130 | | | |
| 45 | <210> 5 | | | |
| | <211> 399 | | | |
| | <212> ADN | | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | | |
| 50 | <220> | | | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |
| 55 | <400> 5 | | | |
| | atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctat ggatatctgg tacctatggg | 60 | | |
| 60 | gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgg caacaggaga taaggtcact | 120 | | |
| | atgagctgca agtccagtca gagtctgttc aacagtagaa accaaaagag ctacttggcc | 180 | | |
| | tggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg | 240 | | |
| | gaatctgggg tccctgatcg cttcacagggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc | 300 | | |
| | atcagcagtg tgcaggctga agacctggca atttattact gtcagaatga ttatagttat | 360 | | |
| | ccattcacgt tcggcacggg gacaaaattg gaaataaga | 399 | | |
| 65 | <210> 6 | | | |
| | <211> 399 | | | |
| | <212> ADN | | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | | |

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

| | | |
|----|--|-----|
| 5 | <400> 6 | |
| | atgggattca gcaggatctt tctttcctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactccag | 60 |
| 10 | gctttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc | 120 |
| | tgcaaggcct ctggctccac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct | 180 |
| 15 | agacagggcc tggaaatggat tggagctatt tatccaggaa atggtgatac ttcctacaat | 240 |
| | cagaagtca aggcagggc cacactgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg | 300 |
| | cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcggcttatt tctgtgctaa ctggggctt | 360 |
| 20 | gagtaactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca | 399 |

<210> 7

<211> 133

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 7

35

40

45

50

55

60

65

| | |
|----|---|
| 1 | Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser |
| | 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 |
| 45 | <400> 8 |
| 50 | |
| 55 | |
| 60 | |
| 65 | |

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

5 Val His Ser Gln Ala Phe Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30

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

15 Thr Ser Tyr Asn Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu
 50 55 60

20 Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn
 65 70 75 80

25 Gln Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95

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

35 Tyr Phe Cys Ala Asn Trp Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 115 120 125

40 Leu Ser Val Ser Ser
 130

45 <210> 9
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 45 <223> Secuencia de Anticuerpo

55 <400> 9
 atggagtcac agactcaggt ctttgtattc gtgttgctct ggttgtctgg tggagatgga 60
 gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc 120
 atcacctgca aggcagtcga gaatgtggga atttatgttt cctggtatca acagaaacca 180
 55 gggaaatctc ctaaagcact aatttactgg tcttcaaacc gttcactgg agtccctgat 240
 cgtttcacag gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcaccga tgtgcagtct 300
 60 gaagacttgg cagattattt ctgtgagcaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg 360
 gggaccaagc tggaaataaa a 381

65 <210> 10
 <211> 399

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 10

| | | |
|----|--|-----|
| 10 | atggaaagac actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccactccag | 60 |
| | gtccaaactgc agcagtctgc ggctgaactg gcaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc | 120 |
| | tgcaagactt ctggctacac cttaacttagc gaccggatgc actggtaat acagaggcct | 180 |
| 15 | ggacagggtc tggagtgat tggatacatt ctccctagaa atgttatac taaatacaat | 240 |
| | aaaaagttca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccagtat agcctacatc | 300 |
| 20 | caactgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtaaa gtctgacggg | 360 |
| | ggctactggg gccaaggcac cactctcaca gtctcctca | 399 |
| 25 | <210> 11 <211> 127 <212> PRT <213> Secuencia Artificial | |
| 30 | <220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 11 | |
| 35 | Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Phe Val Leu Leu Trp Leu Ser 1 5 10 15 | |
| 40 | Gly Gly Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser 20 25 30 | |
| 45 | Thr Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn 35 40 45 | |
| 50 | Val Gly Ile Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro 50 55 60 | |
| 55 | Lys Ala Leu Ile Tyr Trp Ser Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp 65 70 75 80 | |
| 60 | Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr 85 90 95 | |
| 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

10 <400> 12

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

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

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

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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 |
| | | | | 85 | | | | 90 | | | 95 | | | |

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

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

| | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Thr | Val | Ser | Ser |
| | | 130 | | |

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

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

55 <400> 13

60

65

| | | |
|----|--|-----|
| | atggagtcac agactcaggt ctttgtattc gtgttgctct ggttgtctgg tggtgatgga | 60 |
| | gacattgtga tgacccaagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc | 120 |
| 5 | atcacctgca aggccagtca gaatgtggga atttatgtat cctggtatca acagaaacca | 180 |
| | gggaaatctc ctaaagcact aatttattgg gcatcaaacc ggttcaactgg agtccctgat | 240 |
| 10 | cgcttcacag gcagtggatc tggacagac ttcactctca ccatcaccaa tgtgcagtct | 300 |
| | gaagacttgg cagaatattt ctgtgaacaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg | 360 |
| | gggaccaagc tagaaataaa a | 381 |
| 15 | <210> 14 | |
| | <211> 399 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Secuencia Artificial | |
| 20 | <220> | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | |
| | <400> 14 | |
| 25 | atggaaaggc actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccactcccag | 60 |
| | gtccaaactgc agcagtctgc ggctgaactg gtaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc | 120 |
| 30 | tgcaagactt ctggctacat cttcaactgc gaccggatgc actggtaaa acagaggcct | 180 |
| | ggacagggtc tggagtggat tggatacatt attcctagaa atttttatac taaatacaat | 240 |
| 35 | cagaaattca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccaatac agcctacatg | 300 |
| | cagttgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtgaa atctgacggg | 360 |
| | gcctactggg gccaaggcac cactctcaca gtctcctca | 399 |
| 40 | <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

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

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

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

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

35 <210> 16
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

45 <400> 16

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 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 | | | |
| 45 | <213> Secuencia Artificial | | | |
| | <220> | | | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |
| 50 | <400> 17 | | | |
| | atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttccctgatcc cagtagtgat | 60 | | |
| | gttgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc | 120 | | |
| | tcttgggtt ctagtcagag ctttgcagac agttatggaa acacatattt acattggat | 180 | | |
| | ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagttccaa ccgattttct | 240 | | |
| 55 | ggggtcccag acaggttcag tggcagtggta tcaggacacat atttcacact caagatcagc | 300 | | |
| | agagtggagg ctgaggatct gggaaattac ttttgccttc aaactacata tgttccgtat | 360 | | |
| 60 | acgttcggat cggggaccaa gctggaaatg aaa | 393 | | |
| | <210> 18 | | | |
| | <211> 420 | | | |
| | <212> ADN | | | |
| 65 | <213> Secuencia Artificial | | | |

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

5 <400> 18

```

atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccactccag      60
gttcagctgc accagtctgg agctgagctg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc      120
10   tgcaaggcta ccggctacac atttagtagg tactggatag agtggataaa acagaggcct      180
      ggcctatggcc ttgagtgat tggagagttt ctacctggaa gtggaaattc taactacaat      240
15   gctaaattca agggcaaggc caccttcaact 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

| | | | | |
|----|--|---|----|----|
| | 1 | 5 | 10 | 15 |
| 5 | Ser Ser Ser Asp Val 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 Trp Ser Ser Gln Ser Leu 35 40 45 | | | |
| 15 | Val Asp Ser Tyr 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 Ile Tyr Phe Cys 100 105 110 | | | |
| 35 | Ser Gln Thr Thr Tyr Val Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu 115 120 125 | | | |
| | Glu Met Lys 130 | | | |
| 40 | <210> 20 <211> 140 <212> PRT <213> Secuencia Artificial | | | |
| 45 | <220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 20 | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

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
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 21

atgaagtgc ctgttaggct gttgggtctg atgttctgga ttccctgcttc cagcagtgtat 60
 50 attgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120
 tcttcaggt ctagtcagag cttgtacgc agtaatggga acacatattt acattggtag 180
 55 ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagttccaa ccgattttct 240
 ggggtccccg acaggttcag tggcagtggta tcagggacag attcacact caagatcagc 300
 agagtggagg ctgaggatct gggagttat ttctgctctc aaagtacaca tgttccgtat 360
 60 acgttcggat cggggaccaa gctggaaata aaa 393

<210> 22
 <211> 420
 65 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

5

10 gttcacgtgg agcagacttgg aggtgtactg atgaaggatc gggcctttagt gaagatatcc 120

tggcaaggcta ctggctacac attcattttagg tactggatag agtgggtaaa gaagaggcct 180

ggacatggcc ttgactggat tggagaaatt ttacctggaa gtggaaacttc taactacaat 240

qagaacttca aqgtcaaqgc cactttcact qtagatactt cctccaaacac aqccatcatq 300

caactcaaca gcctgacatc tcaggactct gccgtctatt actgtgcaat ttggtagat 360

ggtaattacc gctctcttat ggactactgg gatcaaggaa cctcaagtcac cgtctccat 420

<210> 23

<211> 131

<212> PR

<213> Sec

1222

30 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 23

100 23

35

40

45

50

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

| | | | | |
|----|---|-----|-----|----|
| | 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 | |
| 40 | <210> 25 <211> 393 <212> ADN <213> Secuencia Artificial | | | |
| 45 | <220> <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |
| 50 | <400> 25 | | | |
| 55 | atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgtat | 60 | | |
| 60 | attgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc | 120 | | |
| 65 | tcttgaggt ctagtcagag cttgtacgc agtaatggaa acacctattt acattggtag <210> 26 <211> 420 <212> ADN <213> Secuencia Artificial | 180 | | |
| | ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagttccaa ccgattttct | 240 | | |
| | ggggtccccg acaggttcag tggcagtggta tcagggacag atttcacact caagatcagc | 300 | | |
| | agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgctctc aaagtacaca tgttccgtat | 360 | | |
| | acgttcggat cggggaccaa gctggaaata aaa | 393 | | |
| | <220> <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |

ES 2 870 004 T3

<400> 26

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| atggaatgga | cctgggtctt | tctttcctc | ctgtcagtaa | ccgcaggtgt | ccactccag | 60 | |
| 5 | gttcagctgc | agcagtctgg | agctgtactg | atgaagcctg | gggcctcagt | gaagatatcc | 120 |
| | tgcaaggcta | ctggctacac | attcattagg | tactggatag | agtggtaaa | gaagaggcct | 180 |
| 10 | ggacatggcc | ttgactggat | tggagaaatt | ttacctggaa | gtggaagttc | taactacaat | 240 |
| | gagaacttca | aggtcaaggc | cacttcact | gtagatactt | cctccaacac | agcctacatg | 300 |
| 15 | caactcaaca | gcctgacatc | tcaggactct | gccgtctatt | actgtgcaat | ttggtacgat | 360 |
| | ggtaattacc | gctctttat | ggactactgg | ggtcaaggaa | cctcagtcac | cgtctcctca | 420 |

<210> 27

<211> 131

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

25

<400> 27

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Lys | Leu | Pro | Val | Arg | Leu | Leu | Val | Leu | Met | Phe | Trp | Ile | Pro | Ala |
| 1 | | | | | | | | | | 10 | | | | 15 | |

30

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ser | Ser | Asp | Ile | Val | Met | Thr | Gln | Thr | Pro | Leu | Ser | Leu | Pro | Val |
| | | | | | | | | | | | | | | 30 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

35

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Leu | Gly | Asp | Gln | Ala | Ser | Ile | Ser | Cys | Arg | Ser | Ser | Gln | Ser | Leu |
| | | | | | | | | | | | | | | 45 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

40

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Arg | Ser | Asn | Gly | Asn | Thr | Tyr | Leu | His | Trp | Tyr | Leu | Gln | Lys | Pro |
| | | | | | | | | | | | | | | 60 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

45

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Gln | Ser | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Lys | Val | Ser | Asn | Arg | Phe | Ser |
| | | | | | | | | | | | | | | 80 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

50

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Val | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr |
| | | | | | | | | | | | | | | 95 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

55

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Lys | Ile | Ser | Arg | Val | Glu | Ala | Glu | Asp | Leu | Gly | Val | Tyr | Phe | Cys |
| | | | | | | | | | | | | | | 110 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

60

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gln | Ser | Thr | His | Val | Pro | Tyr | Thr | Phe | Gly | Ser | Gly | Thr | Lys | Leu |
| | | | | | | | | | | | | | | 125 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

65

| | | |
|-----|-----|-----|
| Glu | Ile | Lys |
| | | 130 |

5 <210> 28
 <211> 140
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 15 <400> 28

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45 <210> 29
 50 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 55 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 60 <400> 29

| | | | | | | | |
|-------------|--------------|------------|------------|------------|-------------|--|-----|
| atgagtgatgc | ccacttcagggt | cctggcattg | ctgctgtgt | ggcttacaga | tgccagatgt | | 60 |
| | | | | | | | |
| gatatccaga | tgacttcaggc | tccagcctcc | ctatctgcac | ctgtgggaga | aactgtcacc | | 120 |
| | | | | | | | |
| atcacatgtc | gagcaagtgg | aatattcac | aattattnag | catggtatca | gcagaaaacag | | 180 |
| | | | | | | | |
| ggaaaatctc | ctcagctcct | ggtctataat | gcaaaaacct | tagcggagg | tgtgccatca | | 240 |
| | | | | | | | |

ES 2 870 004 T3

aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 300
 gaggattttg ggacttatta ctgtcttcat tattacaata ttccgctcac gttcggtgt 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 acagccttc ctggttcct gtctgatgtg 60
 20 cagcttcagg agtcaggacc tggcctggtg aaaccttctc agtctctgtc cgtcacctgc 120
 actgtcactg gctactccat catcagtggt tattactgga actggatccg gcagtttcca 180
 ggaaacaaac tggagtggct gggctccata cacaacagtg gtcgaactaa ctacaatcca 240
 25 tctctcaaaa gtcgaatctc tatcagtgcga gacacatcca agaaccaatt cttcctgcag 300
 ctggattctg tgactactga ggacacagcc acatattact gtcacttggg ggacgatgg 360
 30 acctactctg ctatggacta ctgggtcaa 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 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

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

60 <210> 33
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

65 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 33

atgaggaccc ctgctcagtt tcttggaaatc ttgttgctct ggtttccagg tatcaagtgt 60
 gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 120
 5 atctcttgca aggcgagtca ggacatataat cgctatattaa gctggttcct gcagaaacca 180
 gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt acaaacagat tagtagatgg ggtcccatca 240
 10 aggttcagtg gcagtggatc tggacaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtt 300
 gaagatttg gaatttatta ttgtctacat tatgctgagt ttccctccac gttcggtgct 360
 gggactaagc tggagctgaa a 381
 15
 <210> 34
 <211> 414
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 34
 25 atgtacttgg gactgaactg tgtattcata gttttctct taaaaggtgt ccagagtgaa 60
 gtgaaaacttg aggagtctgg aggaggcttg gtacaacctg gaggatccat gaaactctcc 120
 30 tttgttgcct ctggattcat tttcagtaac tactggatgg actggatccg ccagtctcca 180
 gagaagggac ttgagtgggt tgctcaaatt agattgagat ctaataatta tgcgacacat 240
 35 tatgcggagt ctttggaaagg gaggttcacc atctcaagag atgattccaa aagtactgtc 300
 tacctgcaaa tgaacagttt aagaactgaa gactctggca tttattactg tacgaggact 360
 atgattacga caccagcta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 414
 40
 <210> 35
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 35
 50 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

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

| | 130 | 135 | |
|----|---|-----|--|
| 5 | <210> 37 <211> 381 <212> ADN <213> Secuencia Artificial | | |
| 10 | <220> <223> Secuencia de Anticuerpo | | |
| 15 | <400> 37 atgagtgtgc ccactcaggt cctggcattg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt | 60 | |
| 20 | gatatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattathtag catggtatca gcagaaacag | 120 | |
| 25 | ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat aaaaaatccot tggcggagg tgcgcacatca aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatctacag cctgcagcct | 180 | |
| 30 | gcggattttg gggcttatta ctgtctcat tattataata ctccgctcac tttcggtgct gggaccaagc tagagctgag a | 240 | |
| 35 | <210> 38 <211> 414 <212> ADN <213> Secuencia Artificial | 300 | |
| 40 | <220> <223> Secuencia de Anticuerpo | 360 | |
| 45 | <400> 38 atgagagtgc tgattctttt gtggctgttc acagccttcc ctggtatcct gtctgatgtg | 381 | |
| 50 | cagctcagg agtcaggacc tggcctggtg aaaccttctc agtctctgtc cgtcacctgc actgtcactg gcttctccat caccagtgg tattactgga actggatccg gcagtttcca | 60 | |
| 55 | ggaaaacaaac tggagtggat gggctacata cacaacagtg gtcgactaa ctacaatcca tctctcaaaa gtcgaatctc tatcactcga gacacatcca aaaaccagtt cttcctgcag | 120 | |
| 60 | tttagttctg tgactaatgc ggacacagcc acatattact gtcacttggg ggacgatggt acctcctatg ctatggacta ctgggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca | 180 | |
| 65 | <210> 39 <211> 127 <212> PRT <213> Secuencia Artificial | 240 | |
| 70 | <220> <223> Secuencia de Anticuerpo | 300 | |
| 75 | <400> 39 | 360 | |
| | Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr | | |
| | 1 5 10 15 | | |

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

35 <210> 40
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 40

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

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

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

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

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

70 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 | | |
| 15 | <212> ADN | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | |
| | <220> | | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | | |
| 20 | <400> 41 | | |
| | atggattttc aggtgcagat tttcagcttc ctgctaatca gtgcctcagt catactgtcc | 60 | |
| 25 | agaggacaaa ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctct gggggaggag | 120 | |
| | atcacccctaa cctgcagtgc cagctcgagt gtaaattaca tgcactggta ccagcagaag | 180 | |
| | tcaggcactt ctcccaaact cttgatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccct | 240 | |
| 30 | tctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc ttttattctc tcacaatcag cagtgtggag | 300 | |
| | gctgaagatg ctgccgatta ttactgccat cagtgagta gttatccgta cacgttcgga | 360 | |
| 35 | ggggggacca agctggaaat aaaa | 384 | |
| | <210> 42 | | |
| | <211> 408 | | |
| 40 | <212> ADN | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | |
| | <220> | | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | | |
| 45 | <400> 42 | | |
| | atgaaatgga gttggatatt ttttttttctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt ccactctgag | 60 | |
| 50 | gtccagttgc agcagtctgg acctgagctg gtaaaggcctg gggcttcagt gaagatgtcc | 120 | |
| | tgcaaggcctt ctggatacac attcactaac tatgttattt actgggtgaa gcagaagcct | 180 | |
| | gggcagggcc ttgagtgat tggatattt aatccttaca atgatggtac taagtacaat | 240 | |
| 55 | gagaagttca aaggcaaggc cacactgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg | 300 | |
| | gagctcagta gcctgacctc tgaggactct gcggcttattt actgtgcctg taacttcctc | 360 | |
| 60 | tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcacccg tctcctca | 408 | |
| | <210> 43 | | |
| | <211> 128 | | |
| 65 | <212> PRT | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | |

ES 2 870 004 T3

<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 | | | | | | | | | | | | | | | 15 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 10 | Val | Ile | Leu | Ser | Arg | Gly | Gln | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser | Pro | Ala | Ile |
| | | | | | | | | | | | | | | | 30 | |
| | 20 | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 15 | Met | Ser | Ala | Ser | Leu | Gly | Glu | Glu | Ile | Thr | Leu | Thr | Cys | Ser | Ala | Ser |
| | | | | | | | | | | | | | | | 45 | |
| | 35 | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 20 | Ser | Ser | Val | Asn | Tyr | Met | His | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser |
| | | | | | | | | | | | | | | | 50 | |
| | 50 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 60 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 25 | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Ser | Thr | Ser | Asn | Leu | Ala | Ser | Gly | Val | Pro |
| | | | | | | | | | | | | | | | 80 | |
| | 65 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 75 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 30 | Ser | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Phe | Tyr | Ser | Leu | Thr | Ile |
| | | | | | | | | | | | | | | | 95 | |
| | 85 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 90 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 35 | Ser | Ser | Val | Glu | Ala | Glu | Asp | Ala | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | His | Gln | Trp |
| | | | | | | | | | | | | | | | 110 | |
| | 100 | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 40 | Ser | Ser | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Glu | Ile | Lys |
| | | | | | | | | | | | | | | | 125 | |
| | 115 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 120 | |

<210> 44

<211> 136

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

45 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 44

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 50 | Met | Glu | Trp | Ser | Trp | Ile | Phe | Leu | Phe | Leu | Leu | Ser | Gly | Thr | Ala | Gly |
| | 1 | | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 55 | Val | His | Ser | Glu | Val | Gln | Leu | Gln | Gln | Ser | Gly | Pro | Glu | Leu | Val | Lys |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 30 |
| | 20 | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 60 | Pro | Gly | Ala | Ser | Val | Lys | Met | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe |
| | 35 | | | | | | | | | | | | | | | 45 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65 | Thr | Asn | Tyr | Val | Ile | Tyr | Trp | Val | Lys | Gln | Lys | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

| | | | | |
|----|---|-----|----|-----|
| | 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 agattcagggc atttgttattc gtgtttctct gtttgtctgg tgttgacgga | | | 60 |
| | gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc | | | 120 |
| | atcacctgca aggccagtca ggatgtgaat actgctgttag cctggtatca aaaaaaattta | | | 180 |
| 40 | ggacaatctc ctaaaactgct gatttattgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgtat | | | 240 |
| | cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag tgtgcaggct | | | 300 |
| 45 | gaagacctgg cactttatta ctgtcagcaa cattatagca ctccgtacac gttcggaggg | | | 360 |
| | gggaccaagc tggaaataaa a | | | 381 |
| 50 | <210> 46 <211> 411 <212> ADN <213> Secuencia Artificial | | | |
| | <220> | | | |
| 55 | <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |
| | <400> 46 | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

| | | |
|----|--|-----|
| | atgggatgga gctatatcat cctttttt gtagcaacag ctacagatgt ccactccag | 60 |
| | gtccaaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagctgtcc | 120 |
| 5 | tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct | 180 |
| | ggacaaggcc ttgagtgat tggagagatt aatcctggca acggtcgta taactacaat | 240 |
| 10 | gataattca tgatcagggc cacactgact gtggacaaat cctccagcac agcctacatg | 300 |
| | caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggcttatt actgtgcaag aagcctctac | 360 |
| 15 | ggtaccctct ttgcttcctg gggccaaggg actctggta ctgtctctgc a | 411 |
| | <210> 47 | |
| | <211> 127 | |
| | <212> PRT | |
| 20 | <213> Secuencia Artificial | |
| | <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 | |
| 50 | Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser | |
| | 85 90 95 | |
| 55 | Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr | |
| | 100 105 110 | |
| 60 | Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys | |
| | 115 120 125 | |
| | <210> 48 | |
| | <211> 137 | |
| | <212> PRT | |
| | <213> Secuencia Artificial | |
| 65 | <220> | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | |

ES 2 870 004 T3

<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 ttccactgg gacattgtac tgacacagtc tcctgtttcc ttaactattt ctctggccca gagggccacc atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt gcatctagct atagttatat gcactggtag caacagaaaag caggacagcc acccaaactc ctcataaact atgcataccaa cctagaatct ggggtccttg ccaggttcag tggcagtggg tctggacag acttcaccct caacatccat cctgtggagg aggcggatac tgcaacatac tactgtcaac acaattggga ggttccctccg acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aag |
| 55 | caacatccat ggggtccttg cctgtggagg acgttcggtg |
| 60 | 393 |
| 65 | <210> 50 |

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

5 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 50

10 atggactcca ggctcaattt agtttcattt gtccttgttt taaaagggtgtt ccagtgtat 60
 gtgcagttgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtcccg gaaactctcc 120
 15 tgtgcagcct ctggattcac gttcagtagc tttggaatgc actgggttcg tcaggctcca 180
 gagaaggggc tggaatgggt cgcatatatt agtagtggca gtagtaccat ctactataga 240
 gacacagtga agggccgatt caccatctcc agagacaatc ccaagaacac cctgttcctg
 20 caaatgacca gtctaaggc tgaggacacg gccatgtatt actgtgcaag agggggggta 360
 gtagttcga aagatggaaa ctttgactac tggggccaag gcaccactct cgcagtcctcc 420

25 tca 423

<210> 51
 <211> 131
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

35 <400> 51

40

45

50

55

60

65

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 Thr Lys Leu
 115 120 125

40 Glu Ile Lys
 <210> 52
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 52

50

55

60

65

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 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

45 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 53

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggycctc ctgttgctct gtttcaagg taccagatgt 60
 50 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctggaga cagagtcacc 120
 aycagttgca gtgcaagtca gggcatttagc aattatcaa actggatca gcagaaacca 180
 55 gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggAACCT 300
 60 gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaaac ttccgtacac gttcggaggg 360
 gggaccaaac tggaaataaa a 381

65 <210> 54
 <211> 399

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 54

| | | |
|----|--|-----|
| 10 | atggaaaggc actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccactccag | 60 |
| | gtccaaactgc agcagtctgc ggctgaactg gtaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc | 120 |
| | tgcaagactt ctggctacat cttaacttagc gaccggatgc actggtaaa acagaggcct | 180 |
| 15 | ggacagggtc tggagtggat tggatacatt attcctagaa attttatac taaatacaat | 240 |
| | cagaaattca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccaatac agcctacatg | 300 |
| 20 | cagttgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtgaa atctgacggg | 360 |
| | gcctactggg gccaaggcac cactctcaca gtctcctca | 399 |

25 <210> 55
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (41)..(41)

35 <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 | |
| | Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser | |
| 45 | 20 25 30 | |
| | Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Xaa Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly | |
| | 35 40 45 | |
| 50 | Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val | |

55

60

65

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

5 <210> 57
 <211> 408
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 15 <400> 57
 atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccactccag 60
 gttcagctgc agcagtctgg agctgagctg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggcta ctggctacac attcagtagc tactggatag agtgggtaaa gcagaggcct 180
 ggacatggcc ttgagtgat tggagagatt ttacctggaa gtggtagtac taactacaat 240
 20 gagaagttca agggcaaggc cacattcaact gcagatacat cctccaacac agcctacatg 300
 caactcagca gcctgacatc tgaggactct gccgtctatt acttgcaag atggttacta 360
 catgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcacccg tctcctca 408
 25 <210> 58
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 35 <400> 58
 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

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 gaaaaagggtt taaaagtggat gggcacaatt aacaccaaaa ctggtgtgcc gacatatgct 240
 gaagagttca agggacggtt tgccttctct ttggaaacat ctgcccagcac tgcctatttg 300
 cagattaaca atctcaaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agaccagagt 360
 30 tactatagtt acgaggggga ctactggggc cacggcacca ctctcacagt ctccctca 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
 1 5 10 15

45 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

| | | | | |
|----|--|-----|-----|----|
| | 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 | | | |
| 20 | <212> ADN | | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | | |
| | <220> | | | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |
| 25 | <400> 61 | | | |
| | atggattggc tggatggcctt gctactcctg atggcagctg cccaaagtgc ccacgcacag | 60 | | |
| 30 | gtccatttgg tgcagtctgg acctgaactg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc | 120 | | |
| | tgcagggttt ctgggtatac cttcacagac tatgaaatac actgggtgca gcaggctcca | 180 | | |
| | ggaaagggtt taaaatggat gggcagaata aacaccagaa ctgggtgtgac tacatatgct | 240 | | |
| 35 | gaagaattta agggacggtt tgccttctct ttggaaacat ctgcccacac tgcctatttg | 300 | | |
| | cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatttt tctgtgcaag agactttgg | 360 | | |
| 40 | tactatacta acgacgggaa ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca | 417 | | |
| | <210> 62 | | | |
| | <211> 139 | | | |
| 45 | <212> PRT | | | |
| | <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 | | | |

| | | | | |
|----|---|-----|----|-----|
| | 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> | | | |
| 35 | <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |
| | <400> 63 | | | |
| 40 | atgtacttgg gactgaacta tgtattcata gttttctct taaatggtgt ccagagtgaa | | | 60 |
| | gtgaagcttg aggagtctgg aggaggcttg gtgcaacctg gaggatccat gaaactctct | | | 120 |
| | tgtgctgcct ctggattcac ttttagtgac gcctggatgg actgggtccg ccagtctcca | | | 180 |
| 45 | gagaaggggc ttgagtgggt tgctgaaatt agaagcaaag ctaataatca tgcaacatac | | | 240 |
| | tatgctgagt ctgtgaaagg gaggttcacc atctcaagag atgattccaa aagtagtgtc | | | 300 |
| | tacctgcaaa tgaacagctt aagagctgaa gacactggca tttattactg taccaggaga | | | 360 |
| | ctggggccgt ccttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca | | | 414 |
| 50 | <210> 64 <211> 138 <212> PRT <213> Secuencia Artificial | | | |
| | <220> | | | |
| 55 | <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 Leu Val Gln | | | |
| | 20 | 25 | | 30 |

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

35 <210> 65
 <211> 411
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 35 <223> Secuencia de Anticuerpo

45 <400> 65

50 atggattggc tgtggacctt gctactcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag 60
 40 atccatttgg tgcagtctgg acctgagctg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc 120
 tgcaaggctt ctgggtatac cttcacagac tatggaatgc actgggtgaa gcaggctcca 180
 45 ggaaagggtt taaagtggat gggcagaata aacacaaaaa ctggtgtgcc aacatatgct 240
 gaagagttca agggacggtt tgccttctct ttggaaacat ctgccagcac tgcctatttg 300
 50 cagatcaaca acctcaaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agatggttac 360
 tacgtacggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 411

55 <210> 66
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 60 <223> Secuencia de Anticuerpo

65 <400> 66

Met Asp Trp Leu Trp Thr Leu Leu Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
 1 5 10 15

Ala Gln Ala Gln Ile His Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys
 5 20 25 30

Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 10 35 40 45

Thr Asp Tyr Gly Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 15 50 55 60

Lys Trp Met Gly Arg Ile Asn Thr Lys Thr Gly Val Pro Thr Tyr Ala
 20 65 70 75 80

Glu Glu Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser
 25 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr
 30 100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Val Arg Phe Ala Tyr Trp Gly
 35 115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 40 130 135

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

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 67

atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60
 50 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120
 atcacatgtc gagcaagtga gaatattac agttatttag catgttatca gcagaaacag 180
 55 gaaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaaccc tagcagaagg tgtgccgtca 240
 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg ggagttatta ctgtcaaagt cattatgtta ctccgtatcc gttcggatcg 360
 60 gggaccaagc tggagataaa 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 | 15 | | |
| 1 | 5 | 10 | | |
| 15 | Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser | 30 | | |
| 20 | 20 | 25 | 30 | |
| 25 | Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn | 45 | | |
| 30 | 35 | 40 | 45 | |
| 35 | Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro | 60 | | |
| 40 | 50 | 55 | 60 | |
| 45 | Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser | 80 | | |
| 50 | 65 | 70 | 75 | 80 |
| 55 | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser | 95 | | |
| 60 | 85 | 90 | 95 | |
| 65 | Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Ser His Tyr | 110 | | |
| 70 | 100 | 105 | 110 | |
| 75 | Val Thr Pro Tyr Pro Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys | 125 | | |
| 80 | 115 | 120 | 125 | |
| 85 | <210> 69 | | | |
| 90 | <211> 393 | | | |
| 95 | <212> ADN | | | |
| 100 | <213> Secuencia Artificial | | | |
| 105 | <220> | | | |
| 110 | <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |
| 115 | <400> 69 | | | |
| 120 | atggagacag acacactcct gttatggta ctgctgctct gggttccagg ttccactgg | 60 | | |
| 125 | gacattgtgc tgacacagtc tcctgctccc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc | 120 | | |
| 130 | atctcataca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggAAC | 180 | | |
| 135 | caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatactac gtgcattccaa cctagaatct | 240 | | |
| 140 | ggggtcctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattgtat | 300 | | |
| 145 | cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaaataatga ggatccgtgg | 360 | | |
| 150 | acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa | 393 | | |
| 155 | <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 Thr Lys Leu
 115 120 125

Glu Ile Lys
 130

<210> 71
 <211> 393

50 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

55 <400> 71

atggagacag agacactcct gctatgggtg ctactgctct gggttccagg ttccacaggt 60

60 aaaattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaaggca gagggccacc 120

atatcctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagtttat gcactggtag 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

45 Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110

50 Glu Ile Lys
 130

55 <210> 73
 <211> 411
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 73

atggaaaggc actggatctt tctttcccta ttttcagtaa ctgcaggtgt ccgctccag 60
 gtccagcttc agcagtctgg ggctgaactg gcaaaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 5 tgcaaggcct ctggctacac ctttactagc tactggatac actggtaaa acagaggcct
 ggacagggtc tggaaatggat tggatacatt aatcctcgca ctgcttatac tgactacaat 240
 10 cacaacttca gaggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccaccac agcctacatg
 caactgagca gcctgacgtc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agactacggt 360
 15 agtgcctacg aggactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 411
 <210> 74
 <211> 137
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 25 <400> 74
 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
 His Asn Phe Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr
 85 90 95
 50 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 55 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Ser Ala Tyr Glu Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125
 60 Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 130 135
 65 <210> 75
 <211> 381
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 5 <400> 75
 atgagtgtgc ccaactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60
 10 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctagatgcat ctgtggaga aactgtcacc 120
 atcacatgtc gagcaagtga gaatattac agttat tagatgttca gcagaaacag 180
 15 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagaagg tgcgtccatca 240
 aggttcagtg gcagtggatc aggacacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 300
 20 gaagattttg ggacttatta ctgtcaagat cattatgcta atccgttac gttcggatcg 360
 gggaccaacc tggaaataaa a 381
 <210> 76
 <211> 127
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 30 <400> 76
 Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 35 1 5 10 15
 Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
 40 20 25 30
 Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn
 45 35 40 45
 Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
 50 50 55 60
 Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser
 55 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn
 60 85 90 95
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Asp His Tyr
 65 100 105 110
 Ala Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys
 70 115 120 125

5 <210> 77
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 15 <400> 77
 atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catactgtcc 60
 agaggacaaa ttgttctcac ccagtcctca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag
 20 gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaacttaca tgtactggta ccagcagaag 120
 ccaggatcct ccccccagact ctggatttat gacacatcca acctggcttc tggagtc 180
 gctcgcttca gtggcagtag gtctgggacc tcttattctc tcacaatcag caacatggag 240
 gctggagatg ctgccactta ttactgccat cagcggattt cttacccgac gttcggtgaa 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa a 360
 25 <210> 78
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 35 <400> 78
 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
 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 | tctcttcctc | ttgtcaggaa | ctgcagggtgt | ctactctgag | | | | | | | | 60 | | |
| | gtccagctgc | aacaatctgg | acctgaactg | gtgaagcctg | gggcttcagt | gaagatgtcc | | | | | | | | 120 | | |
| | tgttaaggctt | ctggatacac | attcaactgac | tactacataa | actgggtgaa | gcagagccat | | | | | | | | 180 | | |
| 20 | ggaaagagcc | ttgagtggtat | tggagatatt | aatccttaca | ccgggtggtac | tagctacaac | | | | | | | | 240 | | |
| | cagaagttca | agggcaaggc | cacattgact | gtagacaaat | tttccagctc | agccttcatg | | | | | | | | 300 | | |
| 25 | cagctcatca | gcctgacatc | tgaggactct | gcagtctatt | actgtgcaag | aggaggccta | | | | | | | | 360 | | |
| | aatgggatgg | actactgggg | tcaaggaacc | tcagtcacccg | 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 | | | | |
| | Ser | Ala | Phe | Met | Gln | Leu | Ile | Ser | Leu | Thr | Ser | Glu | Asp | Ser | Ala | Val |

| | | | | |
|----|---|-------------------------------------|-----|----|
| | 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 | | |
| 15 | <210> 81 | | | |
| | <211> 399 | | | |
| | <212> ADN | | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | | |
| 20 | atggaatgga agatctttct cttcatcctg tcaggaactg caggtgtcca ctcccagggtt | 60 | | |
| | cagctgctgc agtctggacc tgagctggtg aagcctgggg cttcagtcaa gatgtcctgc | 120 | | |
| 25 | aaggcttctg gatacacatt cactgacaat gttataagct gggtaagca gagaactgga | 180 | | |
| | cagggcccttg agtggattgg agagattat cctggaagtg gtagtactta ctacaatgag | 240 | | |
| 30 | aagttcaagg gcaaggccac actgattgca gacaaatcct ccaacacagc ctacatgcag | 300 | | |
| | ctcagcagcc tgacatctga ggactctgctg gtttattttt gtgttaaggcag gtggtaacttc | 360 | | |
| | gatgtctggg gcacagggac cacggtcacc gtctcctca | 399 | | |
| 35 | <210> 82 | | | |
| | <211> 133 | | | |
| | <212> PRT | | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | | |
| 40 | <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

atggcttggg tgtggacatt ggtattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag 60
 atccagttgg tgcagtctgg acctgagctg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc 120
 30 tgcaaggctt ctgggtatac cttcacaaac tatggaatga actgggtgaa acaggctcca 180
 ggaaagggtt tcaagtggat gggctggata aacacctaca ctggagagcc aacatatgt 240
 35 gatgacttca argacggat tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgcctatttg 300
 cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agaaacttac 360
 40 taccgttagta 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

Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

| | | | | |
|----|--|-----|-----|----|
| | 35 | 40 | 45 | |
| 5 | Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe | | | |
| | 50 | 55 | 60 | |
| 10 | Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala | | | |
| | 65 | 70 | 75 | 80 |
| 15 | Asp Asp Phe Lys Gly Arg Ile Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| 20 | Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr | | | |
| | 100 | 105 | 110 | |
| 25 | Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Thr Tyr Tyr Arg Ser Arg Phe Tyr Tyr Phe | | | |
| | 115 | 120 | 125 | |
| 30 | Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser | | | |
| | 130 | 135 | 140 | |
| | <210> 85 | | | |
| | <211> 393 | | | |
| 35 | <212> ADN | | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | | |
| | <220> | | | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |
| 40 | <400> 85 | | | |
| | atgagtcctg cccagttcct gtttctgtta gtgctctgga ttcggaaac caacggtgat | | 60 | |
| 45 | gttgtgatga cccagactcc actcactttg tcggttacca ttggacaacc agcctccatc | | 120 | |
| | tcttgcaagt caagtcagag cctcttagat agtgatggaa agacatattt gaattggttg | | 180 | |
| | ttacagagggc caggccagtc tccaaagcgc ctaatctatc tggtgtctaa actggactct | | 240 | |
| 50 | ggagtcctg acaggttcac tggcagtgga tcagggacag atttcacact gaaaatcagc | | 300 | |
| | agagtggagg ctgaggattt gggagtttat tattgctggc aaggtacaca ttttcctctc | | 360 | |
| | acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaa | | 393 | |
| 55 | <210> 86 | | | |
| | <211> 131 | | | |
| | <212> PRT | | | |
| | <213> Secuencia Artificial | | | |
| 60 | <220> | | | |
| | <223> Secuencia de Anticuerpo | | | |
| | <400> 86 | | | |
| 65 | Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg Glu | | | |
| | 1 | 5 | 10 | 15 |

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

40 <210> 87
 <211> 396
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 40 <223> Secuencia de Anticuerpo

50 <400> 87
 atgaagctgc ctgttctgct ggtggtgctg ctattgttca tgagtccagc ttcaagcaat 60
 gatgttgttc tgacccaaac tccactctct ctgcctgtca atattggaga tcaagcctct 120
 atctcttgca agtctactaa gaggctctg aagagtgtt gattcaactt tttggctgg 180
 55 tacctgcaga agccgggcca gtctccacag cccctaataat atttggttc taatcgactt 240
 tctggagttc cagacaggtt cagtggtagt gggtcaggga cagatttcac cctcaagatc 300
 agcagagtgg aggctgagga tctggagtt tattattgct tccagagtaa cttatcttcct 360
 ctcacgttcg gtgctggac 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 |
| 50 | <210> 89 <211> 381 <212> ADN <213> Secuencia Artificial |
| 55 | <220> <223> Secuencia de Anticuerpo |
| 60 | <400> 89 |
| 65 | atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctat gtttcaagg taccagatgt 60 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctggaga cagagtcacc 120 atcagttgca gggcaagtca ggatattaac aattatcaa agtggtatca gcagaaacca 180 gatggaactg ttaaactcct gatatactac acatcaagat tacactcagg agtcccattca 240 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 300 gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccctcggac attcggtgga 360 ggcaccaagc tggaaatcaa a 381 |

ES 2 870 004 T3

5 <210> 90
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 15 <400> 90

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

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Leu | Gly | Asp | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Cys | Arg | Ala | Ser | Gln | Asp |
| | | | | | 35 | | | 40 | | | | | 45 | | |

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Tyr | Thr | Ser | Arg | Leu | His | Ser | Gly | Val | Pro | Ser |
| | | | | | 65 | | | 70 | | | | | 75 | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Tyr | Ser | Leu | Thr | Ile | Ser | |
| | | | | | 85 | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Leu | Glu | Pro | Glu | Asp | Ile | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Tyr | Ser |
| | | | | | 100 | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Leu | Pro | Arg | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Glu | Ile | Lys |
| | | | | | 115 | | | 120 | | | | | 125 | |

45 <210> 91
 <211> 405
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

55 <400> 91

55 atgggatgga gctggatctt tattttaatc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactctgag 60
 55 gtccagctgc agcagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatacc 120
 55 tgcaaggctt ctggttacac attcactggc tactacatgc actgggtgaa acaaagtcct 180
 60 gaaaagagcc ttgagtgat tggagagttt aatccttagca ctggtggttt tacctacaac 240
 60 caqaagttca cgggcaaggc cacattgact gtaqacaat cctccagcac aqccatcatg 300

cagctcaaga gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag ttggtatggt 360
 tactttgact 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
 60 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 93
 65 atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct gggtatctgg aacctgtggg 60
 gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtggt cagcaggtga taaggtcact 120

atgaactgca agtccagtca gagtctgtta aacagtagaa accaaaagaa cttcttggcc 180
 tggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg 240
 5 aaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc 300
 atcagcagtg tgcaaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 360
 10 ccttatacgt tcggatcggg gaccaagctg gaaataaaa 399
 <210> 94
 <211> 133
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia Artificial
 <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
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
 100 105 110
 50 Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr
 115 120 125
 55 Lys Leu Glu Ile Lys
 130
 60 <210> 95
 <211> 417
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 95

5 atgtacttgg gactgaactg tgtattcata gttttctct taaaagggtgt ccagagtgaa 60
 gtgaagttg aggagtctgg aggaggcttg gtacaacctg gaggatccat gaaactctcc 120
 tgtgttgcct ctggattcac tttcagtaac tactggatga actgggtccg ccagtctcca 180
 10 gagaaggggc ttgagtggtt tggtgaaatt atattgaaac ctaattatta tgcaacacat 240
 tatgcggagt ctgtgaaagg gaggttcacc atctcaagag atgattccga aagtagcg 300
 tacctgcaca tgaacaactt aagagctgaa gacactggca tttattactg tttccactct 360
 15 ggtaaccctt atgctatgga ctactgggtt caaggaacct cagtcaccgt ctcctca 417

20 <210> 96
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

30 <400> 96

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Tyr | Leu | Gly | Leu | Asn | Cys | Val | Phe | Ile | Val | Phe | Leu | Leu | Lys | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

35 Val Gln Ser Glu Val Lys Phe Glu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Trp | Val | Gly | Glu | Ile | Ile | Leu | Lys | Pro | Asn | Tyr | Tyr | Ala | Thr | His |
| 65 | | | | 70 | | | | | 75 | | | | 80 | | |

45 Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
 50 55 60

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ile | Tyr | Tyr | Cys | Phe | His | Ser | Gly | Asn | Pro | Tyr | Ala | Met | Asp | Tyr |
| 115 | | | | | 120 | | | | | | 125 | | | | |

60 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 gattttctt gtccttattt taaaagggtgt cctgtgtgac | 60 |
| | gtgaaaactcg tggagtctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggtccct gaaactctcc | 120 |
| 15 | tgtgcagcct ctggattcac tttcagtaac ttttacatgt cttgggtccg ccagactctg | 180 |
| | gagaagagggc tggagtgggt cgcaaccatt agtaatagtg gtggtagcac ctactatcca | 240 |
| | gacagtgtga aggggcgatt caccatctcc agagacagtg ccaagaacac cctgtacctg | 300 |
| 20 | caaatgagca gtctgaattc tgaggacaca gccgtgtatt actgtgcaag attattacta | 360 |
| | cgatggtatac 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 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 | |

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

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

15 <400> 99

atgagtgtgc ccactcagct cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60

20 gacatccaga tgactcagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gaacaagtga gaatattgac agttctttag catgttatca gcagaaacag 180

25 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacactct tagcagatgg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcaactcag ttttctctca agatcaacag cctgcagtct 300

gaagatgttgcagatatta ctgtcaacat tattatagta ctccgtatac gttcggatcg 360

30 gggaccaagc tggaaataaa a 381

<210> 100

<211> 127

<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

Arg Phe 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

- 5 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.
- 10 2. El anticuerpo o fragmento de unión del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión del mismo comprende:
- 15 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
- 15 una región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste de:
- 20 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;
- 25 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
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 6. Un kit de ensayo que comprende el anticuerpo o fragmento de unión del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 45 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.
- 45 8. Un método para detectar risperidona en una muestra, el método comprendiendo:
- 50 (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
- 50 (ii) detectar el complejo marcado para detectar la risperidona en la muestra.
- 55 9. Un método de inmunoensayo competitivo para detectar risperidona en una muestra, el método comprendiendo:
- 55 (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 compite con la risperidona o el compañero de unión competitivo de la misma para unirse al anticuerpo o fragmento de unión del mismo; y
- 60 (ii) detectar el marcador para detectar la risperidona de muestra.
- 65 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.

5 12. El método de la reivindicación 11, en el que el uno o más analitos son fármacos antipsicóticos distintos de la risperidona.

10 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:

- 15 (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;
20 (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;
25 (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

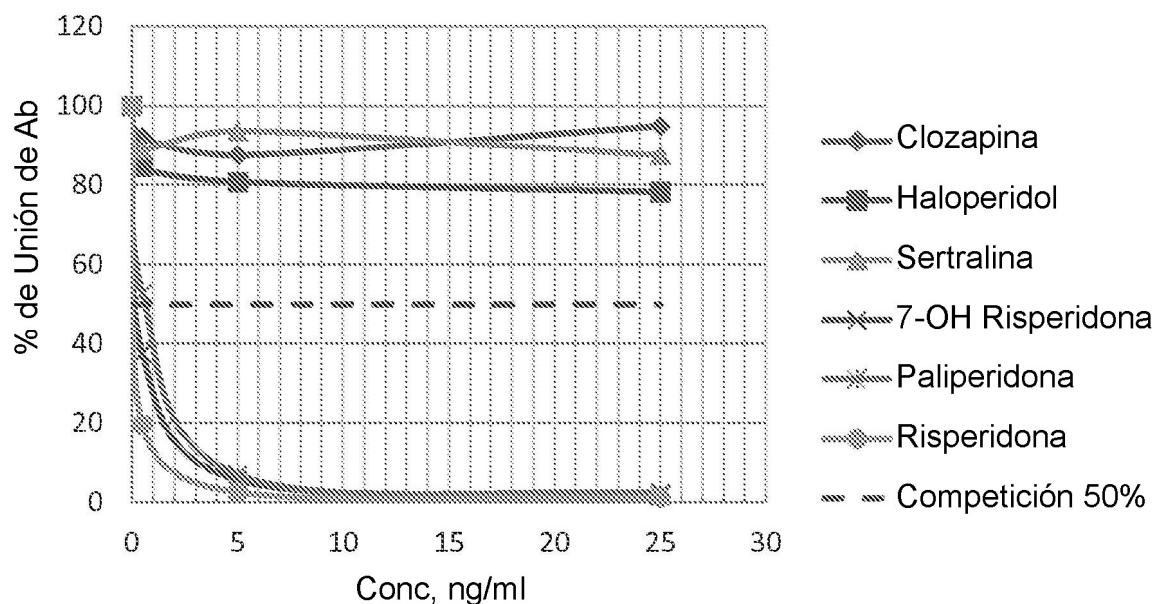


Fig. 2

Ratón CTI 2.2 sub-clon 5_9 Competición

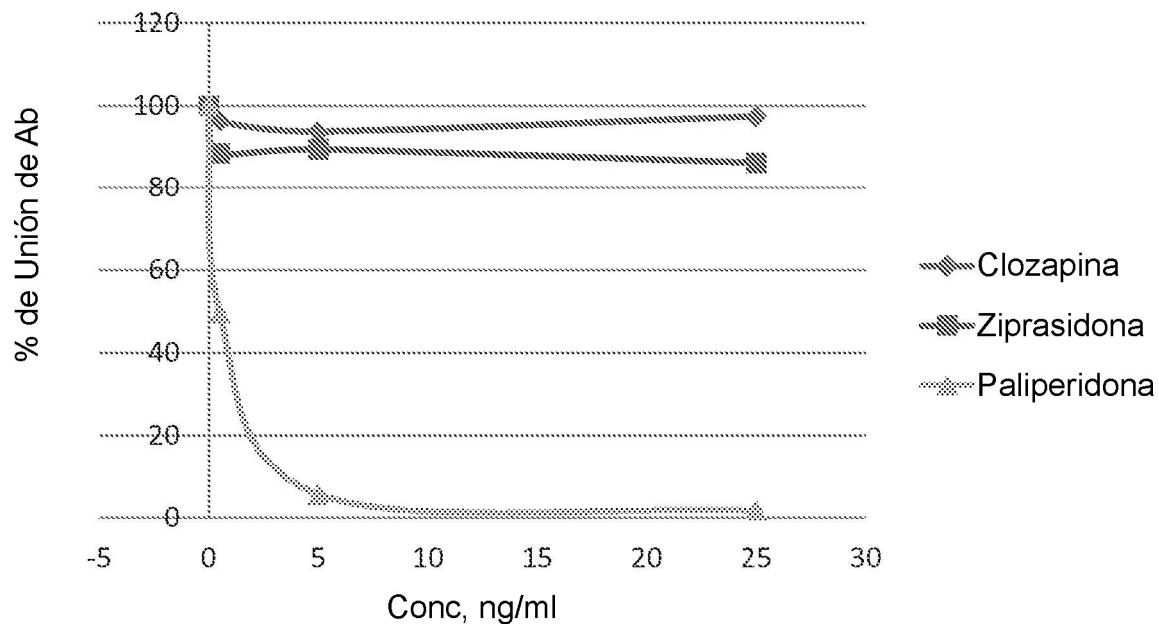


Fig. 3

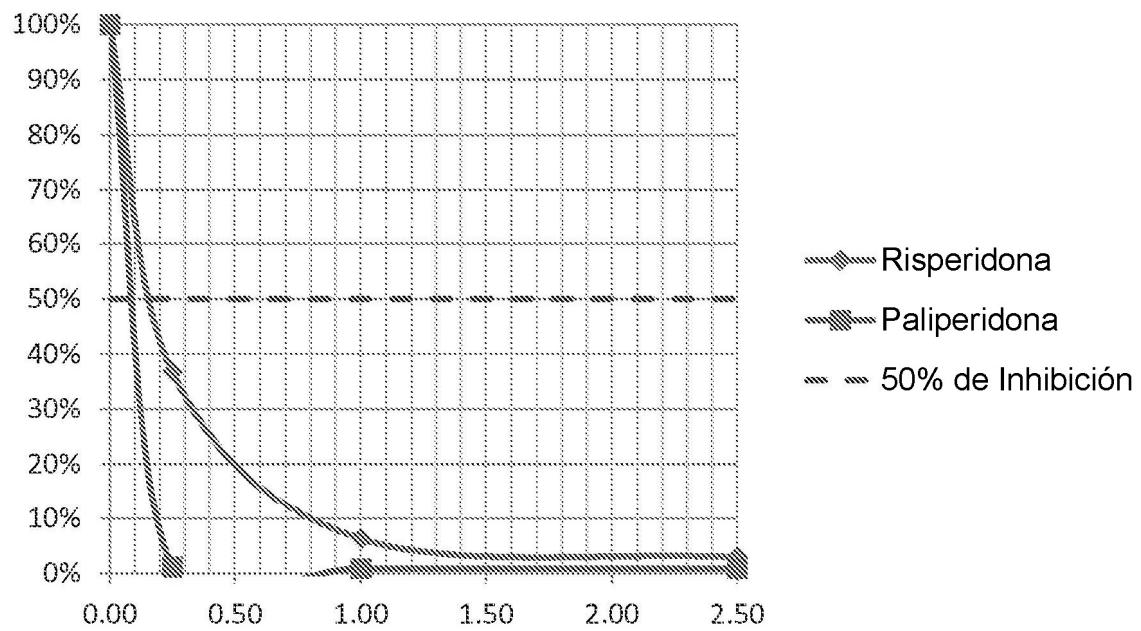


Fig. 4

Formatos Competitivos: Ab Abajo

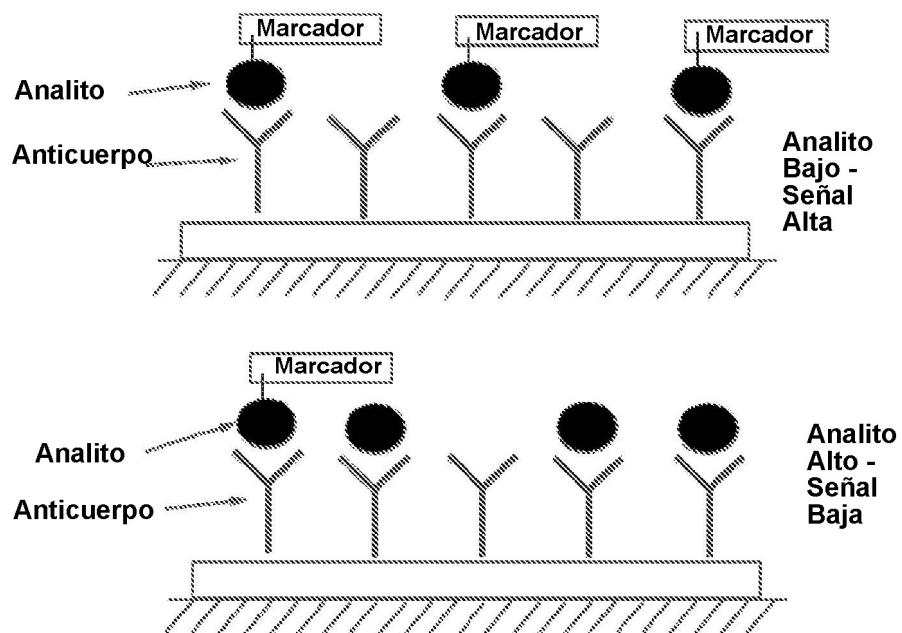


Fig. 5

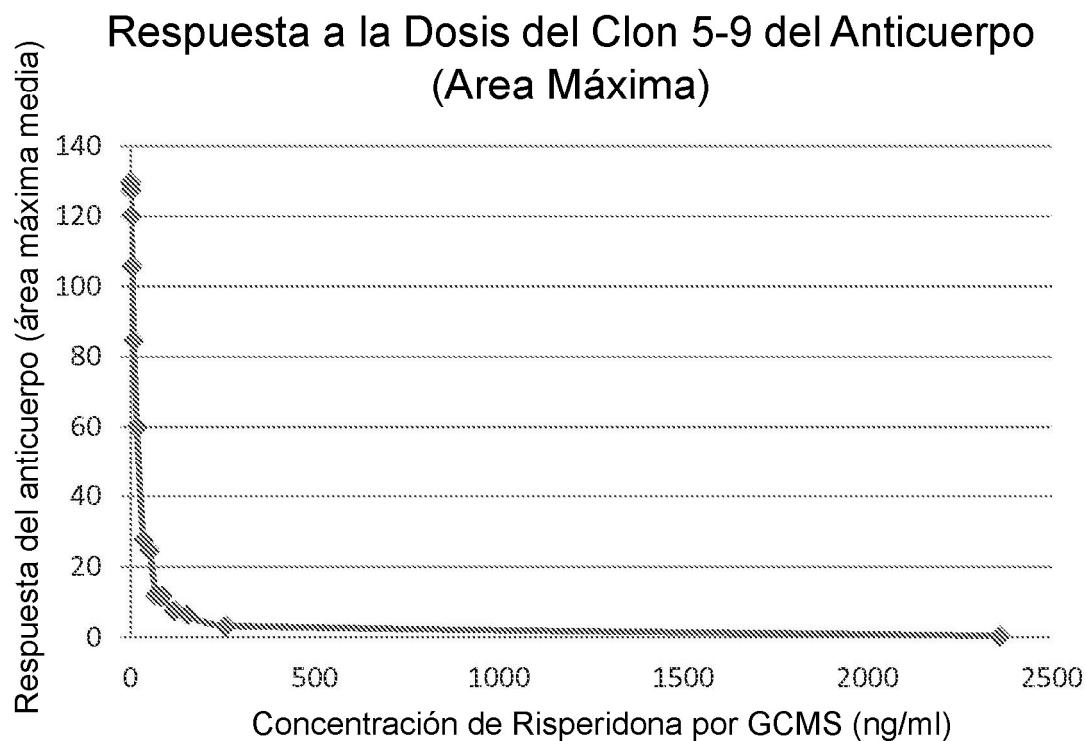


Fig. 6

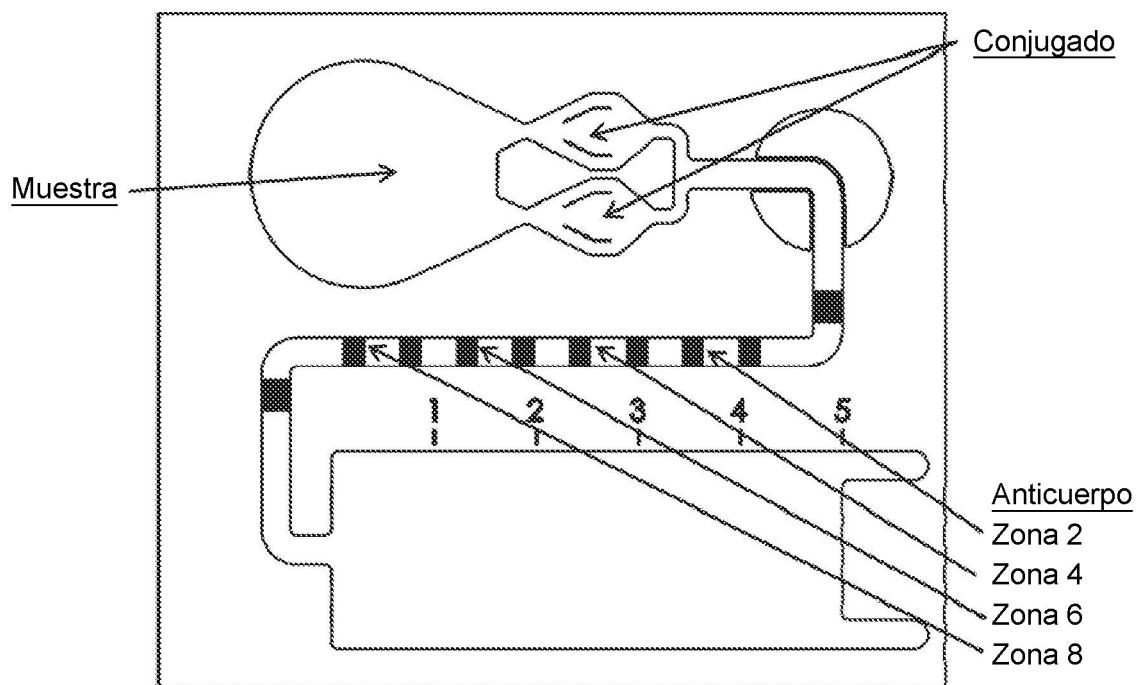


Fig. 7

**Area Media MÁxima de ARIP frente a Conc.
Clon 5C7**

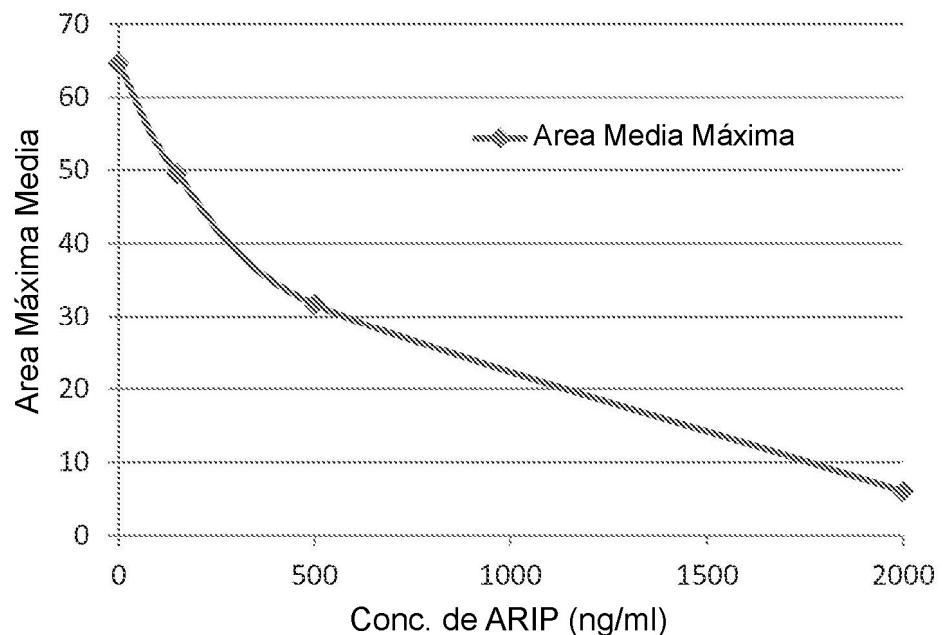


Fig. 8

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

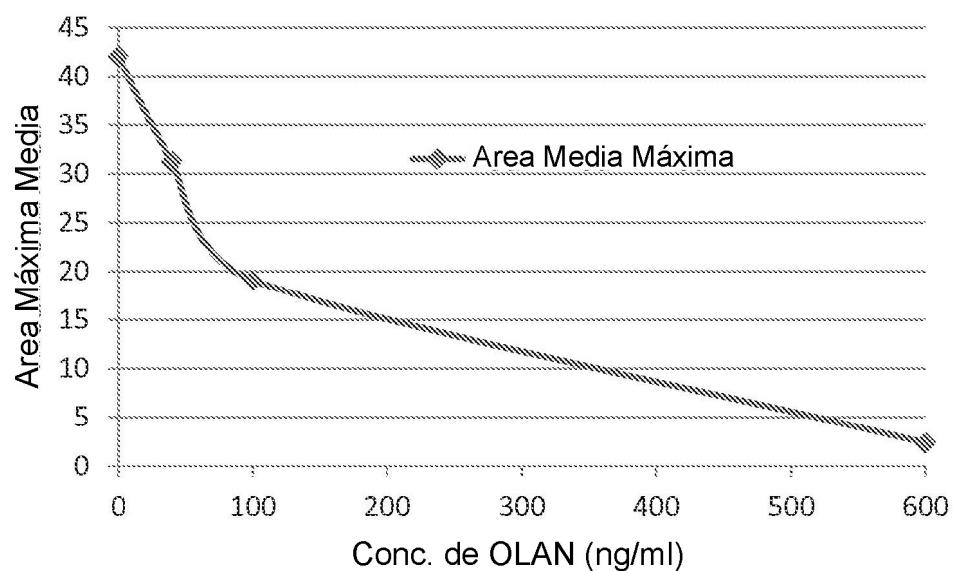


Fig. 9

**Area Media MÁxima de QUET frente a
Conc. Clon 11**

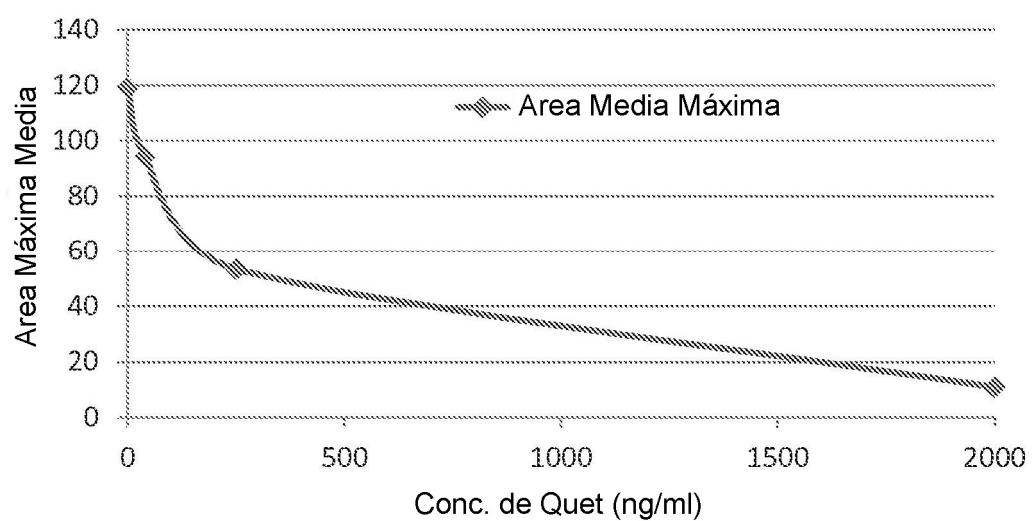


Fig. 10

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

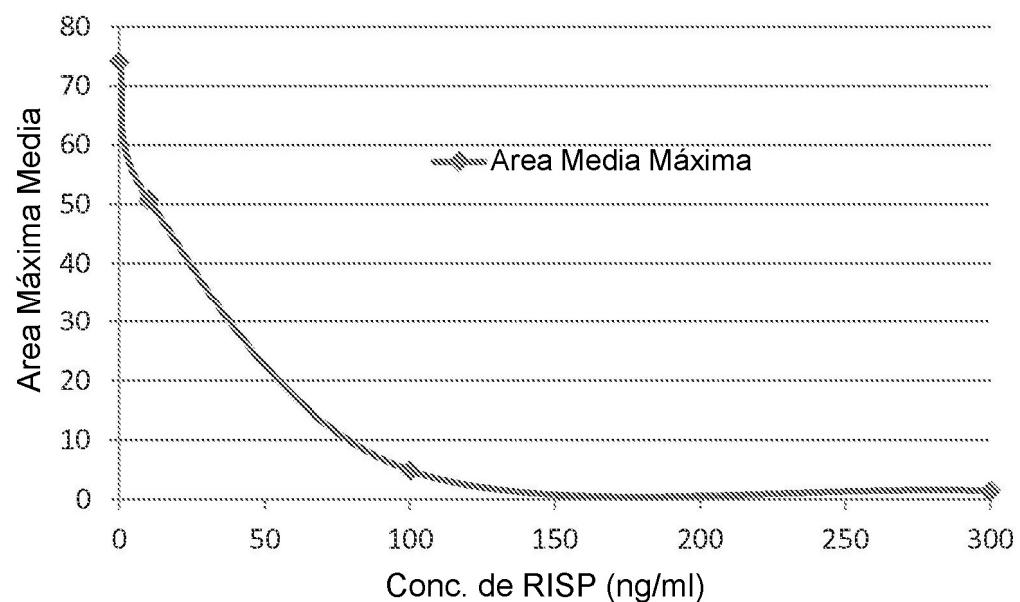


Fig. 11

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

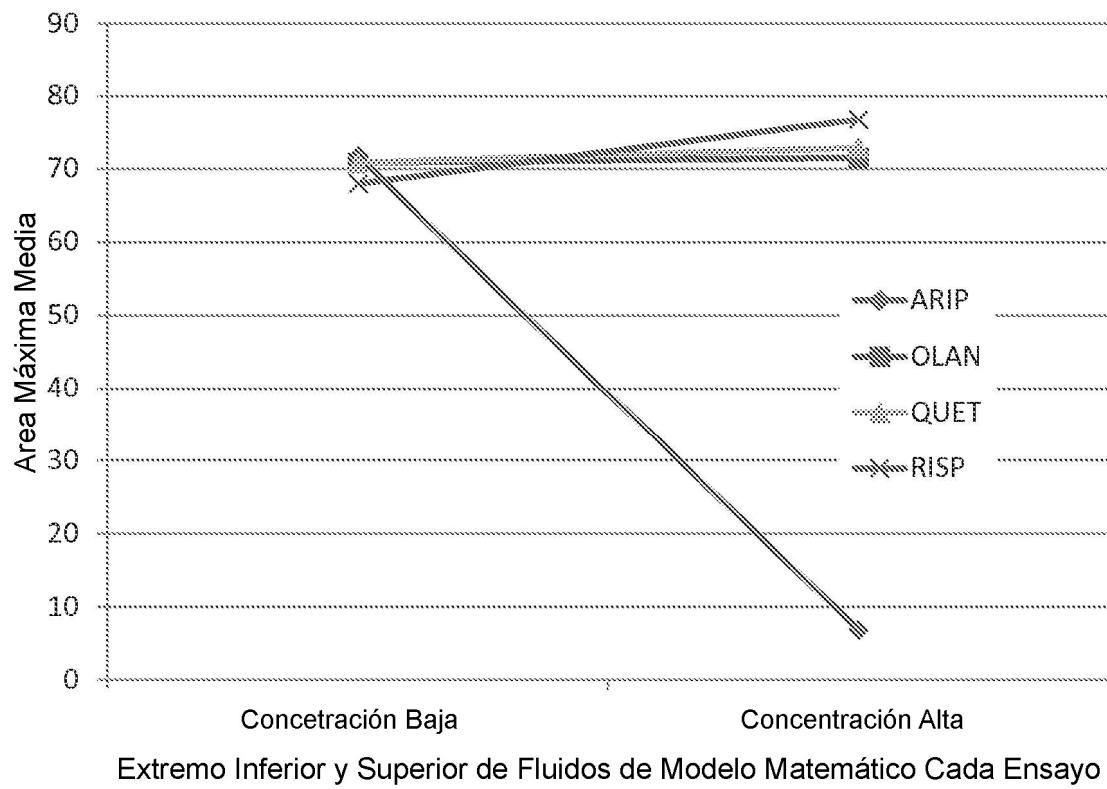


Fig. 12

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

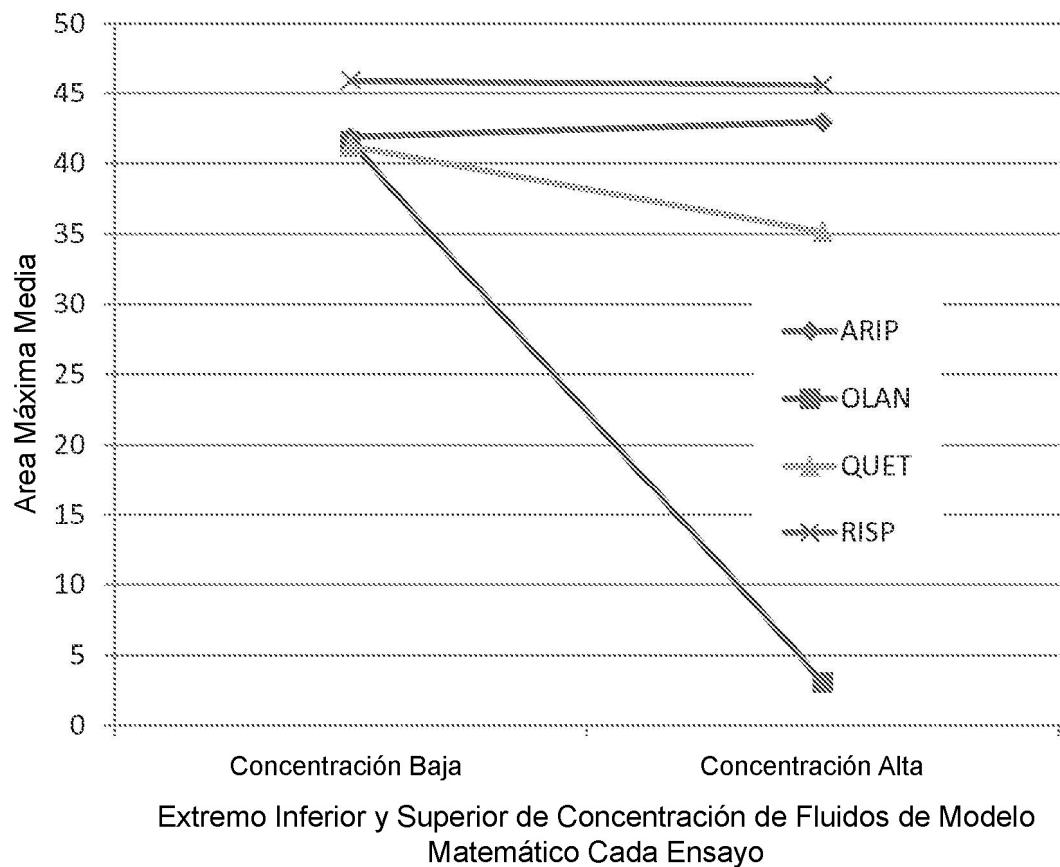


Fig. 13

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

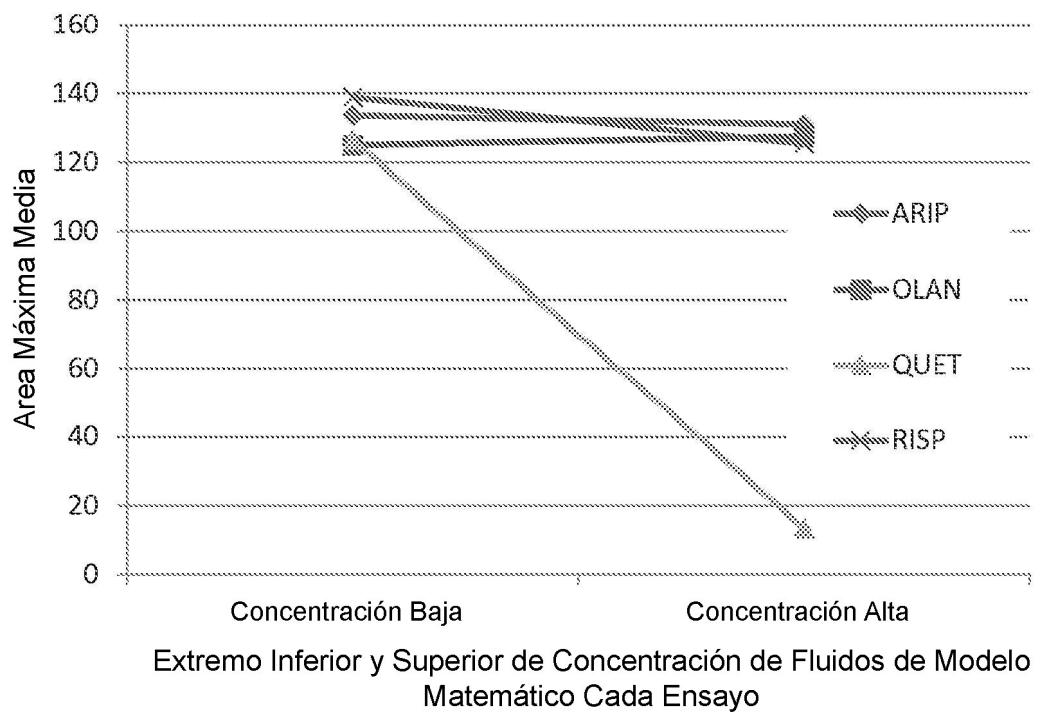


Fig. 14

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

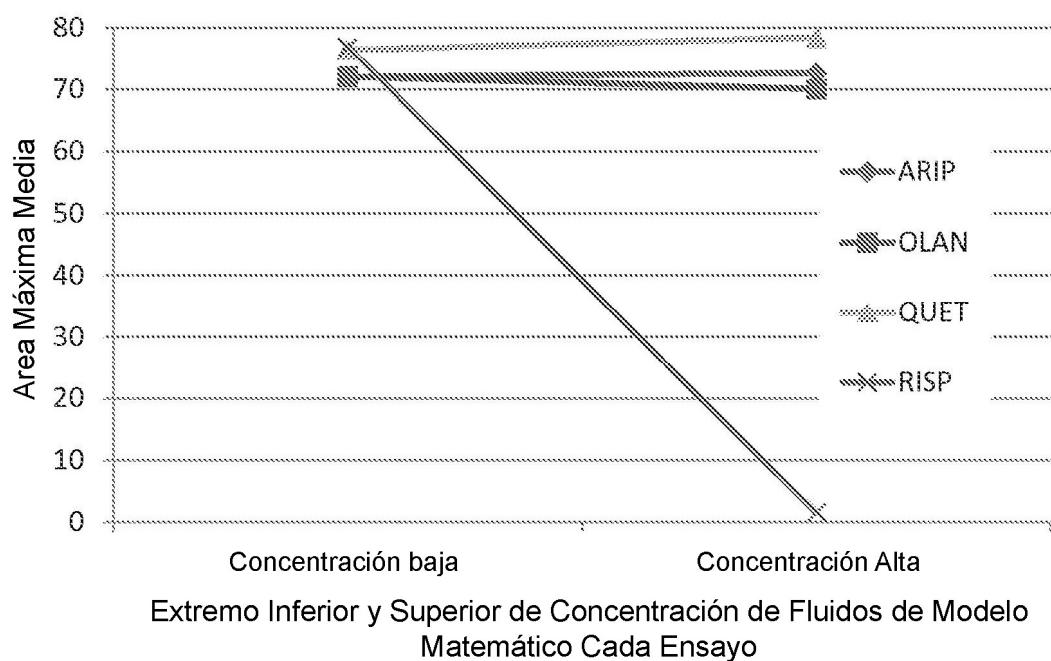


Fig. 15

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

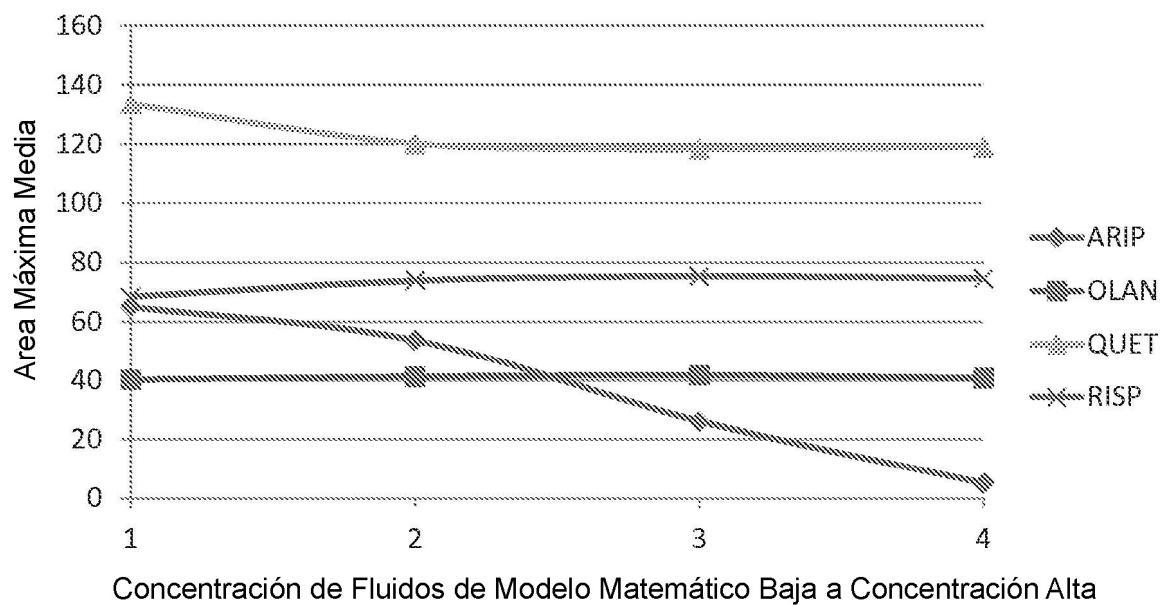


Fig. 16

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

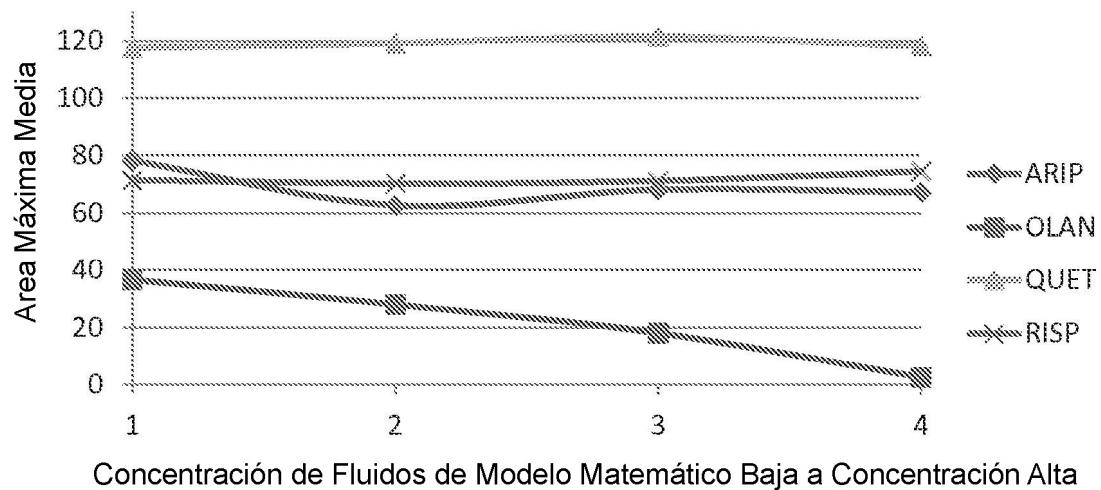


Fig. 17

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

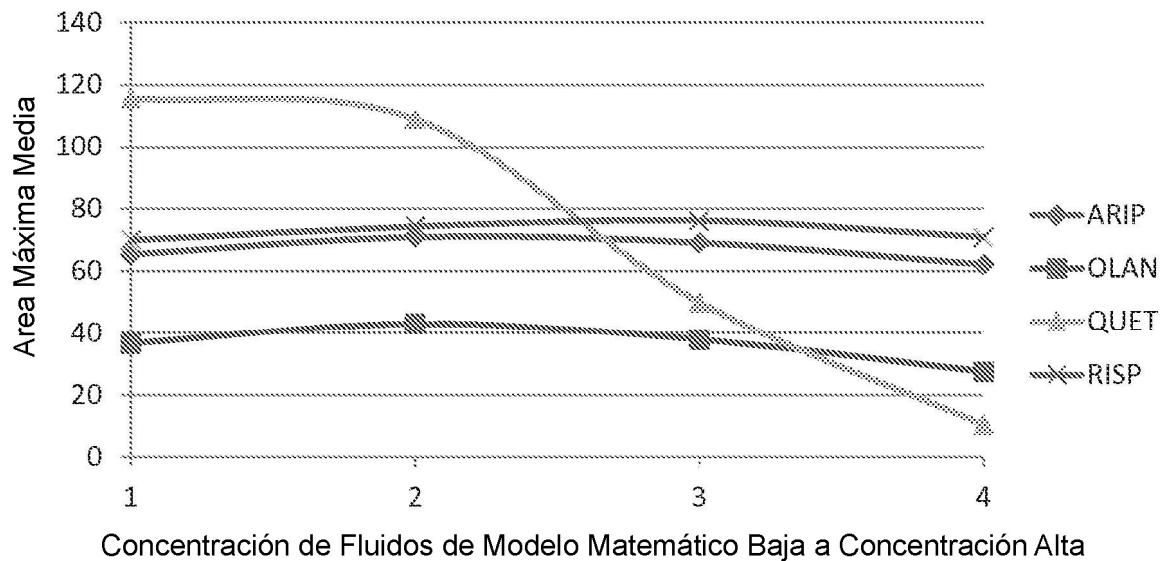


Fig. 18

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

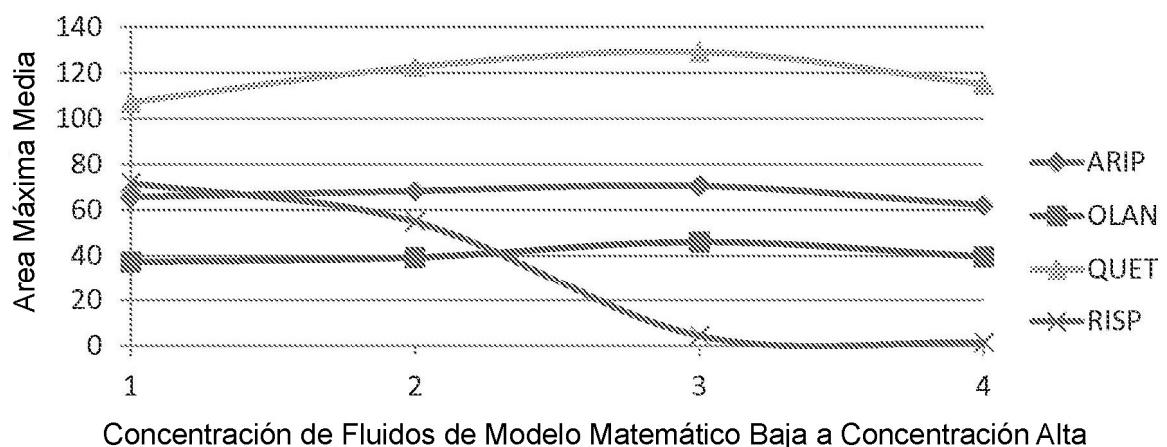


Fig. 19

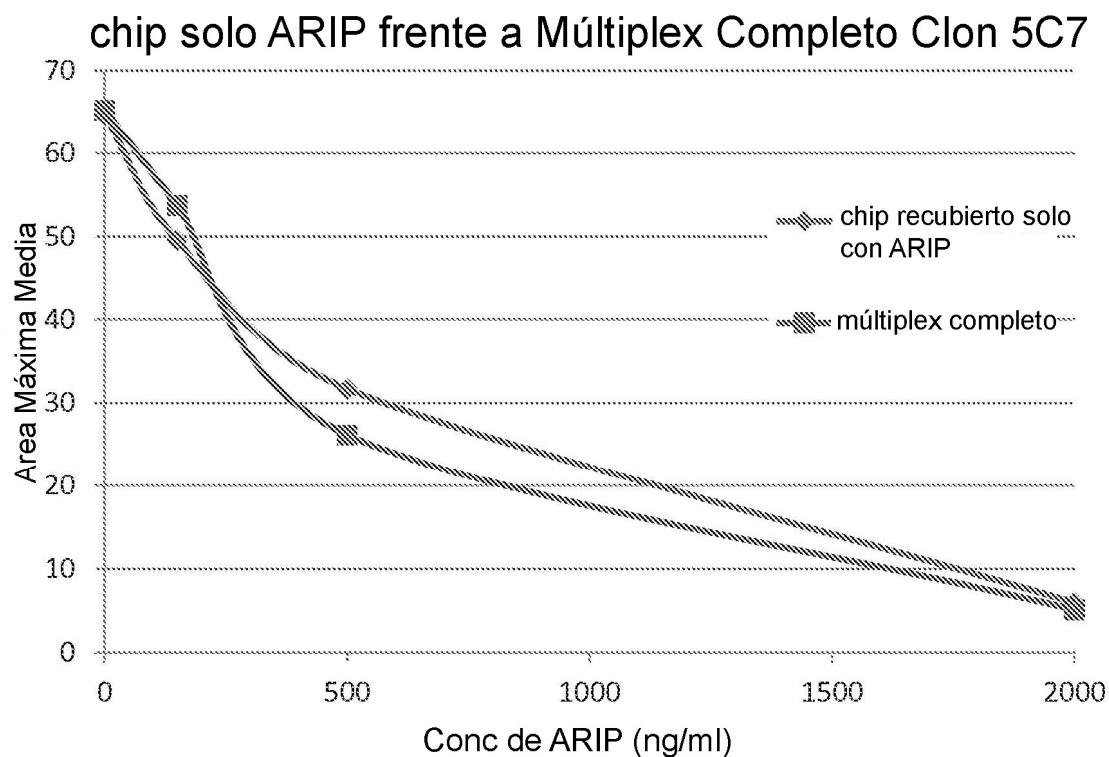


Fig. 20

chip solo OLAN frente a Múltiplex Completo 4G9-1

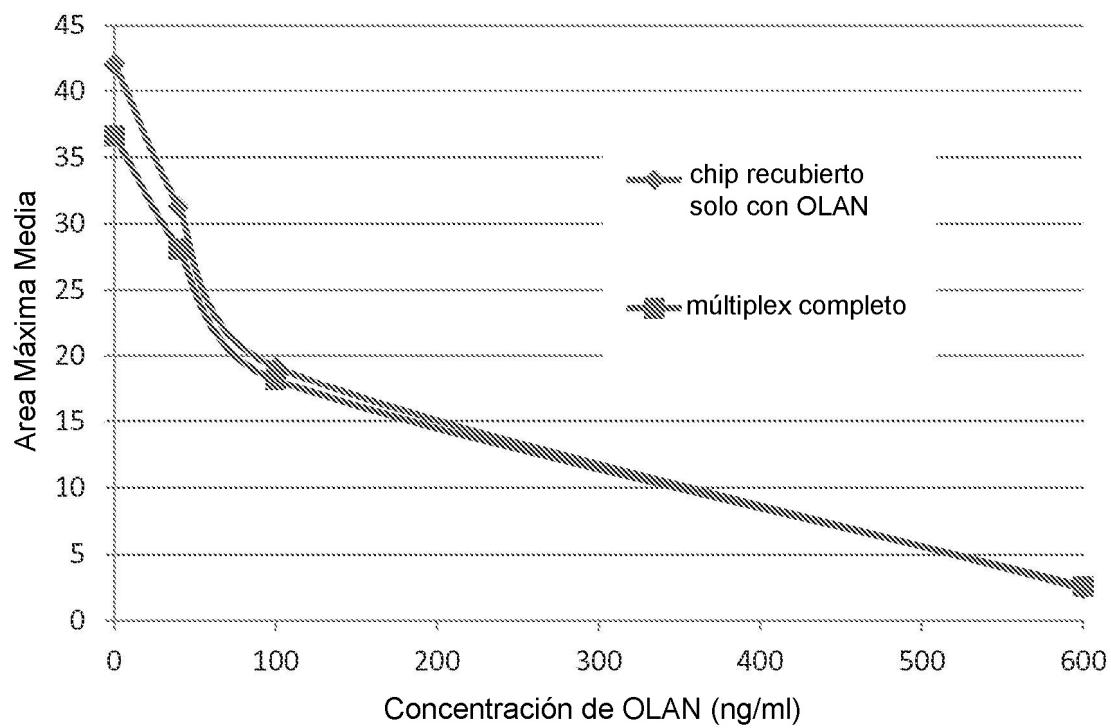


Fig. 21

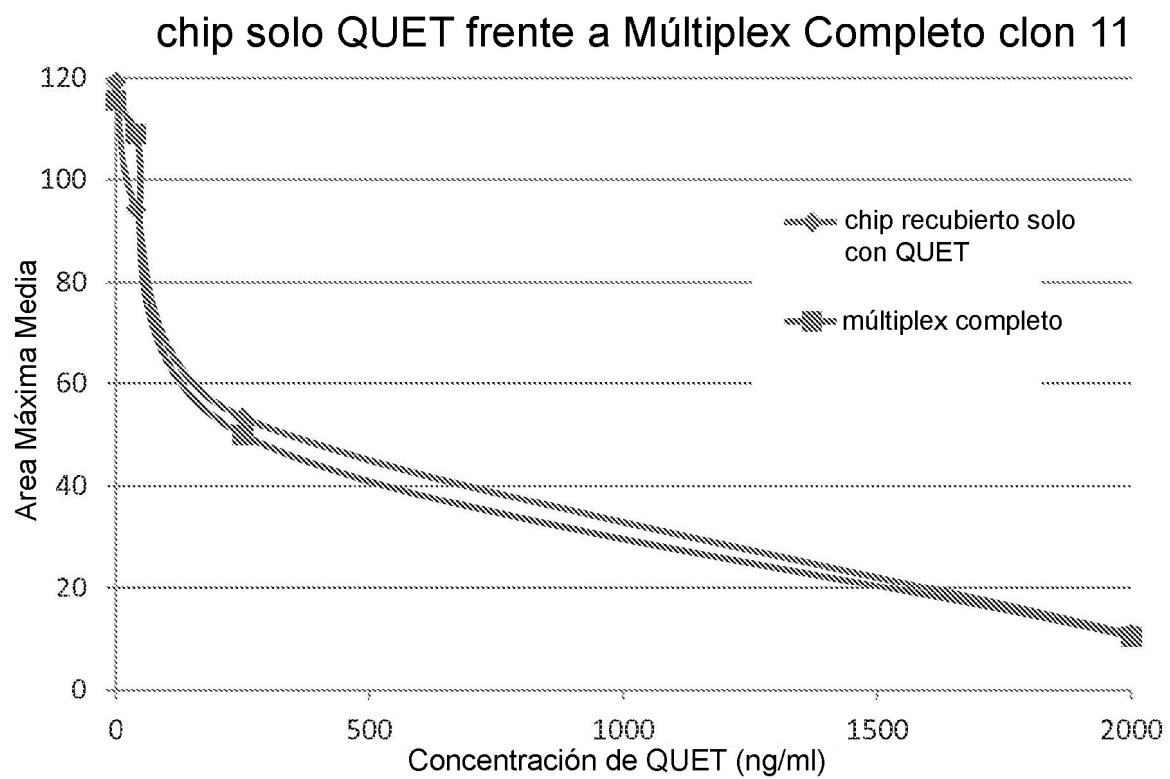


Fig. 22

chip solo RISP frente a Múltiplex Completo Clon 5-9

