

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 413**

51 Int. Cl.:

C07K 16/44 (2006.01)

G01N 33/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2013** **PCT/US2013/055834**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014** **WO14031668**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2013** **E 13831507 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017** **EP 2888592**

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

30 Prioridad:

21.08.2012 US 201261691659 P

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

13.02.2018

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 654 413 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 a quetiapina y uso de los mismos**Campo de la invención**

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

Existe una necesidad de disponer de otros métodos que determinan los niveles de fármacos antipsicóticos, en particular, métodos que pueden llevarse a cabo en una clínica médica (donde el tratamiento para un paciente individual puede ajustarse según corresponda y de forma mucho más adecuada) y en otros entornos médicos que carecen de equipamiento para una LC o una GC/MS o requieren unos resultados de pruebas rápidos.

Resumen de la invención

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

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

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

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

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

Breve descripción de las ilustraciones

Las Figuras 1 y 2 (FIGs. 1 y 2) muestran los resultados de una ELISA competitiva generados con diversos híbridos;

La Figura 3 muestra el formato de inmunoensayo competitivo utilizado en un dispositivo de ensayo de flujo lateral;

La Figura 4 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, generada con los subclones de quetiapina 89-3, 89-13 y 89-15;

La Figura 5 muestra el diseño de un chip de un dispositivo de ensayo de flujo lateral de acuerdo con la presente invención;

La Figura 6 muestra una curva típica de respuesta a una dosis en relación con un control positivo de aripiprazol generada con un anticuerpo 5C7 y un acompañante de unión competitiva de aripiprazol marcado;

La Figura 7 muestra una curva típica de respuesta a una dosis en relación con un control positivo de olanzapina generada con un anticuerpo 4G9-1 y un acompañante de unión competitiva de olanzapina marcado;

La Figura 8 muestra una curva típica de respuesta a una dosis en relación con un control positivo de quetiapina generada con un anticuerpo 11 y un acompañante de unión competitiva de quetiapina marcado;

La Figura 9 muestra una curva típica de respuesta a una dosis en relación con un control positivo de risperidona generada con un anticuerpo 5-9 y un acompañante de unión competitiva de risperidona marcado;

La Figura 10 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene aripiprazol, generada con un anticuerpo 5C7 de aripiprazol en presencia de un acompañante de unión competitiva de aripiprazol marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de olanzapina, quetiapina o risperidona en presencia de un acompañante de unión competitiva marcado

para cada una de ellas;

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

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

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

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

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

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

[0027] La Figura 17 muestra una curva típica de respuesta a una dosis, en relación con una muestra que contiene risperidona, generada con un anticuerpo 5-9 de risperidona en presencia de un acompañante de unión competitiva de risperidona marcado, de manera que no hay una curva de respuesta a una dosis en el caso de aripiprazol, olanzapina o quetiapina en presencia de un anticuerpo y un acompañante de unión competitiva marcado para cada una de ellos;

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

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

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

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

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los siguientes términos se usan para describir las relaciones de secuencias entre dos o más secuencias de polinucleótidos o aminoácidos: 'secuencia de referencia', 'ventana de comparación', 'identidad de secuencia', 'porcentaje de identidad de secuencia', 'identidad significativa (o sustancial)', 'similitud' y 'homólogo/a'. Una 'secuencia de referencia' es una secuencia definida que se utiliza como base para una comparación de secuencias; una secuencia de referencia puede ser un subconjunto o una secuencia más grande, por ejemplo, un segmento de un ADNc de longitud completa o una secuencia genética dada en una lista de secuencias, o puede comprender un ADNc completo o una secuencia genética completa; una secuencia de referencia puede comprender un segmento de una secuencia de aminoácidos completa que codifica una proteína de acuerdo con una lista de secuencias o

puede comprender una secuencia de aminoácidos completa que codifica una proteína. Normalmente, una secuencia de referencia tiene una longitud de al menos 18 nucleótidos o 6 aminoácidos, con frecuencia tiene una longitud de al menos 24 nucleótidos u 8 aminoácidos, y a menudo tiene una longitud de al menos 48 nucleótidos o 16 aminoácidos. Puesto que dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos pueden (1) comprender, cada una, una secuencia (es decir, una parte o porción de la secuencia completa de nucleótidos o aminoácidos) que es similar en las dos moléculas, y (2) además pueden comprender una secuencia que es divergente en las dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos, normalmente las comparaciones de secuencia entre dos (o más) moléculas se realizan comparando secuencias de ambas moléculas a lo largo de una 'ventana de comparación' para identificar y comparar las zonas o regiones locales con similitud de secuencia. Tal y como se utiliza en el presente documento, una 'ventana de comparación' hace referencia a un segmento conceptual de al menos 18 posiciones de nucleótidos contiguos o de 6 aminoácidos, de manera que la secuencia de polinucleótidos o la secuencia de aminoácidos puede compararse con una secuencia de referencia de al menos 18 nucleótidos contiguos o de 6 aminoácidos, y de manera que la parte o porción de la secuencia de polinucleótidos o la secuencia de aminoácidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones, eliminaciones (o supresiones), sustituciones y similares (por ejemplo, huecos) de un 20% o menos en comparación con la secuencia de referencia (que no contiene adiciones o eliminaciones) para obtener un alineamiento óptimo de las dos secuencias. Para alinear una ventana de comparación, el alineamiento óptimo de las secuencias puede realizarse mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, Adv. Appl. Math, 2:482 (1981), mediante el algoritmo de alineamiento homólogo de Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol., 48:443 (1970), mediante la búsqueda del método de similitud de Pearson y Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci., EE UU, 85:2444 (1988), mediante la implementación computerizada de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el lanzamiento 7.0 del pack de software de Wisconsin Genetics; Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wisconsin, EE UU; o en los packs de software Geneworks o MacVector), o mediante la inspección, de manera que se seleccionará el mejor alineamiento (es decir, aquel que tenga el mayor porcentaje de identidad a lo largo de la ventana de comparación) generado mediante los diversos métodos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

compuesto marcado; y (ii) detectar el compuesto marcado a fin de detectar la quetiapina en la muestra. En la sección 'Inmunoensayos' que hay más adelante se ofrecen detalles adicionales sobre el método para detectar quetiapina de acuerdo con la presente invención.

Además, se proporciona un método de inmunoensayo competitivo para detectar quetiapina en una muestra. El método comprende: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención, y con quetiapina o con un acompañante de unión competitiva de quetiapina, de manera que el anticuerpo o la quetiapina -o el acompañante de unión competitiva de esta- queda marcado con un marcador detectable, y de manera que la quetiapina de la muestra compite con la quetiapina -o con un acompañante de unión competitiva de quetiapina- para unirse con el anticuerpo; y (ii) detectar el marcador a fin de detectar la quetiapina de la muestra. En la sección 'Inmunoensayos' que hay más adelante se ofrecen detalles adicionales sobre el método para detectar quetiapina de acuerdo con la presente invención.

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

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

ANTICUERPOS

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

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

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

Los fragmentos de anticuerpos contienen una parte o porción de un anticuerpo intacto, preferiblemente la región variable, o región de unión con un antígeno, del anticuerpo intacto. Los fragmentos de unión incluyen los siguientes: Fab, Fab', $F(ab')_2$, y fragmentos de Fv; diacuerpos; minicuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpos monocatenarios (por ejemplo, scFV); y anticuerpos multispecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

Se entiende que cada sitio de unión de un anticuerpo que no sea 'biespecífico' o 'bifuncional' es idéntico.

Tal y como se utiliza en el presente texto, el término 'epítipo' incluye cualquier determinante proteico que sea capaz de una unión específica con una inmunoglobulina o un receptor de células T. Normalmente, los determinantes epitópicos se componen de agrupamientos superficiales de moléculas químicamente activos como aminoácidos o cadenas laterales de azúcares y, normalmente, tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Se dice que dos anticuerpos "se unen con el mismo epítipo" ("compiten") si se demuestra que un anticuerpo compite con un segundo anticuerpo en un ensayo de unión competitiva, algo que se realiza mediante cualquiera de los métodos que son bien conocidos para las personas versadas en la materia (como el método BIAcore™ previamente mencionado). Con respecto a un hapteno (como la quetiapina u otro fármaco antipsicótico), se puede generar un anticuerpo contra la molécula de hapteno no antigénica conjugando el hapteno con un portador inmunogénico (o portador inmunógeno). Así, se crea un anticuerpo que reconoce un 'epítipo' definido por el hapteno.

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

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

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

Los anticuerpos de la presente invención se describen mediante las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de sus dominios variables. Cada uno de ellos se creó inoculando en un huésped un conjugado que contenía un fármaco antipsicótico conjugado con un portador inmunógeno. Al haber proporcionado ahora sus secuencias de nucleótidos y aminoácidos, los anticuerpos pueden producirse mediante métodos recombinantes como los que se describen en la Patente de EE. UU. N° 4,166,452.

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

DISPOSITIVOS Y KITS DE ENSAYO

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

también puede comprender uno o más calibradores que contienen una cantidad conocida de un fármaco antipsicótico u otro producto estándar relacionado.

El término 'kit de ensayo' hace referencia a un conjunto de materiales y reactivos que se utilizan para llevar a cabo el ensayo. Los reactivos pueden proporcionarse en una disposición empaquetada y en el mismo envase o en envases separados, dependiendo de su estabilidad y su reactividad cruzada, y en forma líquida o liofilizada. Las cantidades y proporciones de los reactivos del kit pueden seleccionarse de tal manera que proporcionen unos resultados óptimos para una aplicación en particular. Un kit de ensayo que incorpore las características de la presente invención contiene anticuerpos que se unen a la quetiapina. Además, el kit puede contener acompañantes de unión competitiva de quetiapina y materiales de control y calibración.

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

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

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

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

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

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

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

reacción. El material de conjugado se disuelve a medida que la muestra fluye a través de la zona de conjugado formando un penacho conjugado de material de conjugado marcado disuelto y material de la muestra que fluye hacia abajo hacia la zona de reacción. A medida que el penacho de conjugado fluye hacia la zona de reacción, el material conjugado será capturado por los elementos de captura, por ejemplo, mediante un compuesto de material conjugado y analitos (como en un ensayo 'sandwich') o directamente (como en un ensayo 'competitivo'). El material de conjugado disuelto que queda suelto se verá arrastrado más allá de la zona de reacción hasta llegar a la -al menos una- zona de absorción. Estos dispositivos pueden incluir protuberancias o micropilares en la vía de flujo.

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

15 INMUNOENSAYOS

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

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

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

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

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

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

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

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

(1989).

Existen solicitudes en tramitación tituladas 'Haptenos de Aripiprazol' (Expediente nº PRD2365USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,450, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Haptenos de Olanzapina' (Expediente nº PRD326USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,454, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Haptenos de Paliperidona' (Expediente nº PRD3267USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,459, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Haptenos de Quetiapina' (Expediente nº PRD3268USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,462, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Haptenos de Risperidona y Paliperidona' (Expediente nº PRD3269USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,469, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Aripiprazol y su Uso' (Expediente nº CDS5128USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,544, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Olanzapina y su Uso' (Expediente nº CDS5132USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,572, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Paliperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5126USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,634, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Quetiapina y su Uso' (Expediente nº CDS5134USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,598, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Haptenos de Risperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5130USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,615, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Aripiprazol y su Uso' (Expediente nº CDS5129USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,522, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Olanzapina y su Uso' (Expediente nº CDS5133USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,645, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Paliperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5127USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,692, presentada el 21 de agosto de 2012); 'Anticuerpos para Risperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5131USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/691,675, presentada el 21 de agosto de 2012); y 'Anticuerpos para Risperidona y su Uso' (Expediente nº CDS5145USPSP, Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. nº 61/790,880, presentada el 15 de marzo de 2013).

EJEMPLO 1

Anticuerpos para el Aripiprazol

Anticuerpo 17.3 clon 3D7

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

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

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (primero)

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

complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 17.3 clon 5C7 (primero), los nucleótidos 133-162 de SEQ ID NO:46 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de SEQ ID NO:46 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de SEQ ID NO:46 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

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

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (segundo)

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

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

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (tercero)

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

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

(CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de SEQ ID NO:56 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

EJEMPLO 2

5

Anticuerpos para la Olanzapina

Anticuerpo 11.1 clon 35

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

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

Anticuerpo 11.1 clon 61

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

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

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (primero)

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

de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H del mAb 15.5 clon 3F11 (primero), los nucleótidos 130-162 de SEQ ID NO:30 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-252 de SEQ ID NO:30 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 355-381 de SEQ ID NO:30 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

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

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (segundo)

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

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

Anticuerpo 15.5 subclón 4G9-1

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

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

aminoácidos 120-127 de SEQ ID NO:40 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

EJEMPLO 3

5

Anticuerpos para la Quetiapina

Anticuerpo 13.2 subclón 89-3 (primero)

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

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

Anticuerpo 13.2 subclón 89-3 (segundo)

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

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

Anticuerpo 13.2 subclón 89-5

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

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

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

EJEMPLO 4

Anticuerpos para Risperidona/Paliperidona

Anticuerpo 5-9

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

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

Anticuerpo 5-5

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

También se determinaron las correspondientes secuencias de aminoácidos previstas de las regiones variables de las cadenas de mAb 5-5, y se denominan SEQ ID NO:7 (cadena ligera) y SEQ ID NO:8 (cadena pesada). Dentro de

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

EJEMPLO 5

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

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

Tabla 1

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

Tabla 2

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

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

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

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

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

Para confirmar que los conjugados de los acompañantes de unión competitiva marcados no se unen a los anticuerpos depositados en las zonas de reacción, se realizaron controles negativos usando muestras que no contenían fármacos. En referencia a la Tabla 3, una muestra que no contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada, pero no aripiprazol marcado), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2. La

Tabla 3 de más abajo muestra los resultados, que confirman que no hay ninguna respuesta a la dosis y que los conjugados de olanzapina, quetiapina y risperidona que se mueven por acción capilar a través de la zona de reacción no se unen al anticuerpo de aripiprazol.

5 Tabla 3

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

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

15 Tabla 4

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

En referencia a la Tabla 5, una muestra que no contiene quetiapina se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión, contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada y risperidona marcada, pero no quetiapina marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De

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

5

Tabla 5

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

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

15

Tabla 6

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

20

Para confirmar que los conjugados de los acompañantes de unión competitiva marcados solo se unen a sus

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

Tabla 7

Aripiprazol-Clon 5C7-Modelo Matemático 1 (Conc. de 0 ng/mL)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de	Zona de	Área Media	Altura Media	Fondo
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,	ARIP	2	60,34	97,53	5,44
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,		4	2,86	3,91	11,66
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,		6	1,12	1,23	11,03
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,		8	3,14	4,19	12,94
Solo hay unión en la zona de reacción del Aripiprazol						

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

Tabla 8

OLAN-Clon 4G9-1-Modelo Matemático 1 (Conc. de 0 ng/mL)						
Ensayo-MM	Conj.	Zona de Reacción	Zona de Estudio	Área Media Máxima	Altura Media Máxima	Fondo Promedio
OLAN-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP		2	0,02	0,08	4,86
OLAN-MM1	ARIP,OLAN, QUET,RISP	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 hay unión en la zona de reacción de olanzapina						

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

Tabla 9

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

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

Tabla 10

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

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

- 20 Las Figuras 10-13 muestran las curvas típicas de respuesta a una dosis en las zonas de reacción de anticuerpos específicos, y son la prueba de la respuesta a la dosis, dependiendo de una concentración baja/alta, de cada ensayo específico en presencia de otros conjugados. En la Figura 10, una muestra que contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestras y se mueve debido a la acción capilar a través de la zona de conjugado (que, en esta ocasión,

contiene aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada), hasta llegar a la zona de reacción. De nuevo, la zona de reacción contiene anticuerpos de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2. Tal y como se muestra en la Figura 10, se generó una curva típica de respuesta a una dosis solamente en el caso del aripiprazol, y no para la olanzapina, la quetiapina o la risperidona.

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

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

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

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

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

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

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Janssen Pharmaceutica NV
 <120> Anticuerpos a quetiapina y uso de los mismos
 <130> CDS5135WOPCT
 <150> US 61/691,659
 <151> 2012-08-21
 <160> 56
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 399
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

ES 2 654 413 T3

<223> Secuencia de anticuerpo
<400> 1

5	atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct ggatatctgg tacctatggg	60
	gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgg caacaggaga taaggctact	120
	atgagctgca agtccagtca gagtctgttc aacagtagaa accaaaagag ctacttggcc	180
10	tggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg	240
	gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc	300
15	atcagcagtg tgcaggctga agacctggca atttattact gtcagaatga ttatagttat	360
	ccattcacgt tcggcacggg gacaaaattg gaaataaga	399

<210> 2
<211> 399
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Secuencia de anticuerpo
<400> 2

	atgggattca gcaggatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactcccag	60
30	gcttttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
	tgcaaggcct ctggctccac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct	180
	agacagggcc tggaatggat tggagctatt tatccaggaa atgggtgatac ttcctacaat	240
35	cagaagttca agggcagggc cactctgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
	cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcggtctatt tctgtgctaa ctggggcttt	360
40	gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca	399

<210> 3
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Secuencia de anticuerpo
<400> 3

50

55

60

65

ES 2 654 413 T3

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														
45	<210>	4														
	<211>	133														
50	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														
55	<220>															
	<223>	Secuencia de anticuerpo														
60	<400>	4														
65	Met	Gly	Phe	Ser	Arg	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Thr	Gly
	1				5					10					15	
70	Val	His	Ser	Gln	Ala	Phe	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg
				20					25					30		

ES 2 654 413 T3

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

ES 2 654 413 T3

atgggattca gcaggatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccaactcccag 60
 gcttttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 5 tgcaaggcct ctggctccac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct 180
 agacagggcc tggaatggat tggagctatt tatccaggaa atggtgatac ttcctacaat 240
 10 cagaagttca agggcagggc cacactgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcggtctatt tctgtgctaa ctggggcttt 360
 gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca 399
 15
 <210> 7
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 7
 25 Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
 1 5 10 15
 Gly Thr Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 30 20 25 30
 Val Ala Thr Gly Asp Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 35 40 45
 Leu Phe Asn Ser Arg Asn Gln Lys Ser Tyr 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 Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95
 50 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr
 100 105 110
 55 Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr
 115 120 125
 Lys Leu Glu Ile Arg
 60 130
 65

ES 2 654 413 T3

<210> 8
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 8

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

<210> 9
 <211> 381
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 9

55 atggagtcac agactcaggt ctttgtattc gtgttgctct ggttgtctgg tggagatgga 60
 gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc 120
 atcacctgca aggccagtca gaatgtggga atttatgttt cctggtatca acagaaacca 180
 60 gggaaatctc ctaaagcact aatttactgg tcttcaaacc ggttcactgg agtccctgat 240
 cgtttcacag gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcaccga tgtgcagtct 300

65

	gaagacttgg cagattatatt ctgtgagcaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg	360
	gggaccaagc tggaaataaa a	381
5	<210> 10 <211> 399 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220>	
10	<223> Secuencia de anticuerpo <400> 10	
	atggaaagac actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccaactcccag	60
15	gtccaactgc agcagtctgc ggctgaactg gcaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
	tgcaagactt ctggctacac cttcactagc gaccggatgc actgggtaat acagaggcct	180
20	ggacagggtc tggagtggat tggatacatt cttcctagaa atgtttatac taaatacaat	240
	aaaaagttca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccagtat agcctacatc	300
25	caactgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtaaa gtctgacggg	360
	ggctactggg gccaaaggcac cactctcaca gtctcctca	399
30	<210> 11 <211> 127 <212> PRT <213> Secuencia Artificial <220> <223> Secuencia de anticuerpo <400> 11	
35	Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Phe Val Leu Leu Trp Leu Ser 1 5 10 15	
40	Gly Gly Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser 20 25 30	
45	Thr Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn 35 40 45	
50	Val Gly Ile Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro 50 55 60	
55	Lys Ala Leu Ile Tyr Trp Ser Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp 65 70 75 80	
60	Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr 85 90 95	
	Asp Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser 100 105 110	
65	Ser Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 115 120 125	

ES 2 654 413 T3

<210> 12
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 12

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

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

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

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

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

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

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

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

50 Leu Thr Val Ser Ser
 130

55 <210> 13
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 13

60 atggagtcac agactcaggt ctttgatttc gtgttgctct ggttgctctg tggtgatgga 60
 gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc 120
 atcacctgca aggccagtca gaatgtggga atttatgtat cctggatatca acagaaacca 180
 60 gggaaatctc cttaaagcact aatttatttg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat 240
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagac ttcaactctca ccatcaccaa tgtgcagtct 300
 gaagacttgg cagaatattt ctgtgaacaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg 360
 65 gggaccaagc tagaaataaa a 381

ES 2 654 413 T3

<210> 14
 <211> 399
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 14

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

<210> 15
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 30 <400> 15

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

35 Gly Gly Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser
 20 25 30

40 Thr Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn
 35 40 45

45 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

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

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

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

65

ES 2 654 413 T3

<210> 16
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 16

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

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

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

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

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

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

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

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

50 Leu Thr Val Ser Ser
 130

55 <210> 17
 <211> 393
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 17

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

ES 2 654 413 T3

<210> 18
 <211> 420
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 18
 atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccactcccag 60
 10 gttcagctgc accagtcttg agctgagctg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggcta ccggctacac atttagtagg tactggatag agtggataaa acagaggcct 180
 15 ggccatggcc ttgagtggat tggagagttt ctacctggaa gtggaaattc taactacaat 240
 gctaaattca agggcaaggc caccttcact gcagcaacat cctccaacac agcctacatg 300
 caactcagca gtgtgacatc tgaagactct gccgtctatt tctgtgcaac ctggtacgat 360
 20 gttaactacc gctatcttat ggactattgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
 <210> 19
 <211> 131
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 19
 30 Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
 1 5 10 15
 Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
 20 25 30
 35 Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Trp Ser Ser Gln Ser Leu
 35 40 45
 40 Val Asp Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
 50 55 60
 45 Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 65 70 75 80
 50 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95
 55 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ser Gln Thr Thr Tyr Val Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
 115 120 125
 60 Glu Met Lys
 130
 65 <210> 20
 <211> 140

ES 2 654 413 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 20

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

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

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

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

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

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

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

35 Tyr Phe Cys Ala Thr Trp Tyr Asp Val Asn Tyr Arg Tyr Leu Met Asp
115 120 125

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

<210> 21

<211> 393

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 21

50 atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttcttgcttc cagcagtgat 60
attgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120
55 tcttgcaggt ctagtcagag ccttgtacgc agtaatggga acacctatctt acattggtac 180
ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa cggattttct 240
60 ggggtccccg acaggttcag tggcagtgga tcaggacag atttcacact caagatcagc 300
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgctctc aaagtacaca tgttccgtat 360
65 acgttcggat cggggaccaa gctggaaata aaa 393

ES 2 654 413 T3

<210> 22
 <211> 420
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 22
 atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ccgcaggtgt ccactcccag 60
 10 gttcagctgc agcagtctgg agctgtactg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggcta ctggctacac attcattagg tactggatag agtgggtaaa gaagaggcct 180
 15 ggacatggcc ttgactggat tggagaaatt ttacctggaa gtggaagtcc taactacaat 240
 gagaacttca aggtcaaggc cactttcact gtagatactt cctccaacac agcctacatg 300
 caactcaaca gcctgacatc tcaggactct gccgtctatt actgtgcaat ttggtacgat 360
 20 ggtaattacc gctctcttat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
 <210> 23
 <211> 131
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 23
 30 Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
 1 5 10 15
 35 Ser Ser Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
 20 25 30
 40 Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
 35 40 45
 45 Val Arg Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
 50 55 60
 50 Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 65 70 75 80
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95
 55 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys
 100 105 110
 60 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
 115 120 125
 65 Glu Ile Lys
 130

ES 2 654 413 T3

<210> 24
 <211> 140
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 24

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 25
 <211> 393
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 25

50 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgat 60
 attgtgatga cccaaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120
 55 tcttgcaggt ctagtcagag ccttgtacgc agtaatggaa acacctatattt acattggtac 180
 ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct 240
 60 ggggtccccg acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc 300
 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgctctc aaagtacaca tgttccgtat 360
 acgttcggat cggggaccaa gctggaaata aaa 393

65 <210> 26

ES 2 654 413 T3

<211> 420
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 26

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

<210> 27
 <211> 131
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 27

30 Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
 1 5 10 15

35 Ser Ser Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
 20 25 30

40 Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
 35 40 45

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

50 Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 65 70 75 80

55 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95

60 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys
 100 105 110

65 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

65 Glu Ile Lys
 130

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 atgagtgtgc ccactcaggt cctggcattg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60
 gatatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120
 atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 180
 60 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcggaagg tgtgccatca 240
 aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 300
 65 gaggattttg ggacttatta ctgtcttcat tattacaata ttccgctcac gttcgggtgct 360
 gggaccacgc tggagctgaa a 381

ES 2 654 413 T3

<210> 30
 <211> 414
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 30

atgagagtgc tgattctttt gtggctgttc acagcctttc ctggtttcct gtctgatgtg 60
 10 cagcttcagg agtcaggacc tggcctgggtg aaaccttctc agtctctgtc cgtcacctgc 120
 actgtcactg gctactccat catcagtgggt tattactgga actggatccg gcagtttcca 180
 15 ggaaacaaac tggagtggct gggctccata cacaacagtg gtcgcactaa ctacaatcca 240
 tctctcaaaa gtcgaatctc tatcagtcga gacacatcca agaaccaatt cttcctgcag 300
 20 ctggattctg tgactactga ggacacagcc acatattact gtcacttggg ggacgatgggt 360
 acctactctg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 414

<210> 31
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 30 <400> 31

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

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

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

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

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

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

60 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Leu His Tyr Tyr
 100 105 110

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

65 <210> 32
 <211> 138

ES 2 654 413 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 32

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

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

15 Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ile
35 40 45

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

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

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

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

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

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

<210> 33

<211> 381

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 33

50 atgaggaccc ctgctcagtt tcttggaatc ttgttgctct ggtttccagg tatcaagtgt 60

gacatcaaga tgaccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 120

55 atctcttgca aggcgagtca ggacattaat cgctatttaa gctgggtcct gcagaaacca 180

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt acaaacagat tagtagatgg ggtcccatca 240

60 aggttcagtg gcagtggatc tggacaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 300

gaagatttgga gaatttatta ttgtctacat tatgctgagt ttcctccac gttcggtgct 360

gggactaagc tggagctgaa a 381

<210> 34

ES 2 654 413 T3

<211> 414
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 34

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

<210> 35
 <211> 127
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 35

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

35 Gly Ile Lys Cys Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr
 20 25 30

40 Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

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

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

50 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

55 Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu His Tyr Ala
 100 105 110

60 Glu Phe Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125

<210> 36
 65 <211> 138
 <212> PRT

ES 2 654 413 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 36

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

10 Val Gln Ser Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

15 Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe
35 40 45

20 Ser Asn Tyr Trp Met Asp Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu
50 55 60

25 Glu Trp Val Ala Gln Ile Arg Leu Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His
65 70 75 80

30 Tyr Ala Glu Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
85 90 95

35 Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Ser
100 105 110

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

<210> 37

<211> 381

45 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 37

50 atgagtggtgc ccactcaggt cctggcattg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60

gatatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120

55 atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat acaaaatcct tggcggaagg tgtgccatca 240

60 aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatctacag cctgcagcct 300

gcggatttttg gggcttatta ctgtcttcat tattataata ctccgctcac tttcggtgct 360

gggaccaagc tagagctgag a 381

65 <210> 38

ES 2 654 413 T3

<211> 414
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 38

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

<210> 39
 <211> 127
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo

30 <400> 39

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

35 Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser

20 25 30

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

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

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

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

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

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

ES 2 654 413 T3

<210> 40
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 <210> 41
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 41

60 atggatttttc aggtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt cataactgtcc 60
 agaggacaaa ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctct gggggaggag 120
 atcaccctaa cctgcagtgc cagctcgagt gtaaattaca tgcactggta ccagcagaag 180
 tcaggcactt ctccaaact cttgatttat agcacatcca acctggcttc tggagtcctt 240
 tctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc ttttattctc tcacaatcag cagtgtggag 300
 60 gctgaagatg ctgccgatta ttactgcat cagtggagta gttatccgta cacgttcgga 360
 ggggggacca agctggaaat aaaa 384

65 <210> 42
 <211> 408

ES 2 654 413 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 42

```

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

<210> 43
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 43

```

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

<210> 44
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 654 413 T3

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 44

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

<210> 45

<211> 381

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 45

50	atggagtcac agattcaggc atttgtattc gtgtttctct ggttgtctgg tgttgacgga	60
	gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc	120
	atcacctgca aggccagtca ggatgtgaat actgctgtag cctggatatca aaaaaaatta	180
55	ggacaatctc ctaaactgct gatttattgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat	240
	cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag tgtgcaggct	300
60	gaagacctgg cactttatta ctgtcagcaa cattatagca ctccgtacac gttcggaggg	360
	gggaccaagc tggaaataaa a	381

65 <210> 46

<211> 411

ES 2 654 413 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 46

5
 atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccaactcccag 60
 10
 gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
 ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctggca acggtcgtac taactacaat 240
 15
 gataatttca tgatcagggc cacactgact gtggacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aagcctctac 360
 20
 ggtaccctct ttgcttcctg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 411

<210> 47
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 47

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

<210> 48
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

ES 2 654 413 T3

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 48

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

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

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

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

Asp Asn Phe Met Ile Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
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 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

<210> 49

<211> 393

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo

<400> 49

atggagacag acacactcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ttccactggt 60

gacattgtac tgacacagtc tcctgtttcc ttaactatct ctctgggccca gagggccacc 120

atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt gcatctagct atagttatat gactggtac 180

caacagaaag caggacagcc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct 240

ggggtccttg ccagggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 300

cctgtggagg aggcggatac tgcaacatac tactgtcaac acaattggga gggttcctccg 360

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aag 393

<210> 50

<211> 423

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 654 413 T3

<223> Secuencia de anticuerpo
<400> 50

```

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

```

<210> 51
<211> 131
<212> PRT
25 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Secuencia de anticuerpo
<400> 51

```

30  Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
    1          5          10          15

35  Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Thr
    20          25          30

40  Ile Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
    35          40          45

45  Val Ser Ala Ser Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala
    50          55          60

50  Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
    65          70          75          80

55  Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    85          90          95

60  Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
    100          105          110

65  Gln His Asn Trp Glu Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
    115          120          125

65  Glu Ile Lys
    130

```

ES 2 654 413 T3

<210> 52
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 52

10 Met Asp Ser Arg Leu Asn Leu Val Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15

15 Val Gln Cys Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

20 Pro Gly Gly Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

25 Ser Ser Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu
 50 55 60

30 Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Arg
 65 70 75 80

35 Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn
 85 90 95

40 Thr Leu Phe Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met
 100 105 110

45 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Val Val Ser Lys Asp Gly Asn Phe
 115 120 125

50 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Ala Val Ser Ser
 130 135 140

55 <210> 53
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 53

60 atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
 aycagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 240

65

ES 2 654 413 T3

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 300
 gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tataagtaagc ttccgtacac gttcggaggg 360
 5 gggaccaaac tggaaataaa a 381
 <210> 54
 <211> 399
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <400> 54
 15 atggaaaggc actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccactcccag 60
 gtccaactgc agcagtctgc ggctgaactg gtaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 20 tgcaagactt ctggctacat cttcactagc gaccggatgc actgggtaaa acagaggcct 180
 ggacaggggtc tggagtggat tggatacatt attcctagaa atttttatac taaatacaat 240
 25 cagaaattca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccaatac agcctacatg 300
 cagttgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtgaa atctgacggg 360
 gcctactggg gccaaaggcac cactctcaca gtctcctca 399
 30 <210> 55
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 35 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (41)..(41)
 40 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 55
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 45 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 50 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Xaa Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly
 35 40 45
 55 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50 55 60
 60
 65

ES 2 654 413 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión de este, que se une a la quetiapina y que es un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión de este, que se selecciona de un grupo que se compone de:

- a) un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión de este, que comprende una región variable de una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 (o identificador de secuencia nº 19) y una región variable de una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20;
- b) un anticuerpo aislado, o un fragmento de este, que comprende una región variable de una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23 y una región variable de una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; o
- c) un anticuerpo aislado, o un fragmento de este, que comprende una región variable de una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27 y una región variable de una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, de manera que:

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

3. El anticuerpo de la reivindicación 1, de manera que:

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

4. El anticuerpo de la reivindicación 1, de manera que:

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

5. El anticuerpo de la reivindicación 1, de manera que el fragmento de anticuerpo se selecciona de un grupo de fragmentos que consta de fragmentos de Fv, F(ab'), F(ab')₂, scFv, minicuerpos y diacuerpos.

6. El anticuerpo de la reivindicación 1, de manera que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

7. Un kit de ensayo que contiene el anticuerpo de la reivindicación 1.

8. Un dispositivo de ensayo que contiene el anticuerpo de la reivindicación 1.

9. El dispositivo de ensayo de la reivindicación 8, de manera que el dispositivo es un dispositivo de ensayo de flujo lateral.

10. Un método para detectar quetiapina en una muestra, de manera que el método incluye:

- (i) poner en contacto una muestra y un anticuerpo de la reivindicación 1 que está marcado con un marcador detectable, de manera que el anticuerpo marcado y la quetiapina presente en la muestra forman un compuesto marcado; y
- (ii) detectar el compuesto marcado a fin de detectar la quetiapina presente en la muestra.

11. Un método de inmunoensayo competitivo para detectar quetiapina en una muestra, de manera que el método incluye:

- (i) poner en contacto una muestra con el anticuerpo de la reivindicación 1, y con quetiapina o con un acompañante de unión competitiva de la quetiapina, de manera que el anticuerpo o la quetiapina -o el acompañante de unión competitiva de esta- se marca con un marcador detectable, y de manera que la quetiapina de la muestra compite con la quetiapina -o con un acompañante de unión competitiva de esta- para unirse con el anticuerpo; y
- (ii) detectar el marcador a fin de detectar la quetiapina de la muestra.

12. El método de la reivindicación 11, de manera que:

- (i) la quetiapina, o el acompañante de unión competitiva de esta, se marca con el marcador detectable;
- (ii) el anticuerpo se marca con un marcador detectable; o
- (iii) el inmunoensayo se realiza en un dispositivo de ensayo de flujo lateral y la muestra se deposita en el dispositivo.

13. El método de la reivindicación 10 u 11, que además incluye detectar la presencia de uno o más analitos además de la quetiapina.

14. El método de la reivindicación 13, de manera que los analitos -uno o más- son otros fármacos o medicamentos antipsicóticos aparte de la quetiapina.

15. El método de la reivindicación 14, de manera que los fármacos antipsicóticos aparte de la quetiapina se seleccionan de un grupo que consta de los siguientes: risperidona, paliperidona, aripiprazol, olanzapina y metabolitos de estos compuestos.

Fig. 1

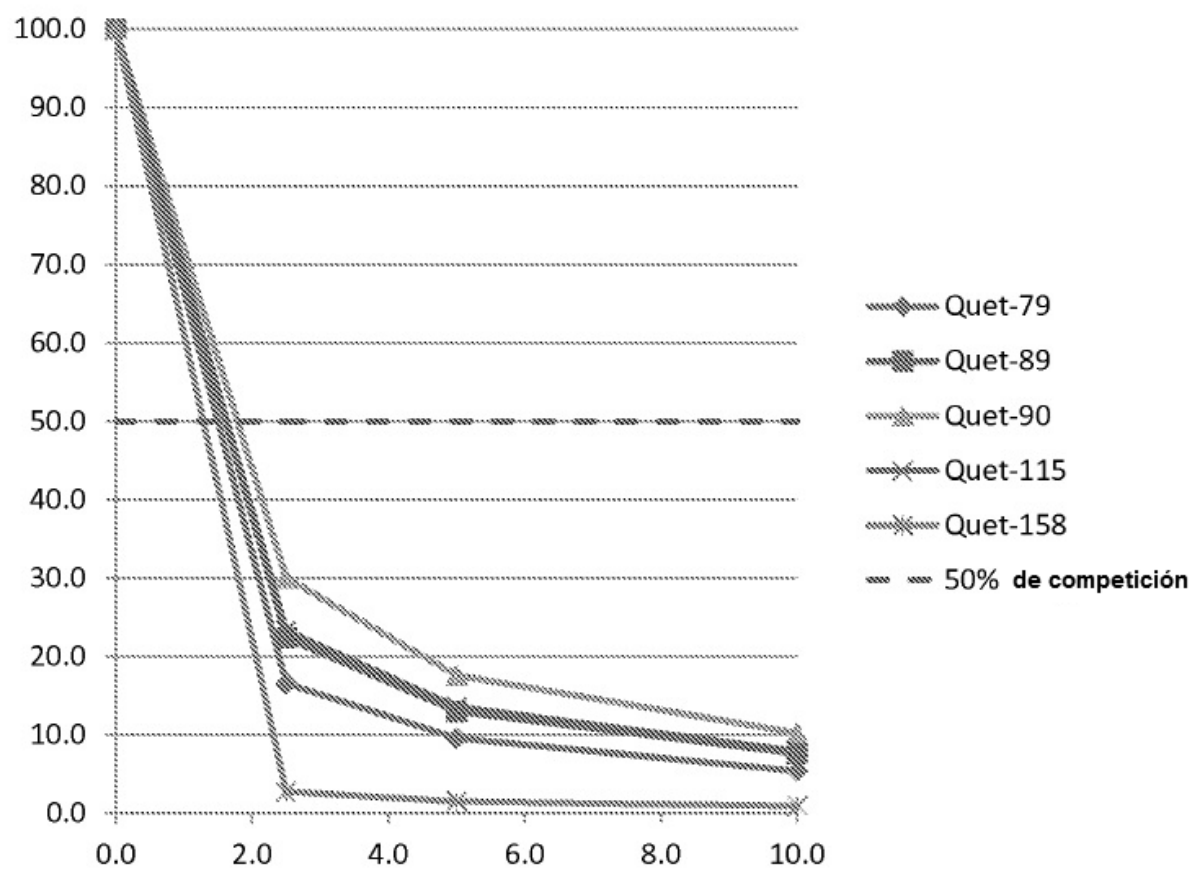


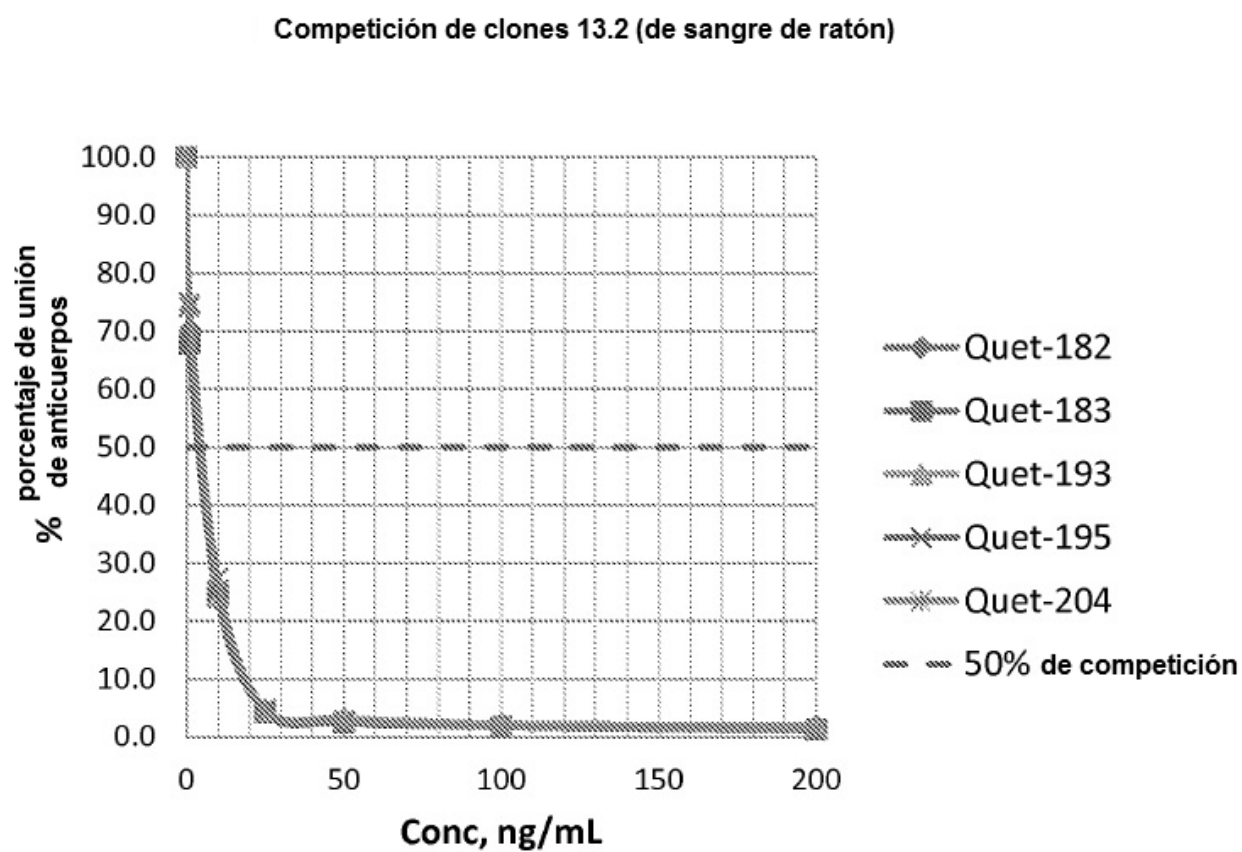
Fig. 2

Fig. 3

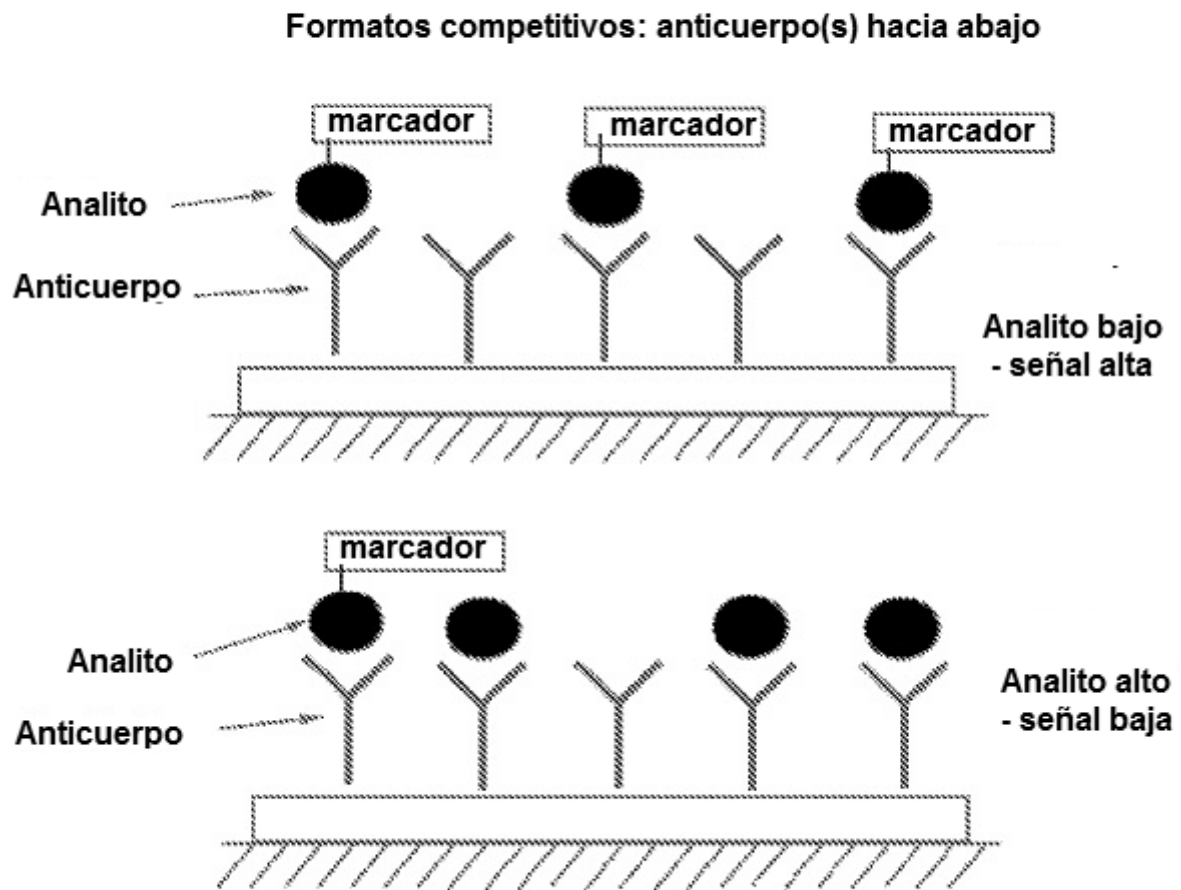


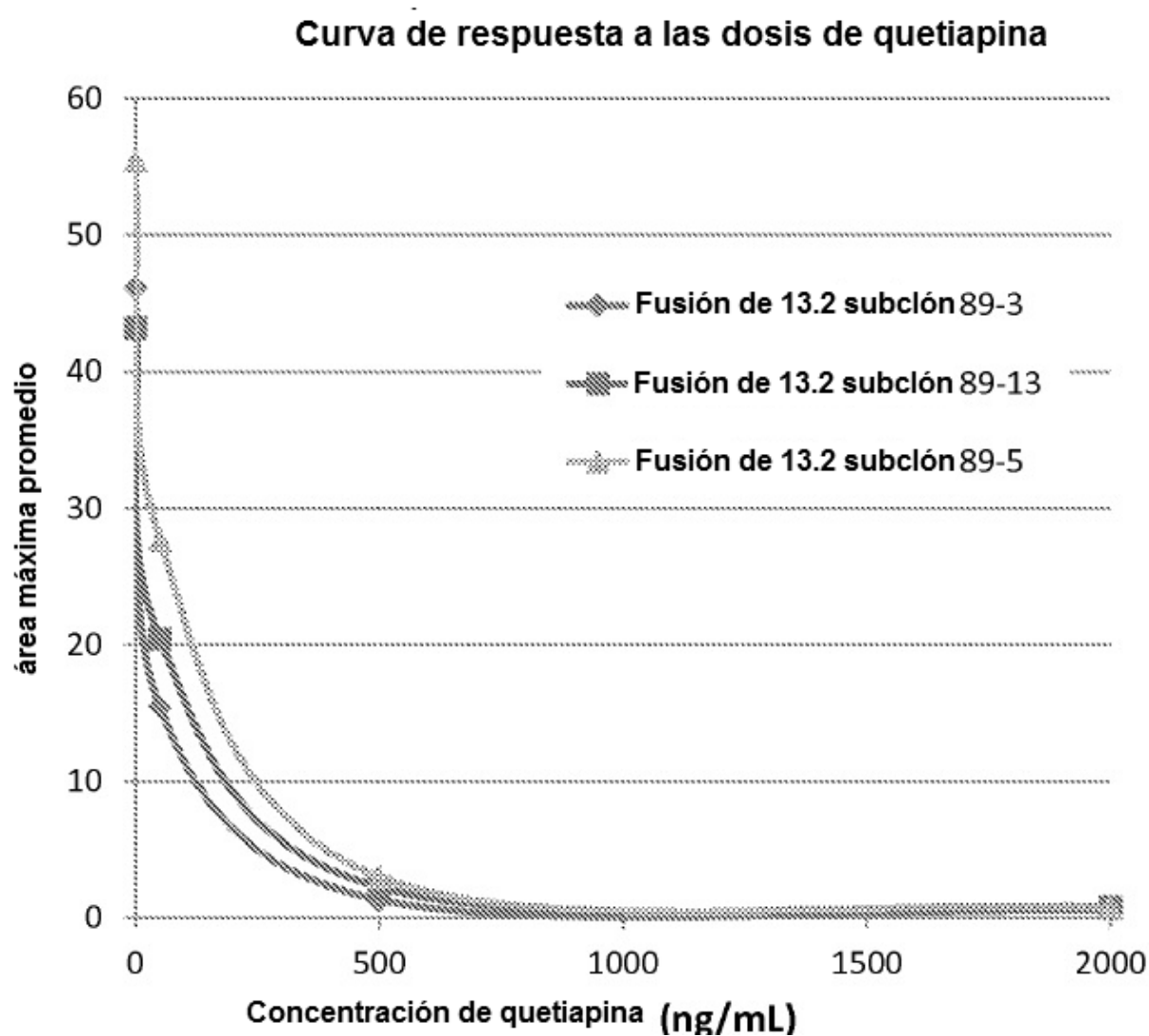
Fig. 4

Fig. 5

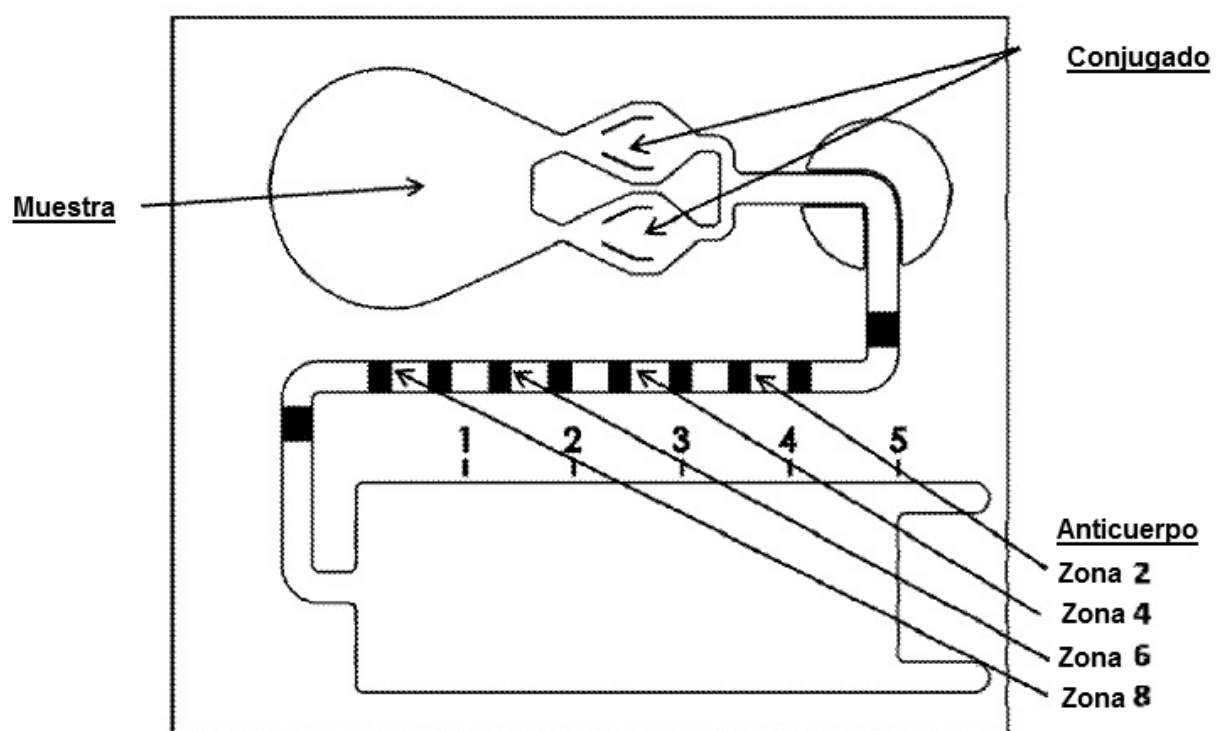


Fig. 6

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

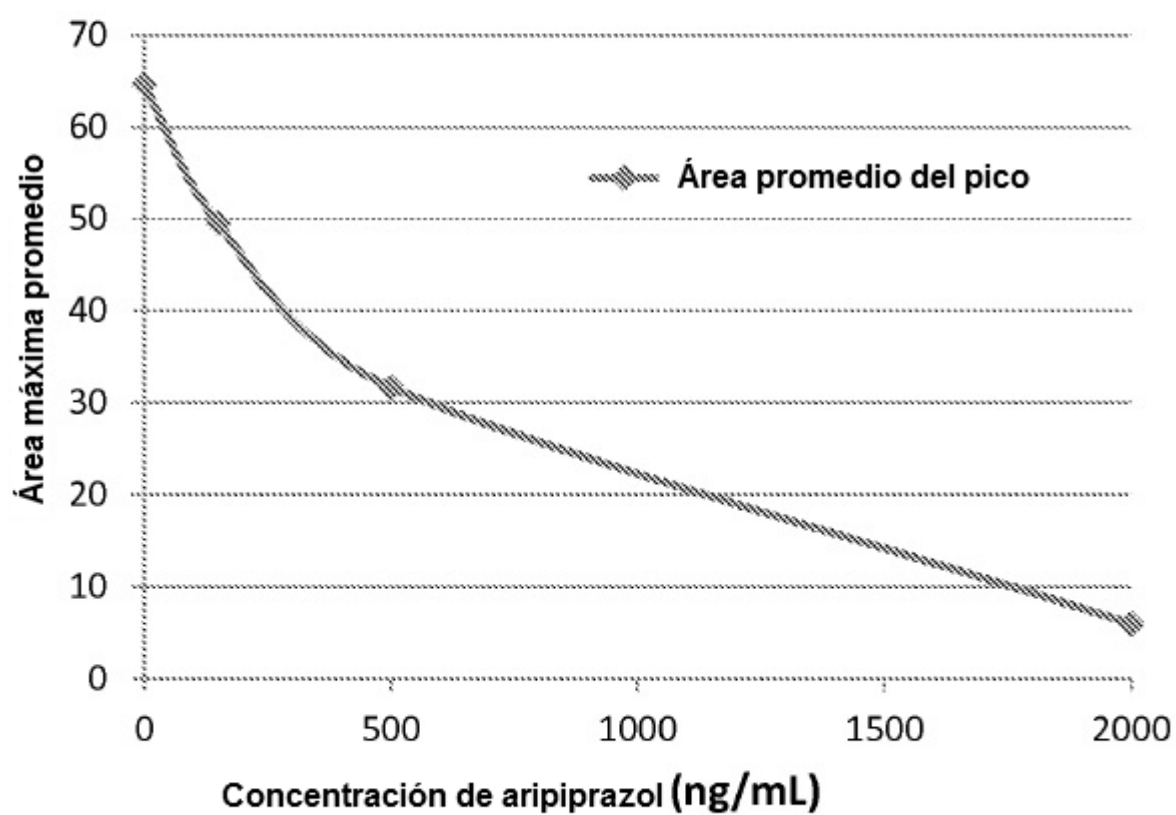


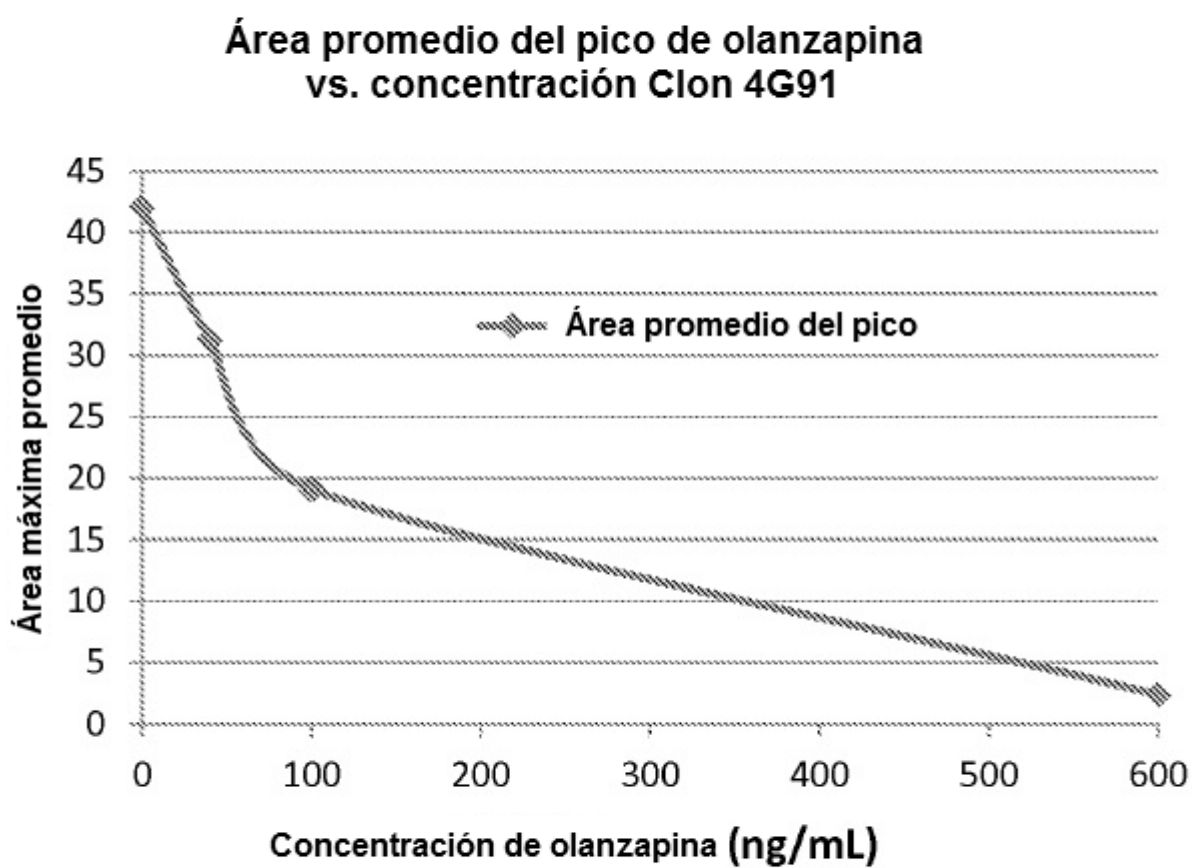
Fig. 7

Fig. 8

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

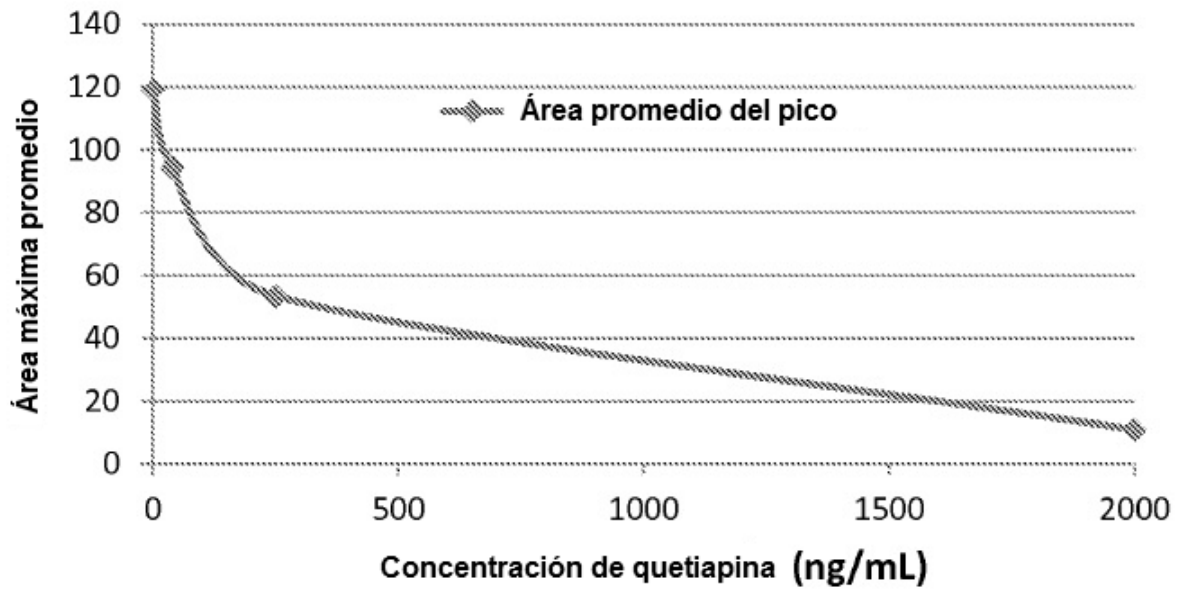


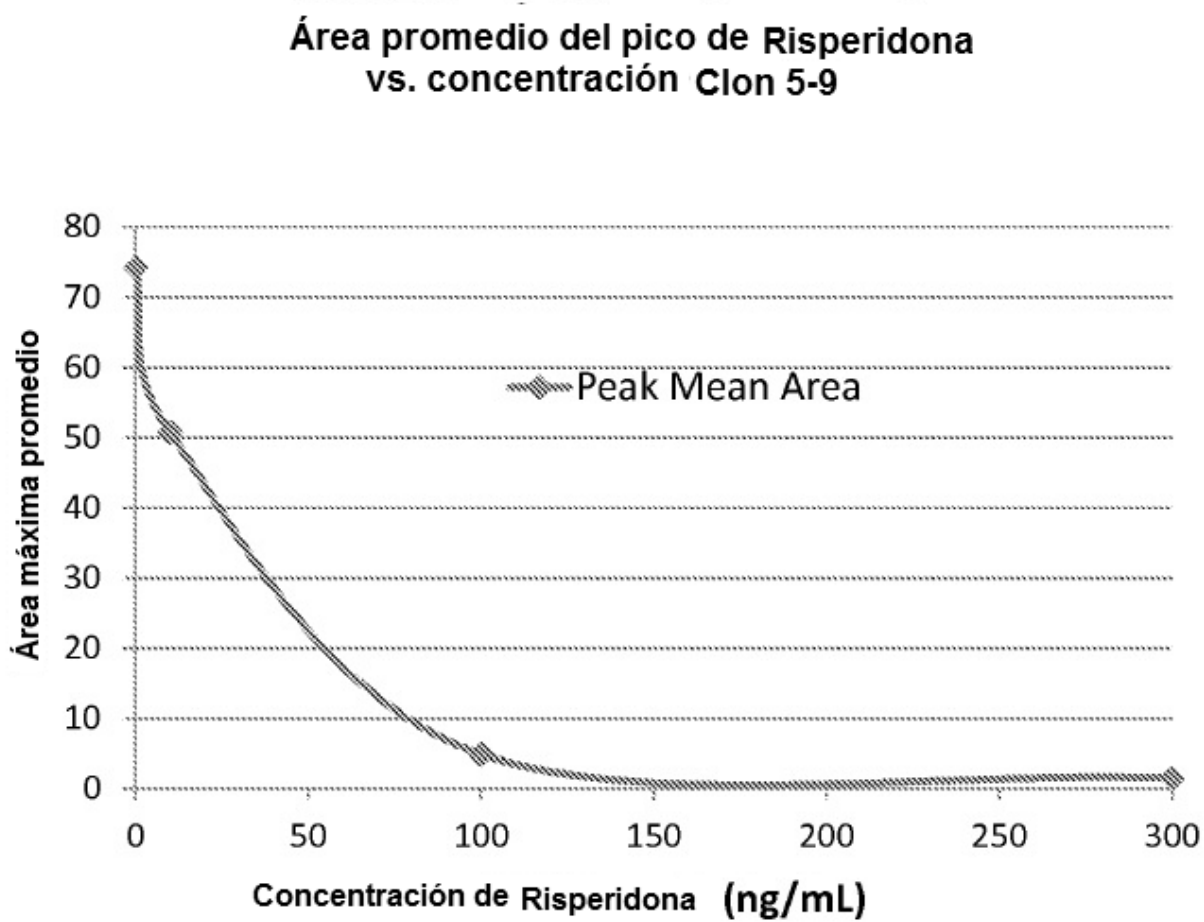
Fig. 9

Fig. 10

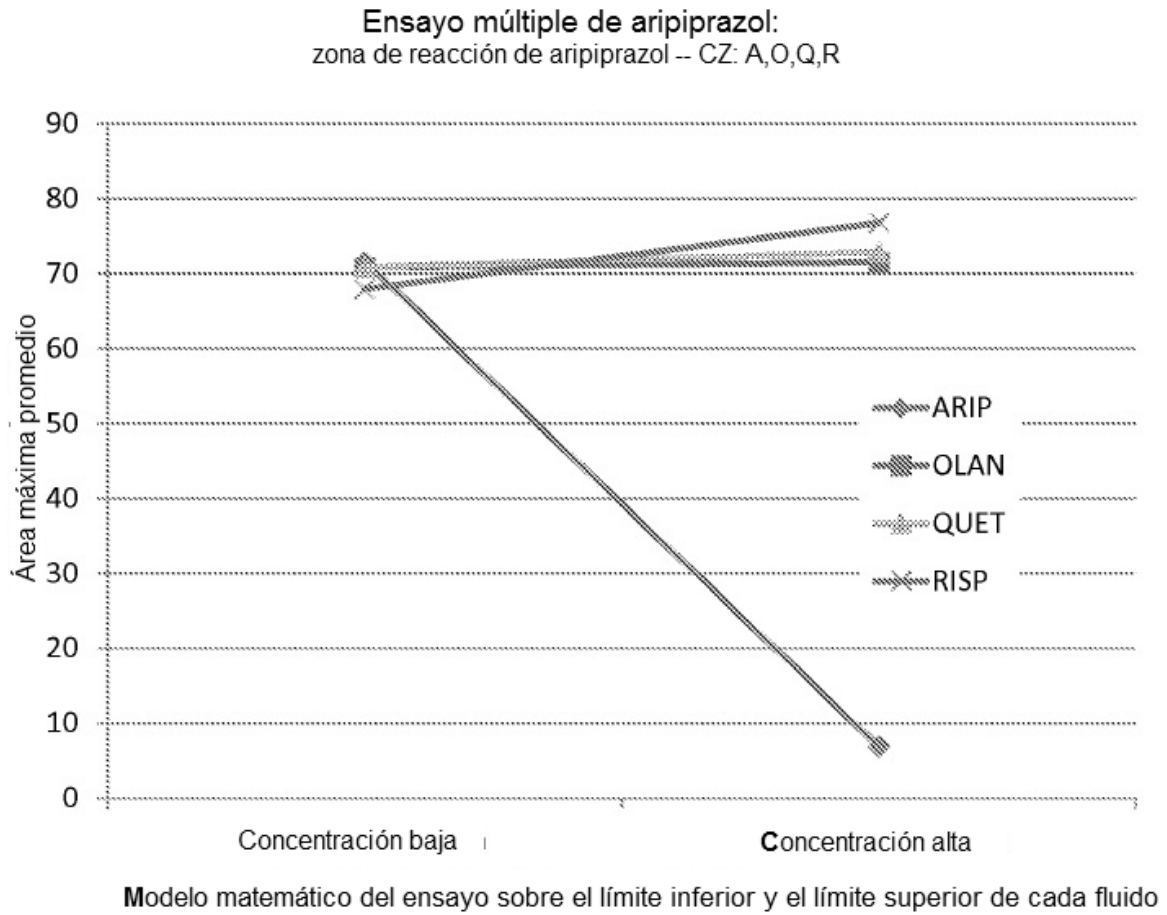
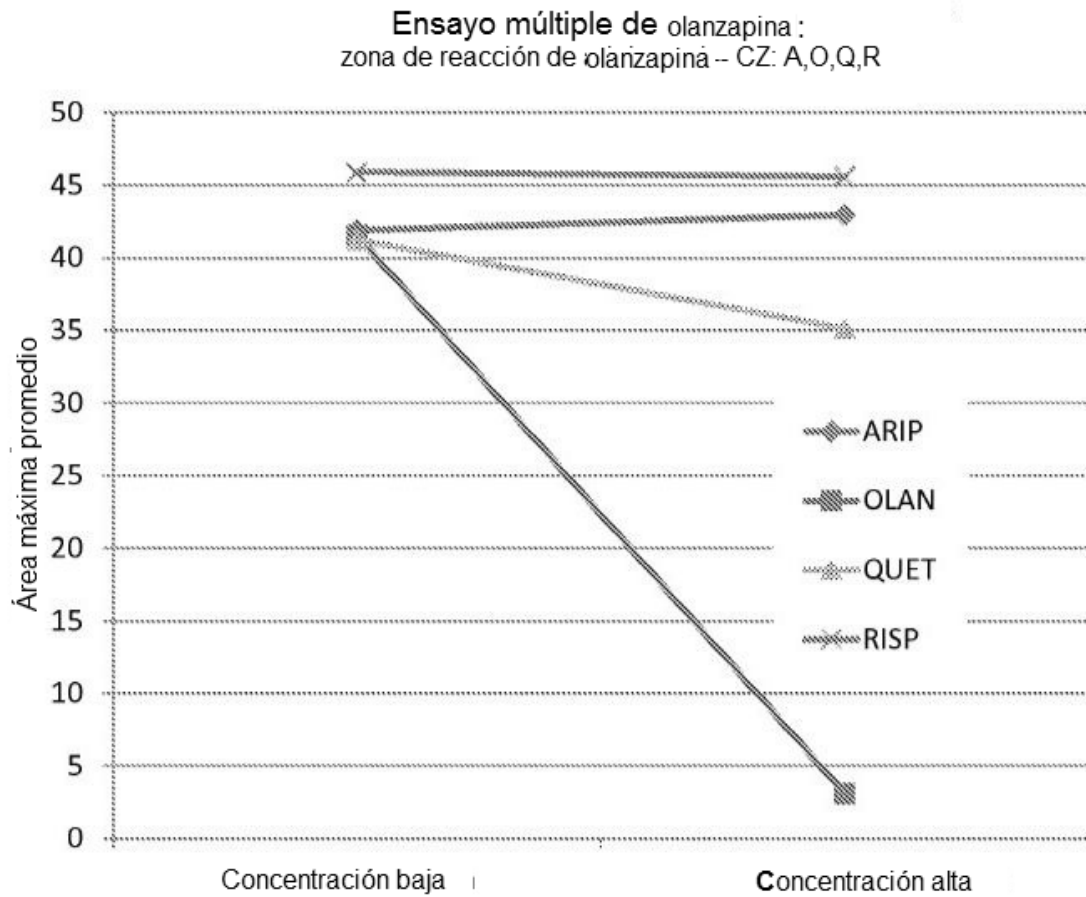
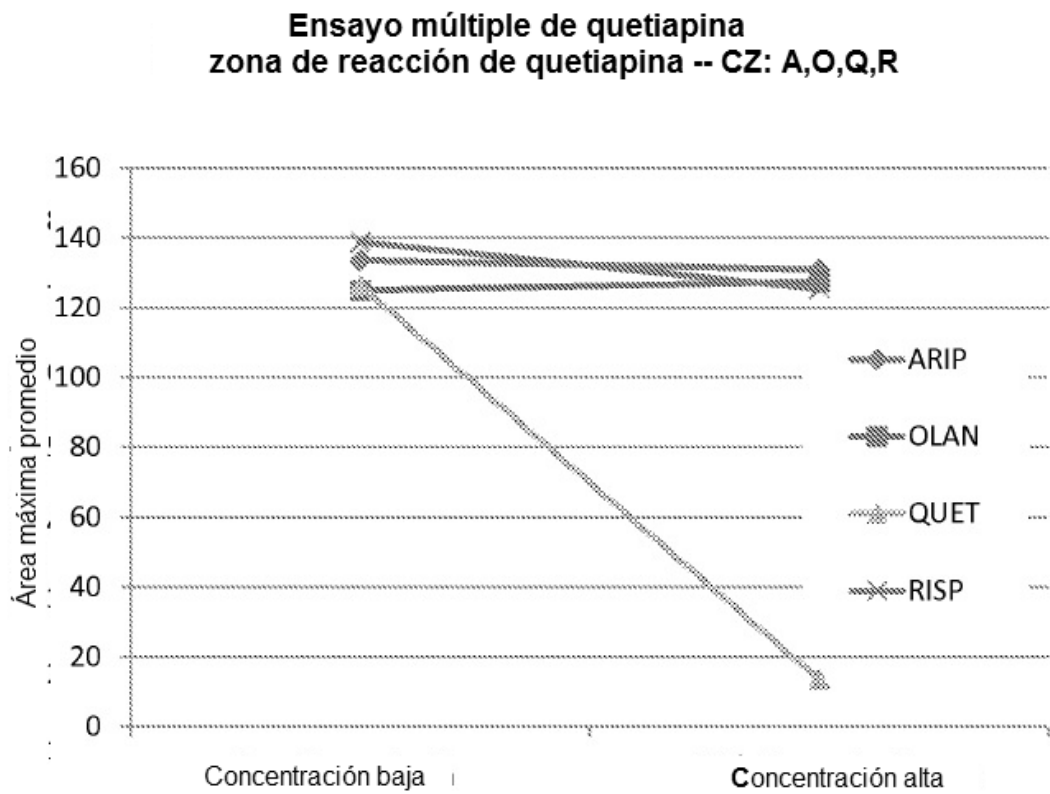


Fig. 11



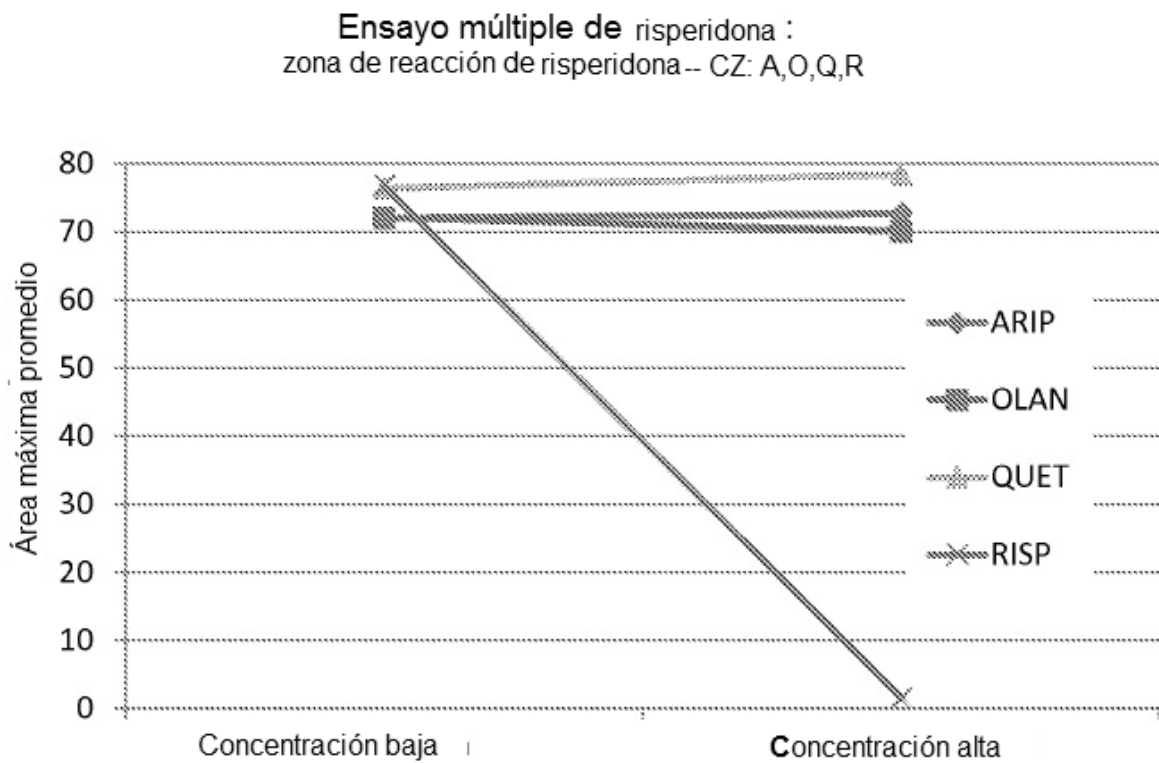
Modelo matemático del ensayo sobre el límite inferior y el límite superior de cada fluido

Fig. 12



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

Fig. 13



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

Fig. 14

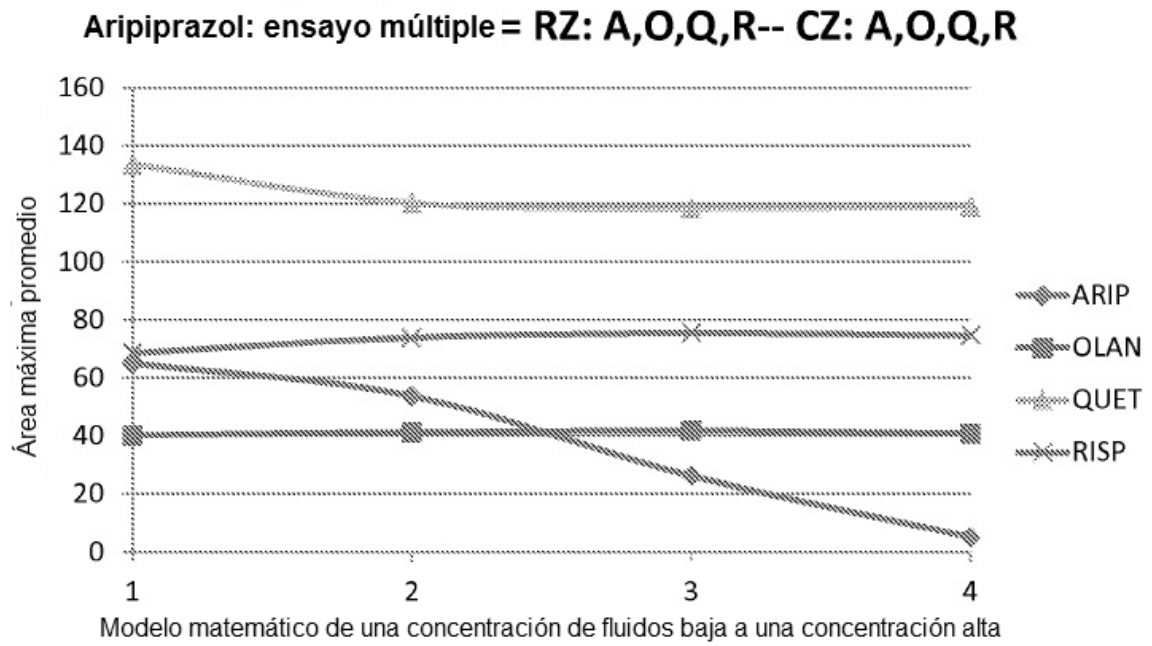
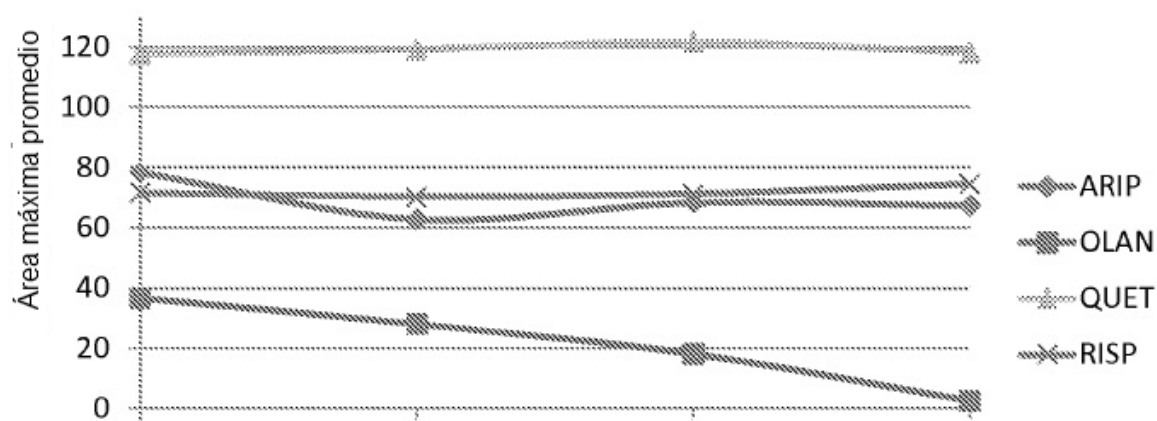


Fig. 15

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



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

Fig. 16

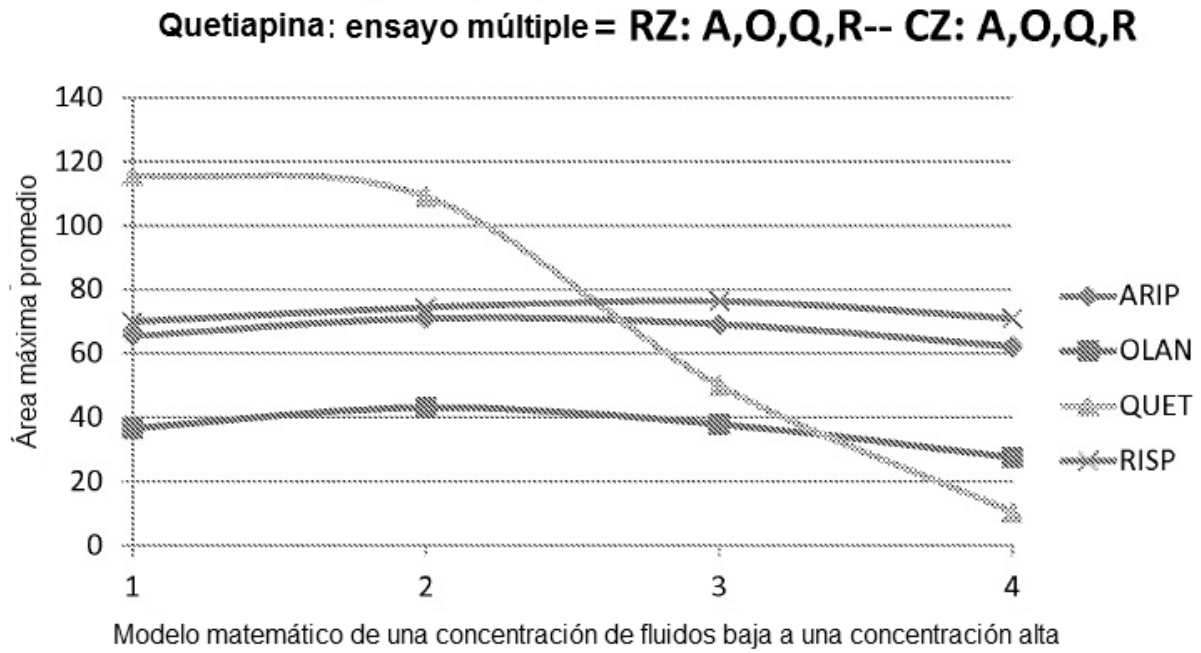


Fig. 17

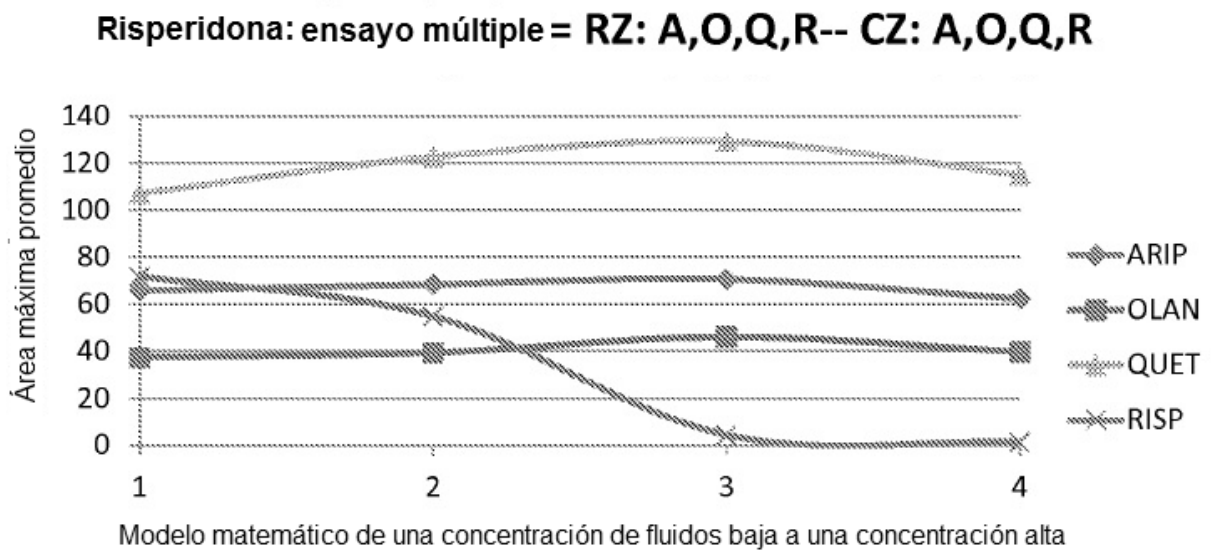


Fig. 18

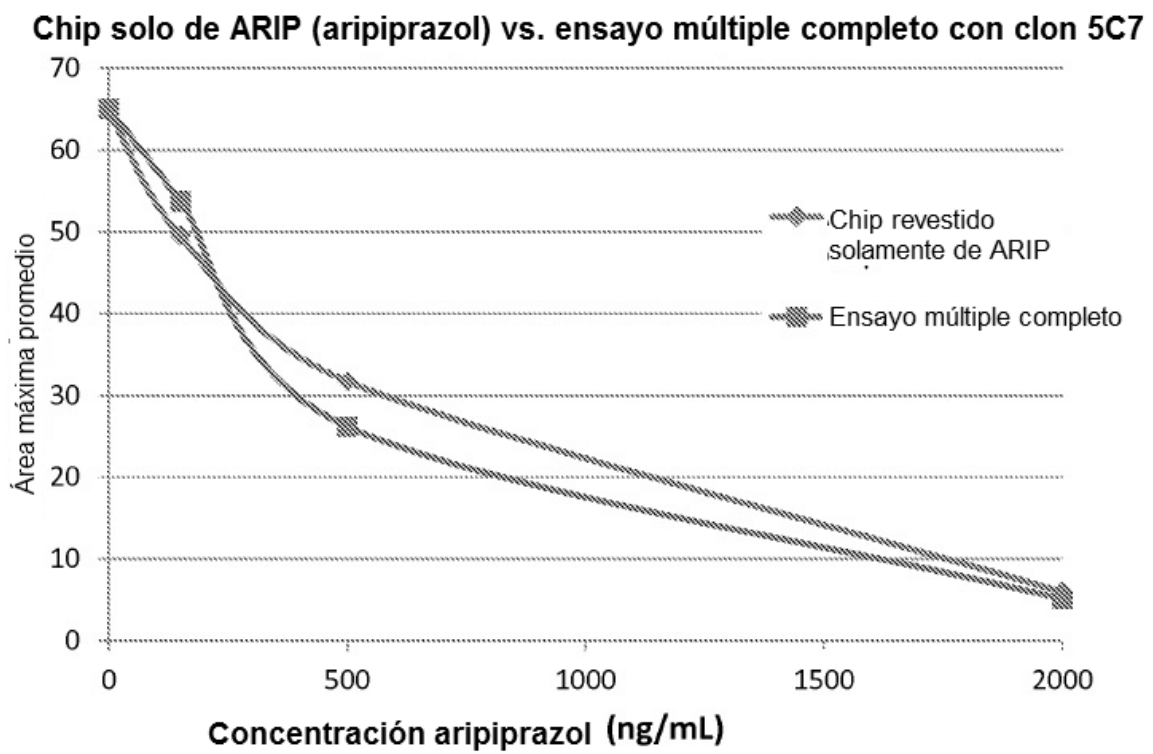


Fig. 19

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

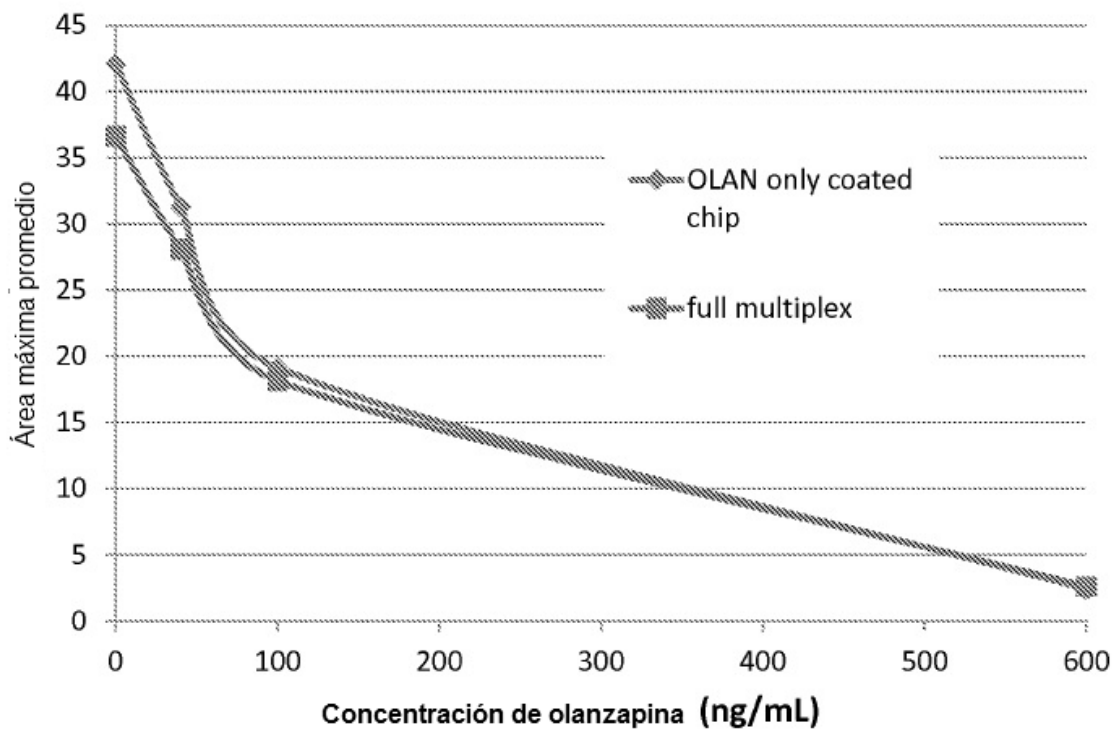


Fig. 20

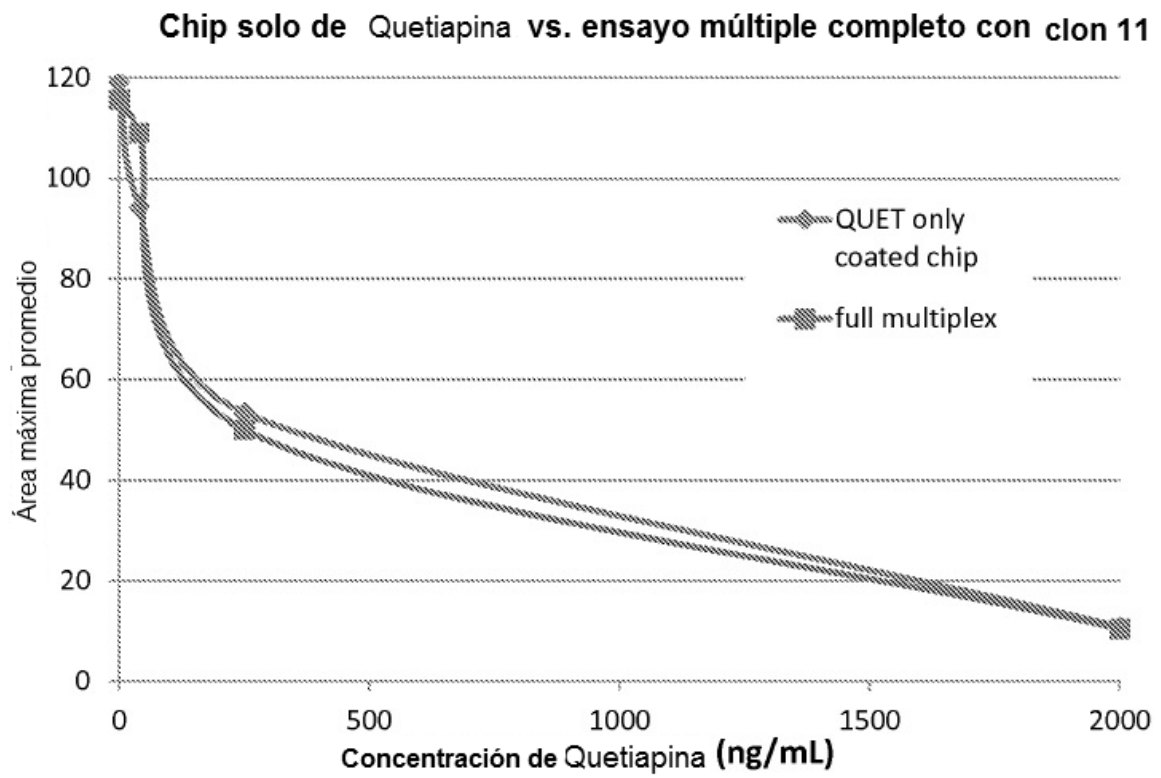


Fig. 21

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

