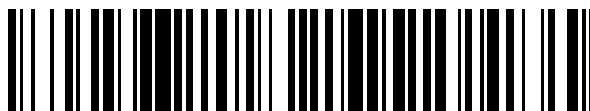


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 000**

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/US2013/055787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014** **WO14031640**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2013** **E 13830375 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018** **EP 2888373**

54 Título: **Anticuerpos para aripiprazol y uso de los mismos**

30 Prioridad:

21.08.2012 US 201261691522 P

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

30.04.2018

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 y
LIN, RONGHUI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 666 000 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).

Anticuerpos para aripiprazol y uso de los mismos**Descripción****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de los inmunoensayos, y en particular a anticuerpos que enlazan con aripiprazol que se pueden usar en inmunoensayos para la detección del aripiprazol.

10 Antecedentes

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico y debilitante que afecta aproximadamente al 0,45-1% de la población mundial (van Os, J.; Kapur, S. "Schizophrenia" Lancet 2009, 374, 635-645). Los principales objetivos del tratamiento son lograr la remisión sostenida de los síntomas psicóticos, reducir el riesgo y las consecuencias de la recaída y mejorar el funcionamiento del paciente y la calidad de vida en general. Aunque muchos pacientes con esquizofrenia pueden lograr la estabilidad de los síntomas con los medicamentos antipsicóticos disponibles, el mal cumplimiento con la medicación es una razón común de recaída con los medicamentos orales administrados diariamente. Varios estudios (Abdel-Baki, A.; Ouellet-Plamondon, C.; Malla, A. "Pharmacotherapy Challenges in Patients with First-Episode Psychosis" Journal of Affective Disorders 2012, 138, S3-S14) que investiga los resultados del incumplimiento han demostrado que los pacientes con esquizofrenia que no toman su medicación según lo prescrito tienen mayores tasas de recaída, ingreso hospitalario y suicidio, así como un aumento de la mortalidad. Se estima que del 40 al 75% de los pacientes con esquizofrenia tienen dificultades para cumplir con un régimen de tratamiento oral diario (Lieberman, J. A.; Stroup, T. S.; McEvoy, J. P.; Swartz, M. S.; Rosenheck, R. A.; Perkins, D. O.; Keefe, R. S. E.; Davis, S. M.; Davis, C. E.; Lebowitz, B. D.; Severe, J.; Hsiao, J. K. "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia" New England Journal of Medicine 2005, 353(12), 1209-1223).

La monitorización terapéutica de fármacos (TDM) es la cuantificación de las concentraciones en suero o en plasma de fármacos, incluidos los fármacos antipsicóticos, para la monitorización y optimización del tratamiento. Dicha monitorización permite, por ejemplo, la identificación de pacientes que no están cumpliendo con su régimen de medicación, que no están alcanzando dosis terapéuticas, que no responden a dosis terapéuticas, que tienen una tolerabilidad subóptima, que tienen interacciones fármaco-fármaco farmacocinéticas, o que tienen un metabolismo anormal que resulta en concentraciones en plasma inapropiadas. Existe una considerable variabilidad individual en la capacidad del paciente para absorber, distribuir, metabolizar y excretar fármacos antipsicóticos. Tales diferencias pueden estar provocadas por enfermedad concurrente, edad, medicación concomitante o peculiaridades genéticas. Las diferentes formulaciones de fármacos pueden también influir en el metabolismo de los fármacos antipsicóticos. La TDM permite la optimización de dosis para pacientes individuales, mejorando los resultados terapéuticos y funcionales. La TDM permite además a un médico que prescribe asegurar el cumplimiento con las dosis prescritas y el logro de concentraciones en suero efectivas.

Hasta la fecha, los métodos para determinar los niveles de concentraciones en suero o en plasma de fármacos antipsicóticos implican el uso de cromatografía líquida (LC) con detección de UV o espectrometría de masas y radioinmunoensayos (ver, por ejemplo Woestenborghs et al., 1990 "On the selectivity of some recently developed RIA's" in Methodological Surveys in Biochemistry and Analysis 20:241-246. Analysis of Drugs and Metabolites, Including Anti-infective Agents; Heykants et al., 1994 "The Pharmacokinetics of Risperidone in Humans: A Summary", J Clin Psychiatry 55/5, suppl:13-17; Huang et al., 1993 "Pharmacokinetics of the novel anti-psychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects", Clin Pharmacol Ther 54:257-268). Los radioinmunoensayos detectan una o ambas de risperidona y paliperidona. Salamone et al. en la Patente US N° 8.088.594 divulgan un inmunoensayo competitivo para risperidona usando anticuerpos que detectan tanto risperidona como paliperidona, pero no metabolitos farmacológicamente inactivos. Los anticuerpos usados en el inmunoensayo competitivo se desarrollan contra un inmunógeno particular. ID Labs Inc. (Londres, Ontario, Canadá) comercializa un ELISA para la olanzapina, otro medicamento antipsicótico, que también utiliza un formato competitivo. Las Instrucciones de uso indican que el ensayo está diseñado con propósitos de selección y está destinado a uso forense o de investigación, y no está destinado específicamente para uso terapéutico. Las instrucciones recomiendan que todas las muestras positivas se confirmen con cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC-MS) e indican que el anticuerpo utilizado detecta olanzapina y clozapina (ver ID Labs Inc., "Instructions For Use Data Sheet IDEL-F083", Rev. Fecha 8 de agosto de 2011). Algunos de estos métodos, concretamente HPLC y GC/MS, pueden ser costosos y laboriosos, y generalmente sólo se realizan en laboratorios grandes o especializado que tienen el equipamiento apropiado.

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

65 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un anticuerpo aislado o un fragmento de enlace del mismo, que enlaza con aripiprazol y que es un anticuerpo aislado o un fragmento de enlace del mismo seleccionado del grupo que consiste de: a) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44; b) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48; c) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52; d) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56.

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

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

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

Objetos, características y ventajas adicionales de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración detallada de las realizaciones preferidas que siguen.

Breve Descripción de los Dibujos

La Fig. 1 muestra los resultados de ELISA competitivos generados con el hibridoma 3C1;
 La Fig. 2 muestra resultados de ELISA competitivos generados con el hibridoma 3D7;
 La Fig. 3 muestra el formato de inmunoensayo competitivo usado en un dispositivo de ensayo de flujo lateral;
 La Fig. 4 muestra el diseño del chip de un dispositivo de ensayo de flujo lateral de acuerdo con la presente invención.
 La Fig. 5 muestra una curva de respuesta a dosis típica para un control positivo de aripiprazol generado con el anticuerpo 5C7 y un compañero de enlace competitivo de aripiprazol marcado;
 La Fig. 6 muestra una curva de respuesta a dosis típica para un control positivo de olanzapina generado con el anticuerpo 4G9-1 y un compañero de enlace competitivo de olanzapina marcado;
 La Fig. 7 muestra una curva de respuesta a dosis típica para un control positivo de quetiapina generado con el anticuerpo 11 y un compañero de enlace competitivo de quetiapina marcado;
 La Fig. 8 muestra una curva de respuesta a dosis típica para un control positivo de risperidona generado con el anticuerpo 5-9 y un compañero de enlace competitivo de risperidona marcado;
 La Fig. 9 muestra una curva de respuesta a dosis típica para una muestra que contiene aripiprazol generado con el anticuerpo de aripiprazol 5C7 en presencia de un compañero de enlace competitivo de aripiprazol marcado, sin curva de respuesta a dosis para olanzapina, quetiapina o risperidona en presencia de un compañero de enlace competitivo marcado para cada uno;
 La Fig. 10 muestra una curva de respuesta a dosis típica para una muestra que contiene olanzapina generada con el anticuerpo de olanzapina 4G9-1 en presencia de un compañero de enlace competitivo de olanzapina marcado, sin curva de respuesta a dosis para aripiprazol, quetiapina o risperidona en presencia de un compañero de enlace competitivo marcado para cada uno;
 La Fig. 11 muestra una curva de respuesta a dosis típica para una muestra que contiene quetiapina generada con el anticuerpo de quetiapina 11 en presencia de un compañero de enlace competitivo de quetiapina marcado, sin curva de respuesta a dosis para aripiprazol, olanzapina o risperidona en presencia de un compañero de enlace competitivo marcado para cada uno;
 La Fig. 12 muestra una curva típica de respuesta a dosis para una muestra que contiene risperidona generada con anticuerpo de risperidona 5-9 en presencia de un compañero de enlace competitivo de risperidona marcado, sin curva de respuesta a dosis para aripiprazol, olanzapina o quetiapina en presencia de un compañero de enlace competitivo marcado para cada uno;
 La Fig. 13 muestra una curva de respuesta a dosis típica para una muestra que contiene aripiprazol generado con el anticuerpo de aripiprazol 5C7 en presencia de un compañero de enlace competitivo de aripiprazol

marcado, sin curva de respuesta a dosis para olanzapina, quetiapina o risperidona en presencia de anticuerpo y un compañero de enlace competitivo marcado para cada uno;

La Fig. 14 muestra una curva de respuesta a dosis típica para una muestra que contiene olanzapina generada con el anticuerpo de olanzapina 4G9-1 en presencia de un compañero de enlace competitivo de olanzapina marcado, sin curva de respuesta a dosis para aripiprazol, quetiapina o risperidona en presencia de anticuerpo y compañero de enlace competitivo marcado para cada uno;

La Fig. 15 muestra una curva de respuesta a dosis típica para una muestra que contiene quetiapina generada con el anticuerpo de quetiapina 11 en presencia de un compañero de enlace competitivo de quetiapina marcado, sin curva de respuesta a dosis para aripiprazol, olanzapina o risperidona en presencia de anticuerpo y compañero de enlace competitivo marcado para cada uno;

La Fig. 16 muestra una curva de respuesta a dosis típica para una muestra que contiene risperidona generada con el anticuerpo risperidona 5-9 en presencia de un compañero de enlace competitivo de risperidona marcado, sin curva de respuesta a dosis para aripiprazol, olanzapina o quetiapina en presencia de anticuerpo y compañero de enlace competitivo marcado para cada uno;

La Fig. 17 muestra una comparación de la curva de respuesta a dosis de aripiprazol generada como un control positivo con la curva de respuesta a dosis de aripiprazol generada en el formato múltiplex;

La Fig. 18 muestra una comparación de la curva de respuesta a dosis de olanzapina generada como un control positivo con la curva de respuesta a la dosis de olanzapina generada en el formato múltiplex;

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

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

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

Los siguientes términos se usan para describir las relaciones de secuencia entre dos o más secuencias de polinucleótidos o aminoácidos: "secuencia de referencia", "ventana de comparación", "identidad de secuencia", "porcentaje de identidad de secuencia", "identidad sustancial", "similitud" y "homólogo". Una "secuencia de referencia" es una secuencia definida usada como base para una comparación de secuencia; una secuencia de referencia puede ser un subconjunto de una secuencia mayor, por ejemplo, un segmento de una secuencia de ADNc o gen de longitud completa dada en un listado de secuencias o puede comprender una secuencia de ADNc o gen completa; una secuencia de referencia puede comprender un segmento de una secuencia de aminoácidos completa que codifica una proteína como se proporciona en un listado de secuencias o puede comprender una secuencia de aminoácidos completa que codifica una proteína. Generalmente, una secuencia de referencia es de por lo menos 18 nucleótidos o 6 aminoácidos de longitud, frecuentemente de por lo menos 24 nucleótidos u 8 aminoácidos de longitud, y a menudo de por lo menos 48 nucleótidos o 16 aminoácidos de longitud. Dado que dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos pueden cada uno (1) comprender una secuencia (es decir, una porción de una secuencia de nucleótidos o aminoácidos completa) que es similar entre las dos moléculas, y (2) puede comprender además una secuencia que es divergente entre las dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos, las comparaciones de secuencias entre dos (o más) moléculas se realizan típicamente comparando secuencias de las dos moléculas sobre una "ventana de comparación" para identificar y comparar regiones locales de similitud de secuencia. Una "ventana de comparación", como se usa en la presente, se refiere a un segmento conceptual de por lo menos 18 posiciones de nucleótidos contiguos o 6 aminoácidos en donde la secuencia de polinucleótidos o secuencia de aminoácidos se puede comparar con una secuencia de referencia de por lo menos 18 nucleótidos contiguos o 6 aminoácidos y en donde la porción de la secuencia de polinucleótidos o la secuencia de aminoácidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones, delecciones, sustituciones y similares (es decir, huecos) del 20 por ciento o menos en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o delecciones) para la alineación óptima de las dos secuencias. La alineación óptima de las secuencias para alinear una ventana de comparación puede llevarse a cabo mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, Adv. Appl. Math 2:482 (1981), mediante el algoritmo de alineación de homología 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. USA 85: 2444 (1988), mediante implementaciones computerizadas de estos algoritmos (GAP, BE-STFIT, FASTA y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0 (Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), paquetes de software Geneworks o MacVector), o mediante inspección, y se selecciona la mejor alineación (es decir, la que da como resultado el mayor porcentaje de identidad sobre la ventana de comparación) generada por los diversos métodos.

El término "identidad de secuencia" significa que dos secuencias de polinucleótidos o aminoácidos son idénticas (es decir, en una base de nucleótido por nucleótido o residuo por residuo de aminoácidos) sobre la ventana de comparación. El término "porcentaje de identidad de secuencia" se calcula comparando dos secuencias óptimamente alineadas sobre la ventana de comparación, determinando el número de posiciones en las que se produce la base de ácidos nucleicos idénticos (por ejemplo, A, T, C, G o U) o residuo de aminoácidos en ambas secuencias para producir el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la ventana de comparación (es decir, el tamaño de la ventana) y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia. El término "identidad sustancial" como se

usa en la presente denota una característica de una secuencia de polinucleótidos o de aminoácidos, en donde la secuencia de polinucleótidos o de aminoácidos comprende una secuencia que tiene por lo menos un 85 por ciento de identidad de secuencia, preferiblemente por lo menos del 90 al 95 por ciento de identidad de secuencia, más habitualmente de por lo menos el 99 por ciento de identidad de secuencia en comparación con una secuencia de referencia sobre una ventana de comparación de por lo menos 18 posiciones de nucleótidos (6 aminoácidos), frecuentemente sobre una ventana de por lo menos 24-48 posiciones de nucleótidos (8-16 aminoácidos), en donde el porcentaje de identidad de secuencia se calcula comparando la secuencia de referencia con la secuencia que puede incluir deleciones o adiciones que totalizan el 20 por ciento o menos de la secuencia de referencia sobre la ventana de comparación. La secuencia de referencia puede ser un subconjunto de una secuencia mayor. El término "similitud", cuando se usa para describir un polipéptido, se determina comparando la secuencia de aminoácidos y las sustituciones de aminoácidos conservadas de un polipéptido con la secuencia de un segundo polipéptido. El término "homólogo", cuando se usa para describir un polinucleótido, indica que dos polinucleótidos, o secuencias designadas de los mismos, cuando se alinean y se comparan de manera óptima, son idénticos, con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas, en por lo menos el 70% de los nucleótidos, habitualmente de aproximadamente el 75% al 99%, y más preferiblemente de por lo menos aproximadamente el 98% al 99% de los nucleótidos.

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

La invención proporciona un anticuerpo aislado que enlaza con aripiprazol. La invención proporciona además un kit de ensayo y un dispositivo de ensayo que comprende el anticuerpo. Se proporciona además un método para detectar aripiprazol en una muestra, que incluye un método de inmunoensayo competitivo.

La presente invención está dirigida a un anticuerpo aislado o a un fragmento de enlace del mismo, que enlaza con aripiprazol y que es un anticuerpo aislado o a un fragmento de enlace del mismo seleccionado del grupo que consiste de:

- a) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44; b) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48; c) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52; d) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56.

Las realizaciones actualmente preferidas del anticuerpo de la presente invención son: un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44; un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48; un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52; un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56.

El anticuerpo de la presente invención es: 1) un anticuerpo que comprende una secuencia de CDR1 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 46 a 55 de la SEQ ID NO: 43, una secuencia de CDR2 de la cadena ligera que comprende residuos de aminoácidos 71 a 77 de la SEQ ID NO: 43, una secuencia de CDR3 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácido 110 a 118 de la SEQ ID NO: 43, una secuencia de CDR1 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácido 45 a 54 de la SEQ ID NO: 44, una secuencia de CDR2 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 44, y una secuencia de CDR3 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 125 de SEQ ID NO: 44; 2) un anticuerpo que comprende una secuencia de CDR1 de la cadena ligera que comprende los

residuos de aminoácidos 44 a 54 de la SEQ ID NO: 47, una secuencia de CDR2 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 70 a 76 de la SEQ ID NO: 47, una secuencia de CDR3 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 109 a 117 de la SEQ ID NO: 47, una secuencia de CDR1 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de CDR2 de la cadena pesada que comprende residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 48, y una secuencia de CDR3 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 126 de la SEQ ID NO: 48; 3) un anticuerpo que comprende una secuencia de CDR1 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 44 a 58 de la SEQ ID NO: 51, una secuencia de CDR2 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de la SEQ ID NO: 51, una secuencia de CDR3 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de la SEQ ID NO: 51, una secuencia de CDR1 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 52, una secuencia de CDR2 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 52, y una secuencia de CDR3 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 130 de la SEQ ID NO: 52; y 4) un anticuerpo que comprende una secuencia de CDR1 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 44 a 54 de la SEQ ID NO: 55, una secuencia de CDR2 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 70 a 76 de la SEQ ID NO: 55, una secuencia de CDR3 de la cadena ligera que comprende los residuos de aminoácidos 109 a 117 de la SEQ ID NO: 55, una secuencia de CDR1 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 56, una secuencia de CDR2 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 56, y una secuencia de CDR3 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 122 de la SEQ ID NO: 56.

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

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

La invención proporciona además un método para detectar aripiprazol en una muestra. El método comprende: (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de acuerdo con la presente invención que está marcado con un marcador detectable, en donde el anticuerpo marcado y el aripiprazol presentes en la muestra forman un complejo marcado; y (ii) detectar el complejo marcado para detectar aripiprazol en la muestra. Detalles adicionales del método de detectar aripiprazol de acuerdo con la presente invención se proporcionan en la sección siguiente titulada "Inmunoensayos".

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

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

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

ensayo clínico.

ANTICUERPOS

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

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

Los anticuerpos se componen de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Cada cadena pesada tiene un dominio o región variable (V_H) seguido de un dominio o región constante (C_{H1}), una región de bisagra y dos dominios o regiones constantes más (C_{H2} y C_{H3}). Cada cadena ligera tiene un dominio o región variable (V_L) y un dominio o región constante (C_L). Los dominios o regiones variables de las cadenas pesada y ligera forman el paratopo del anticuerpo (una estructura análoga a una cerradura), que es específica para un epítipo particular (análogamente similar a una llave), permitiendo que el paratopo y el epítipo enlacen entre sí con precisión. Dentro del dominio variable, los giros variables de las cadenas β , tres cada una en las cadenas ligera y pesada, son responsables del enlace con el antígeno. Estos giros se denominan regiones determinantes de complementariedad (CDR, concretamente, CDR1, CDR2 y CDR3).

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

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

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

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

Preferiblemente, el anticuerpo de la presente invención enlazará con el fármaco y con cualquier metabolito farmacológicamente activo deseado. Alterando la localización de la unión de un portador inmunogénico en un conjugado de fármacos, pueden diseñarse en los anticuerpos la selectividad y la reactividad cruzada con metabolitos. Para el aripiprazol, puede ser deseable la reactividad cruzada con deshidroaripiprazol. Se pueden generar anticuerpos que detectan tanto aripiprazol como deshidroaripiprazol, o pueden generarse anticuerpos que detectan cada uno por separado (definiendo de este modo las propiedades de "enlace específico" del anticuerpo). Un anticuerpo enlaza específicamente con uno o más compuestos cuando su enlace con el uno o más compuestos es equimolar o sustancialmente equimolar.

Los anticuerpos de la presente se describen mediante las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de sus dominios variables. Cada uno se generó inoculando un huésped con un conjugado que comprendía un fármaco antipsicótico conjugado con un portador inmunogénico. Habiendo proporcionado ahora las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de los mismos, los anticuerpos pueden producirse por métodos recombinantes como los descritos en la Patente U.S. N° 4.166.452.

Se pueden generar también fragmentos de anticuerpos que contienen sitios de enlace específicos para el fármaco antipsicótico. Dichos fragmentos incluyen, pero no están limitados a, los fragmentos $F(ab')_2$ que pueden producirse mediante digestión con pepsina de la molécula de anticuerpo y los fragmentos Fab que pueden generarse reduciendo los puentes disulfuro de los fragmentos $F(ab')_2$. Alternativamente, pueden construirse bibliotecas de expresión Fab para permitir la identificación rápida y fácil de fragmentos Fab monoclonales con la especificidad deseada (Huse et al., Science 256:1270-1281 (1989)). Los fragmentos de anticuerpos Fab, Fv y ScFv pueden todos expresarse en y secretarse de Escherichia coli, lo que permite la producción de grandes cantidades de estos fragmentos. Alternativamente, los fragmentos Fab'-SH pueden recuperarse directamente de E. coli y acoplarse químicamente para formar fragmentos $F(ab')_2$ (Carter et al., BioTechnology 10:163 - 167 (1992)). Los expertos en la técnica conocen otras técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpos. También se prevén fragmentos Fv de cadena sencilla (scFv) (ver las Patentes U.S. N° 5.761.894 y N° 5.587.458). Los fragmentos Fv y scFv son las únicas especies con sitios de combinación intactos que están desprovistos de regiones constantes; por tanto, es probable que muestren un enlace no específico reducido. El fragmento de anticuerpo también puede ser un "anticuerpo lineal", por ejemplo, como se describe en la Patente U.S. N° 5.642.870, por ejemplo. Tales fragmentos de anticuerpos lineales pueden ser monoespecíficos o biespecíficos.

KITS Y DISPOSITIVOS DE ENSAYO

También se puede proporcionar un kit de ensayo (también referido como kit reactivo) que comprende un anticuerpo como se ha descrito con anterioridad. Un kit de reactivo representativo puede comprender un anticuerpo que enlaza con el fármaco antipsicótico, aripiprazol, un complejo que comprende un análogo de un fármaco antipsicótico o un derivado de los mismos acoplado a una fracción de marcador, y opcionalmente también puede comprender uno o más calibradores que comprenden una cantidad conocida de un fármaco antipsicótico o un estándar relacionado.

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

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

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

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

membranas que pueden retirarse para permitir el mezclado de los componentes.

Los kits de reactivos que incorporan las características de la presente invención también pueden suministrarse con materiales de instrucción. Las instrucciones pueden estar impresas, por ejemplo, en papel y/o pueden suministrarse en un medio de lectura electrónica. Alternativamente, las instrucciones se pueden proporcionar dirigiendo a un usuario a una página web de Internet, por ejemplo, especificada por el fabricante o distribuidor del kit y/o por correo electrónico.

El anticuerpo también puede proporcionarse como parte de un dispositivo de ensayo. Tales dispositivos de ensayo incluyen dispositivos de ensayo de flujo lateral. Un tipo común de dispositivo de ensayo de flujo lateral desechable incluye una zona o área para recibir la muestra líquida, una zona conjugada y una zona de reacción. Estos dispositivos de ensayo se conocen comúnmente como tiras de prueba de flujo lateral. Emplean un material poroso, por ejemplo, nitrocelulosa, que define una trayectoria para el flujo de fluido capaz de soportar el flujo capilar. Los ejemplos incluyen los mostrados en las Patentes U.S. N° 5.559.041, 5.714.389, 5.120.643, y 6.228.660.

Otro tipo de dispositivo de ensayo es un dispositivo de ensayo no poroso que tiene proyecciones para inducir el flujo capilar. Ejemplos de tales dispositivos de ensayo incluyen el dispositivo de flujo lateral abierto como se divulga en las Publicaciones Internacionales de PCT N° WO 2003/103835, WO 2005/089082, WO 2005/118139, y WO 2006/137785.

En un dispositivo de ensayo no poroso, el dispositivo de ensayo generalmente tiene por lo menos una zona de adición de muestras, por lo menos una zona conjugada, por lo menos una zona de reacción y por lo menos una zona de drenaje. Las zonas forman una trayectoria de flujo por la cual fluye la muestra desde la zona de adición de muestras a la zona de drenaje. También se incluyen elementos de captura, como anticuerpos, en la zona de reacción, capaces de enlazar con el analito, opcionalmente depositados en el dispositivo (como por recubrimiento); y un material conjugado marcado capaz también de participar en reacciones que permitirán la determinación de la concentración del analito, depositado en el dispositivo en la zona conjugada, en donde el material conjugado marcado lleva un marcador para su detección en la zona de reacción. El material conjugado se disuelve a medida que la muestra fluye a través de la zona conjugada formando un penacho conjugado de material conjugado marcado disuelto y muestra que fluye corriente abajo a la zona de reacción. A medida que el penacho conjugado fluye a la zona de reacción, el material conjugado será capturado por los elementos de captura, como a través de un complejo de material conjugado y analito (como en un ensayo "sándwich") o directamente (como en un ensayo "competitivo"). El material conjugado disuelto no enlazado se barrerá pasada la zona de reacción en la por lo menos una zona de drenaje. Dichos dispositivos pueden incluir proyecciones o micropilares en la trayectoria del flujo.

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

INMUNOENSAYOS

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

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

El término "compañero de enlace competitivo" se refiere a una sustancia o grupo de sustancias, como las que se pueden emplear en un inmunoensayo competitivo, que se comportan de manera similar a un analito con respecto a la afinidad de enlace con un anticuerpo. Los compañeros de enlace competitivos representativos incluyen, pero no están limitados a, derivados de fármacos antipsicóticos y similares.

El término "detectar" cuando se usa con un analito se refiere a cualquier método cuantitativo, semi-cuantitativo o cualitativo, así como a todos los demás métodos para determinar un analito en general, y un fármaco antipsicótico en particular. Por ejemplo, un método que simplemente detecta la presencia o ausencia de un fármaco antipsicótico en una muestra se encuentra dentro del alcance de la presente invención, al igual que los métodos que proporcionan datos sobre la cantidad o concentración del fármaco antipsicótico en la muestra. Los términos "detectar", "determinar", "identificar" y similares se usan como sinónimos en la presente, y todos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Una realización preferida de la presente invención es un inmunoensayo competitivo en donde los anticuerpos que enlazan con el fármaco antipsicótico, o el fármaco o compañero de enlace competitivo del mismo, se unen a un soporte sólido (como la zona de reacción en un dispositivo de ensayo de flujo lateral) y el fármaco marcado o el compañero de enlace competitivo del mismo, o el anticuerpo marcado, respectivamente, y una muestra derivada del huésped no humano se pasan sobre el soporte sólido y la cantidad de marcador detectada unida al soporte sólido puede correlacionarse con una cantidad de fármaco en la muestra.

Puede analizarse cualquier muestra que sea sospechosa de contener un analito, por ejemplo, un fármaco antipsicótico, de acuerdo con los métodos de las realizaciones actualmente preferidas. La muestra puede pretratarse si se desea y puede prepararse en cualquier medio conveniente que no interfiera con el ensayo. Preferiblemente, la muestra comprende un medio acuoso como un fluido corporal de un huésped no humano, más preferiblemente plasma o suero.

Debe entenderse que se contemplan todas las maneras de inmunoensayos que emplean anticuerpos para su uso de acuerdo con las realizaciones actualmente preferidas, incluyendo ensayos en los que los anticuerpos están enlazados con fases sólidas y ensayos en los que los anticuerpos están en medios líquidos. Los métodos de inmunoensayos que pueden usarse para detectar analitos usando anticuerpos producidos por el método de la invención incluyen, pero no están limitados a, ensayos competitivos (reactivos limitados) en donde el analito marcado (analito análogo) y el analito en una muestra compiten por anticuerpos y ensayos inmunométricos de sitios individuales en donde el anticuerpo está marcado; y similares.

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

EJEMPLO 1

Anticuerpos para Aripiprazol

Anticuerpo 17.3 clon 3D7

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

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

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (primero)

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

nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO:45 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H de mAb 17.3 clon 5C7 (primero), los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO: 46 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO: 46 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-378 de la SEQ ID NO:46 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

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

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (segundo)

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

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

Anticuerpo 17.3 clon 5C7 (tercero)

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

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

la SEQ ID NO: 56 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-85 de la SEQ ID NO:56 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 118-122 de la SEQ ID NO: 56 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

EJEMPLO 2

Anticuerpos para Olanzapina

Anticuerpo 11.1 clon 35

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

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

Anticuerpo 11.1 clon 61

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

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

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (primero)

El hibridoma designado 15.5 clon 3F11 (primero) secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la olanzapina. El anticuerpo se designa con 15.5 clon 3F11 (primero). La secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (V_L) de mAb 15.5 clon 3F11 (primero) se designa SEQ ID NO: 29 y la de la región variable de la cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO:30. Dentro de la V_L de mAb 15.5 clon 3F11 (primero), los

nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO:29 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 208-228 de la SEQ ID NO: 29 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 325-351 de la SEQ ID NO: 29 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H de mAb 15.5 clon 3F11 (primero), los nucleótidos 130-162 de la SEQ ID NO:30 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-252 de la SEQ ID NO:30 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 355-381 de la SEQ ID NO:30 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

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

Anticuerpo 15.5 clon 3F11 (segundo)

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

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

Anticuerpo 15.5 sub-clon 4G9-1

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

También se determinaron las secuencias de aminoácidos previstas correspondientes de las regiones de la cadena variable de mAb 15.5 sub-clon 4G9-1, y se designaron SEQ ID NO:39 (cadena ligera) y SEQ ID NO:40 (cadena pesada). Dentro de la V_L de mAb 15.5 sub-clon 4G9-1, los residuos de aminoácidos 44-54 de la SEQ ID NO:39 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos

70-76 de la SEQ ID NO:39 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 109-117 de la SEQ ID NO:39 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H de mAb 15.5 sub-clon 4G9-1, los residuos de aminoácidos 45-54 de la SEQ ID NO:40 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los residuos de aminoácidos 69-84 de la SEQ ID NO:40 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los residuos de aminoácidos 120-127 de la SEQ ID NO:40 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

EJEMPLO 3

Anticuerpos para Quetiapina

Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (primero)

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

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

Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-3 (segundo)

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

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

Anticuerpo 13.2 sub-clon 89-5

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

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

EJEMPLO 4

Anticuerpos para Risperidona/Paliperidona

Anticuerpo 5_9

El hibridoma designado 5_9 secreta un anticuerpo monoclonal (mAb) específico para la risperidona (y su metabolito paliperidona). El anticuerpo se designa 5-9. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de la región variable (V_L) de mAb 5-9 se designa SEQ ID NO:1 y la de la región variable de cadena pesada (V_H) se designa SEQ ID NO:2. Dentro de la V_L de mAb 5-9, los nucleótidos 130-180 de la SEQ ID NO:1 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 226-246 de la SEQ ID NO:1 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 343-369 de la SEQ ID NO:1 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3). Dentro de la V_H de mAb 5-9, los nucleótidos 133-162 de la SEQ ID NO:2 representan la primera región determinante de la complementariedad (CDR1); los nucleótidos 205-255 de la SEQ ID NO:2 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de la SEQ ID NO: 2 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

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

Anticuerpo 5_5

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

205-255 de la SEQ ID NO:6 representan la segunda región determinante de la complementariedad (CDR2); y los nucleótidos 352-366 de la SEQ ID NO: 6 representan la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3).

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

EJEMPLO 5

Inmunoensayos Competitivos para Aripiprazol e Inmunoensayo Competitivo Multiplex para Aripiprazol, Olanzapina, Quetiapina y Risperidona/Paliperidona

Después de una serie de inmunizaciones con un inmunógeno de aripiprazol, se probaron las extracciones de sangre de cola de ratón para reactividad usando ELISA. También se probaron los sobrenadantes de hibridoma, y los datos de ELISA mostrados en la Tabla 1 siguiente muestran la reactividad de varios hibridomas (el compañero de fusión eran células NSO).

Tabla 1

	Placa 1				
Dilución	1	2	3	4	5
400	3C1	3D7	5C6	5C7	5H11
400					
1200					
1200					
3600					
3600					
10800					
10800					
400	0.8165	0.7299	0.196	3.2953	0.0373
400	0.7057	0.5671	0.1525	2.9591	0.0371
1200	0.2413	0.2186	0.0701	1.9242	0.0348
1200	0.2474	0.2278	0.0653	1.7829	0.0336
3600	0.102	0.0963	0.0472	0.739	0.0288
3600	0.099	0.0954	0.051	0.7225	0.0281
10800	0.0534	0.0526	0.0381	0.2878	0.0215
10800	0.0644	0.0588	0.0411	0.2799	0.0326

El sobrenadante se analizó luego mediante ELISA de competición para determinar si la señal era específica para o el aripiprazol o el dehidroaripiprazol. Las Figs. 1 y 2 muestran los resultados de dos hibridomas representativos, 3C1 y 3D7. Los datos muestran reactividad para tanto el aripiprazol como el dehidroaripiprazol.

La Fig. 3 muestra el formato de inmunoensayo competitivo usado en un dispositivo de ensayo de flujo

lateral en el que el anticuerpo de captura, el clon de aripiprazol 5C7, se depositó en un chip junto con un conjugado de detección que consiste de aripiprazol conjugado con un fluoróforo. En este formato competitivo como se muestra en la Fig. 3, un nivel bajo de analito (aripiprazol) da como resultado una señal alta, mientras que un nivel alto de analito (aripiprazol) da como resultado una señal baja.

La Fig. 4 muestra el diseño de chip de un dispositivo de ensayo de flujo lateral de acuerdo con una realización de la presente invención. El dispositivo incluye una zona o área para recibir la muestra, una zona conjugada (que contiene compañero(s) de enlace competitivo deseado) y una zona de reacción (se indican ocho áreas dentro de la zona de reacción, cada área puede contener un anticuerpo deseado separado). La muestra fluye desde la zona de muestra a través de la zona conjugada y a la zona de reacción.

Las Figs. 5-8 muestran curvas de respuesta a dosis típicas para un control positivo de aripiprazol (muestra que contiene aripiprazol) generado con el anticuerpo 5C7 depositado en la zona de reacción 2 y un compañero de enlace competitivo de aripiprazol marcado en la zona conjugada (Fig. 5), un control positivo de olanzapina (muestra que contiene olanzapina) generado con el anticuerpo 4G9-1 depositado en la zona de reacción 4 y un compañero de enlace competitivo marcado con olanzapina en la zona conjugada (Fig. 6), un control positivo de quetiapina (muestra que contiene quetiapina) generado con el anticuerpo 11 depositado en la zona de reacción 6 y un compañero de enlace competitivo de quetiapina marcado en la zona conjugada (Fig. 7) y un control positivo de risperidona (muestra que contiene risperidona) generado con el anticuerpo 5-9 depositado en la zona de reacción 8 y un compañero de enlace competitivo de risperidona marcado en la zona conjugada (Fig. 8). Los compañeros de enlace competitivos marcados en la zona conjugada compiten con los fármacos presentes en las muestras por el enlace con los anticuerpos.

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

Tabla 2

Aripiprazol-Clon 5C7-Modelo Matemático 1 (0 ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición Leída	Area Pico Media	Altura Pico Media	Fondo Medio
ARIP-MM1	OLAN, QUET, RISP	ARIP	2	0.77	1.56	3.99
ARIP-MM1	OLAN, QUET, RISP		4	-0.02	0.06	4.14
ARIP-MM1	OLAN, QUET, RISP		6	0.09	0.10	4.29
ARIP-MM1	OLAN, QUET, RISP		8	0.13	0.12	4.61
Otros Conjugados no enlazan con Aripiprazol						

En referencia a la Tabla 3, se deposita una muestra que no contiene olanzapina en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona conjugada (esta vez conteniendo aripiprazol marcado, quetiapina marcada, y risperidona marcada, pero no olanzapina marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4. La Tabla 3 siguiente muestra los resultados, confirmando que no hay respuesta a la dosis y los conjugados de aripiprazol, quetiapina y risperidona que se mueven por acción capilar a través de la zona de reacción no enlazan con el anticuerpo de olanzapina.

Tabla 3

OLAN-Clon 4G9-1-Modelo Matemático 1 (0ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición Leída	Area Pico Media	Altura Pico Media	Fondo Medio
OLAN-MM1	ARIP, QUET, RISP		2	-0.03	0.05	4.38
OLAN-MM1	ARIP, QUET, RISP	OLAN	4	0.74	1.10	4.56
OLAN-MM1	ARIP, QUET, RISP		6	0.06	0.09	4.79
OLAN-MM1	ARIP, QUET, RISP		8	0.11	0.13	5.17
Otros Conjugados no enlazan con Olanzapina						

En referencia a la Tabla 4, se deposita una muestra que no contiene quetiapina en la zona de muestra y se

mueve por acción capilar a través de la zona conjugada (esta vez conteniendo aripiprazol marcado, olanzapina marcada, y risperidona marcada, pero no quetiapina marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6. La Tabla 4 siguiente muestra los resultados, confirmando que no hay respuesta a la dosis y los conjugados de aripiprazol, olanzapina y risperidona que se mueven por acción capilar a través de la zona de reacción no enlazan con el anticuerpo de quetiapina.

Tabla 4

Quetiapina-Clon 11-Modelo Matemático 1 (0 ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición Leida	Area Pico Media	Altura Pico Media	Fondo Medio
QUET-MM1	ARIP,OLAN,RISP		2	-0.01	0.07	3.85
QUET-MM1	ARIP,OLAN,RISP		4	0.01	0.12	4.01
QUET-MM1	ARIP,OLAN,RISP	QUET	6	0.03	0.08	4.24
QUET-MM1	ARIP,OLAN,RISP		8	0.04	0.07	4.56
Otros Conjugados no enlazan con Quetiapina						

En referencia a la Tabla 5, se deposita una muestra que no contiene risperidona en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona conjugada (esta vez conteniendo aripiprazol marcado, olanzapina marcada, y quetiapina marcada, pero no risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. La Tabla 5 siguiente muestra los resultados, confirmando que no hay respuesta a la dosis y los conjugados de aripiprazol, olanzapina y quetiapina que se mueven por acción capilar a través de la zona de reacción no enlazan con el anticuerpo de risperidona.

Tabla 5

Risperidona-Clon 5-9-Modelo Matemático 1 (0 ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición Leida	Area Pico Media	Altura Pico Media	Fondo Medio
RISP-MM1	ARIP,OLAN, QUET		2	0.02	0.11	7.43
RISP-MM1	ARIP,OLAN, QUET		4	0.05	0.14	7.73
RISP-MM1	ARIP,OLAN, QUET		6	0.20	0.19	8.11
RISP-MM1	ARIP,OLAN, QUET	RISP	8	1.97	3.23	8.85
Otros Conjugados no enlazan con Risperidona						

Para confirmar que los conjugados de los compañeros de enlace competitivo marcados enlazan sólo con sus anticuerpos respectivos depositados en las zonas de reacción, se llevaron a cabo controles negativos adicionales usando de nuevo muestras que no contienen fármacos. En referencia a la Tabla 6, una muestra que no contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona conjugada (esta vez conteniendo aripiprazol marcado) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, así como anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6 y anticuerpo de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. La Tabla 6 siguiente muestra los resultados, confirmando que no existe una respuesta a la dosis, excepto para el anticuerpo 5C7 de aripiprazol (en la zona de reacción 2).

Tabla 6

Aripiprazol-Clon 5C7-Modelo Matemático 1 (0 ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición Leida	Area Pico Media	Altura Pico Media	Fondo Medio
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP	ARIP	2	60.34	97.53	5.44
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		4	2.86	3.91	11.66
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		6	1.12	1.23	11.03
ARIP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		8	3.14	4.19	12.94
Sólo enlaza la Zona de Reacción de Aripiprazol						

En referencia a la Tabla 7, una muestra que no contiene olanzapina se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona del conjugado (esta vez conteniendo olanzapina marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, así como anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6 y anticuerpo de risperidona (5-9) en reacción zona 8. La tabla 7 siguiente muestra los resultados,

confirmando que no existe una respuesta a la dosis, excepto para el anticuerpo de olanzapina 4G9-1 (en la zona de reacción 4).

Tabla 7

OLAN-Clon 4G9-1-Modelo Matemático 1 (0 ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición Leida	Area Pico Media	Altura Pico Media	Fondo Medio
OLAN-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		2	0.02	0.08	4.86
OLAN-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP	OLAN	4	34.23	51.80	5.39
OLAN-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		6	0.22	0.32	5.39
OLAN-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		8	0.15	0.17	5.59
Sólo enlaza la Zona de Reacción de Olanzapina						

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

Tabla 8

Quetiapina-Clon 11-Modelo Matemático 1 (0 ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición Leida	Area Pico Media	Altura Pico Media	Fondo Medio
QUET-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		2	0.13	0.41	10.02
QUET-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		4	0.08	0.23	10.47
QUET-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP	QUET	6	140.35	181.33	7.91
QUET-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		8	1.58	2.61	11.53
Sólo enlaza la Zona de Reacción de Quetiapina						

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

Tabla 9

Risperidona-Clon 5-9-Modelo Matemático 1 (0 ng/ml Conc.)						
Ensayo-MM	Conj	Zona de Reacción	Posición Leida	Area Pico Media	Altura Pico Media	Fondo Medio
RISP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		2	1.03	1.51	9.07
RISP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		4	0.65	0.91	9.60
RISP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP		6	2.61	6.39	10.48
RISP-MM1	ARIP,OLAN,QUET,RISP	RISP	8	55.98	100.91	11.58
Sólo enlaza la Zona de Reacción de Risperidona						

Los resultados mostrados con anterioridad confirman que los conjugados de los compañeros de enlace competitivos marcados enlazan solamente con sus anticuerpos respectivos en la zona de reacción.

Las Figs. 9-12 muestran curvas de respuesta a dosis típicas en las zonas de reacción de anticuerpos específicos, y prueban la concentración baja/alta de respuesta a dosis para cada ensayo específico en presencia de otros conjugados. En la Fig. 9, una muestra que contiene aripirazol se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona del conjugado (esta vez conteniendo aripirazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada, y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de aripirazol (5C7) en la zona de reacción 2. Se generó una curva de respuesta a dosis típica

como se muestra en la Fig. 9 solo para aripiprazol, y no para olanzapina, quetiapina o risperidona.

En la Fig. 10, una muestra que contiene olanzapina se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona conjugada (esta vez conteniendo aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4. Se generó una curva de respuesta a dosis típica como se muestra en la Fig. 10 solo para olanzapina, y no para aripiprazol, quetiapina o risperidona.

En la Fig. 11, una muestra que contiene quetiapina se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona del conjugado (esta vez conteniendo aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6. Se generó una curva típica de respuesta a dosis como se muestra en la Fig. 10 solo para quetiapina, y no para aripiprazol, olanzapina o risperidona.

En la Fig. 12, una muestra que contiene risperidona se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona conjugada (esta vez conteniendo aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada, y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene de nuevo anticuerpo de risperidona (5-9) en la zona de reacción 8. Se generó una curva de respuesta a dosis típica como se muestra en la Fig. 12 solo para risperidona, y no para aripiprazol, olanzapina o quetiapina.

Las Figs. 13-16 muestran las curvas de respuesta a dosis típicas para cada ensayo en presencia de otros conjugados y anticuerpos. En la Fig. 13, una muestra que contiene aripiprazol se deposita en la zona de muestra y se mueve por acción capilar a través de la zona conjugada (conteniendo de nuevo aripiprazol marcado, olanzapina marcada, quetiapina marcada y risperidona marcada) y a la zona de reacción. La zona de reacción contiene nuevamente anticuerpo de aripiprazol (5C7) en la zona de reacción 2, así como anticuerpo de olanzapina (4G9-1) en la zona de reacción 4, anticuerpo de quetiapina (11) en la zona de reacción 6 y anticuerpo de risperidona (5-9) en reacción zona 8. Se generó una curva de respuesta a dosis típica para aripiprazol, como se muestra en la Fig. 13. Cuando se depositó una muestra que contenía olanzapina en la zona de muestra de este chip, se generó una curva de respuesta a dosis típica para olanzapina como se muestra en la Fig. 14. Cuando se depositó una muestra que contenía quetiapina en la zona de muestra de este chip, se generó una curva de respuesta a dosis típica para la quetiapina, como se muestra en la Fig. 15. Cuando se depositó una muestra que contenía risperidona en la zona de muestra de este chip, se generó una curva de respuesta a dosis típica para risperidona como se muestra en la Fig. 16.

Las Figs. 17-20 muestran comparaciones de curvas de respuesta a dosis generadas como controles positivos (Figs. 5-8) con curvas de respuesta a dosis generadas en el formato múltiplex (Figs. 13-16) La comparación para el aripiprazol se muestra en la Fig. 17; para olanzapina en la Fig. 18; para quetiapina en la Fig. 19; y para risperidona en la Fig. 20. Estas figuras muestran que las curvas de control positivo son similares a las curvas multiplex.

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

LISTADO DE SECUENCIAS

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

<120> Anticuerpos para Aripiprazol y Uso de los Mismos

<130> CDS5129WOPCT

<150> US 61/691,522

<151> 2012-08-21

<160> 56

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 399

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 666 000 T3

<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 1

5	atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct ggatatctgg tacctatggg	60
	gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgg caacaggaga taaggctact	120
10	atgagctgca agtccagtc gagtctgttc aacagtagaa accaaaagag ctacttggcc	180
	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

20 <210> 2
<211> 399
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 2

30	atgggattca gcaggatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctacagggtgt ccaactcccag	60
	gctttttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
35	tgcaaggcct ctggctccac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct	180
	agacagggcc tggaatggat tggagctatt tatccaggaa atgggtgatac ttcctacaat	240
	cagaagttca agggcagggc cacactgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
40	cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcgggtctatt tctgtgctaa ctggggccttt	360
	gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca	399

45 <210> 3
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 3

55

ES 2 666 000 T3

	Met	Glu	Ser	Gln	Thr	Gln	Val	Leu	Met	Ser	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Ser	
	1				5					10					15		
5	Gly	Thr	Tyr	Gly	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	
				20					25					30			
10	Val	Ala	Thr	Gly	Asp	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	
				35				40					45				
15	Leu	Phe	Asn	Ser	Arg	Asn	Gln	Lys	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	
		50					55					60					
20	Lys	Pro	Trp	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	
	65					70					75					80	
25	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	
					85					90					95		
30	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Ile	Tyr	
				100					105					110			
35	Tyr	Cys	Gln	Asn	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	
			115					120					125				
40	Lys	Leu	Glu	Ile	Arg												
		130															
	<210> 4																
	<211> 133																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
45	<400> 4																
50	Met	Gly	Phe	Ser	Arg	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Thr	Gly	
	1				5					10					15		
55	Val	His	Ser	Gln	Ala	Phe	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	
				20					25					30			

	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	
30	<210> 5 <211> 399 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
35	<220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 5	
40	atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct ggatatctgg tacctatggg	60
	gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgg caacaggaga taaggctact	120
45	atgagctgca agtccagtca gagtctgttc aacagtagaa accaaaagag ctacttggcc	180
	tggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg	240
	gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc	300
50	atcagcagtg tgcaggctga agacctggca atttattact gtcagaatga ttatagttat	360
	ccattcacgt tcggcacggg gacaaaattg gaaataaga	399
55	<210> 6 <211> 399 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
60	<220> <223> Secuencia de Anticuerpo <400> 6	
65		

ES 2 666 000 T3

atgggattca gcaggatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccaactcccag 60
 gctttttctac 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 gcgggtctatt tctgtgctaa ctgggggcttt 360
 gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca 399

<210> 7

<211> 133

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

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

<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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

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

45

Leu Ser Val Ser Ser
 130

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

50

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

55

<400> 9

60

ES 2 666 000 T3

	atggagtcac agactcaggt ctttgtattc gtgttgctct ggttgtctgg tggagatgga	60
	gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc	120
5	atcacctgca aggccagtc gaatgtggga atttatgttt cctggatatca acagaaacca	180
	gggaaatctc ctaaagcact aatttactgg tcttcaaacc ggttcactgg agtccctgat	240
10	cgtttcacag gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcaccga tgtgcagtct	300
	gaagacttgg cagattatct ctgtgagcaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg	360
15	gggaccaagc tggaaataaa a	381
	<210> 10	
	<211> 399	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
25	<400> 10	
	atggaaagac actggatctt tctcttctctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccaactcccag	60
30	gtccaactgc agcagtctgc ggctgaactg gcaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
	tgcaagactt ctggctacac cttcactagc gaccggatgc actgggtaac acagaggcct	180
	ggacagggtc tggagtggat tggatacatt cttcctagaa atgtttatac taaatacaat	240
35	aaaaagttca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccagtat agcctacatc	300
	caactgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtaaa gtctgacggg	360
40	ggctactggg gccaaaggac cactctcaca gtctctca	399
	<210> 11	
	<211> 127	
	<212> PRT	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
50	<400> 11	

ES 2 666 000 T3

	Met	Glu	Ser	Gln	Thr	Gln	Val	Phe	Val	Phe	Val	Leu	Leu	Trp	Leu	Ser	
	1				5					10					15		
5	Gly	Gly	Asp	Gly	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Gln	Lys	Phe	Met	Ser	
				20					25					30			
10	Thr	Ser	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	
			35					40					45				
15	Val	Gly	Ile	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	
		50					55					60					
20	Lys	Ala	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ser	Ser	Asn	Arg	Phe	Thr	Gly	Val	Pro	Asp	
	65					70					75					80	
25	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr	
					85					90					95		
30	Asp	Val	Gln	Ser	Glu	Asp	Leu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Glu	Gln	Tyr	Ser	
				100					105					110			
35	Ser	Asp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
			115					120					125				
	<210>	12															
	<211>	133															
	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
	<223>	Secuencia de Anticuerpo															
40	<400>	12															

ES 2 666 000 T3

	Met	Glu	Arg	His	Trp	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly	
	1				5					10					15		
5	Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Ala	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	
				20				25						30			
10	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
			35				40						45				
15	Thr	Ser	Asp	Arg	Met	His	Trp	Val	Ile	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
	50						55					60					
20	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Leu	Pro	Arg	Asn	Val	Tyr	Thr	Lys	Tyr	Asn	
	65					70				75						80	
25	Lys	Lys	Phe	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	
				85					90					95			
30	Ile	Ala	Tyr	Ile	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	
				100					105					110			
35	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Ser	Asp	Gly	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
			115					120					125				
40	Leu	Thr	Val	Ser	Ser												
			130														
45	<210> 13																
	<211> 381																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia Artificial																
50	<220>																
	<223> Secuencia de Anticuerpo																
55	<400> 13																
60	atggagtcac	agactcaggt	ctttgtattc	gtgttgctct	ggttgctctgg	tggtgatgga											60
	gacattgtga	tgaccagtc	tcaaaaattc	atgtccacat	cactaggaga	cagggtcagc											120
	atcacctgca	aggccagtca	gaatgtggga	atttatgtat	cctggatatca	acagaaacca											180
55	gggaaatctc	ctaaagcact	aattttattg	gcatcaaacc	ggttcactgg	agtcctctgat											240
	cgcttcacag	gcagtggatc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcaccaa	tgtgcagtct											300
60	gaagacttgg	cagaatattt	ctgtgaacaa	tatagcagcg	atccgtatac	gttcggatcg											360
	gggaccaagc	tagaaataaa	a														381
65	<210> 14																
	<211> 399																

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>

5 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 14

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

<210> 15
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 15

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 Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp	65 70 75 80
60	Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr	85 90 95
65	Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser	100 105 110
	Ser Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	115 120 125

<210> 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

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

35

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

40

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

45

Leu Thr Val Ser Ser
 130

<210> 17
 <211> 393
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

55

<400> 17

ES 2 666 000 T3

	atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagtagtgat	60
	gttgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc	120
5	tcttggttggc ctagtcagag ccttgttagac agttatggaa acacctatctt acattgggtat	180
	ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct	240
10	ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc	300
	agagtggagg ctgaggatct ggggaatttac ttttgctctc aaactacata tgttccgtat	360
15	acgttcggat cggggaccaa gctggaaatg aaa	393
	<210> 18	
	<211> 420	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
25	<400> 18	
	atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccaactcccag	60
30	gttcagctgc accagtctgg agctgagctg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc	120
	tgcaaggcta ccggctacac atttagtagg tactggatag agtggataaa acagaggcct	180
	ggccatggcc ttgagtggat tggagagttt ctacctggaa gtggaaattc taactacaat	240
35	gctaaattca agggcaaggc caccttcact gcagcaacat cctccaacac agcctacatg	300
	caactcagca gtgtgacatc tgaagactct gccgtctatt tctgtgcaac ctggtacgat	360
40	gttaactacc gctatcttat ggactattgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	420
	<210> 19	
	<211> 131	
	<212> PRT	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
50	<400> 19	

ES 2 666 000 T3

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

<210> 20

<211> 140

<212> PRT

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

45 <400> 20

50

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

<210> 22
 <211> 420
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 22
 10 atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ccgcaggtgt ccactcccag 60
 gttcagctgc agcagtctgg agctgtactg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc 120
 15 tgcaaggcta ctggctacac attcattagg tactggatag agtgggtaaa gaagaggcct 180
 ggacatggcc ttgactggat tggagaaatt ttacctggaa gtggaagttc taactacaat 240
 20 gagaacttca aggtcaaggc cactttcact gtagatactt cctccaacac agcctacatg 300
 caactcaaca gcctgacatc tcaggactct gccgtctatt actgtgcaat ttggtacgat 360
 ggtaattacc gctctcttat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
 25
 <210> 23
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 30
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 23
 35
 40

ES 2 666 000 T3

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

ES 2 666 000 T3

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

	atggaatgga zctgggtett tcttttcttc c-gtcagtaa ccgcagggtgt ccactcccag	60
	gttcagctgc agcagtctgg agctgtactg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc	120
5	tgcaaggcta ctggctacac attcattagg tactggatag agtgggtaaa gaagaggcct	180
	ggacatggcc ttgactggat tggagaaatt ttacctggaa gtggaagttc taactacaat	240
10	gagaacttca aggtcaaggc cactttcact gtagatactt cctccaacac agcctacatg	300
	caactcaaca gcctgacatc tcaggactct gccgtctatt actgtgcaat ttggtacgat	360
	ggtaattacc gctctcttat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	420
15	<210> 27	
	<211> 131	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
25	<400> 27	

ES 2 666 000 T3

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

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

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 28

ES 2 666 000 T3

	Met	Glu	Trp	Thr	Trp	Val	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly	
	1				5					10					15		
5	Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Val	Leu	Met	Lys	
				20				25						30			
10	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Tyr	Thr	Phe	
			35					40					45				
15	Ile	Arg	Tyr	Trp	Ile	Glu	Trp	Val	Lys	Lys	Arg	Pro	Gly	His	Gly	Leu	
		50					55					60					
20	Asp	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Leu	Pro	Gly	Ser	Gly	Ser	Ser	Asn	Tyr	Asn	
	65					70					75					80	
25	Glu	Asn	Phe	Lys	Val	Lys	Ala	Thr	Phe	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	
					85					90					95		
30	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Gln	Asp	Ser	Ala	Val	
				100					105					110			
35	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Asn	Tyr	Arg	Ser	Leu	Met	Asp	
			115					120					125				
40	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		130					135					140					

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

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 29

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

65

<210> 30
 <211> 414
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 30

10

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

25

<210> 31
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 31

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

60

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

65

Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	His	Tyr	Tyr
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

ES 2 666 000 T3

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

	atgaggaccc ctgctcagtt tcttggaatc ttgttgctct ggtttccagg tatcaagtgt	60
5	gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact	120
	atctcttgca aggcgagtc ggacattaat cgctatttaa gctgggtcct gcagaaacca	180
10	gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt acaaacagat tagtagatgg ggtcccatca	240
	aggttcagtg gcagtgatc tggacaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat	300
15	gaagatttgg gaatttatta ttgtctacat tatgctgagt ttctcccac gttcggtgct	360
	gggactaagc tggagctgaa a	381
20	<210> 34 <211> 414 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
25	<220> <223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 34	
30	atgtacttgg gactgaactg tgtattcata gtttttctct taaaagggtgt ccagagtga	60
	gtgaaacttg aggagtctgg aggaggcttg gtacaacctg gaggatccat gaaactctcc	120
	tgtgttgctc ctggattcat tttcagtaac tactggatgg actggatccg ccagtctcca	180
35	gagaaggggac ttgagtgggt tgctcaaatt agattgagat ctaataatta tgcgacacat	240
	tatgcggagt ctttgaaagg gaggttcacc atctcaagag atgattccaa aagtactgtc	300
40	tacctgcaaa tgaacagttt aagaactgaa gactctggca tttattactg tacgaggact	360
	atgattacga caccagcta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca	414
45	<210> 35 <211> 127 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	
50	<220> <223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 35	
55		

ES 2 666 000 T3

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

ES 2 666 000 T3

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

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

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 37

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

<210> 38
 <211> 414

ES 2 666 000 T3

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 38

```

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

```

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

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 39

```

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

    Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
40          20          25          30

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

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

    Gln Leu Leu Val Tyr Asn Thr Lys Ser Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser
55          65          70          75          80

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

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

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

```

<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

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

45

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

<210> 41
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

55

<400> 41

60

ES 2 666 000 T3

	atggattttc aggtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catactgtcc	60
	agaggacaaa ttgtttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctct gggggaggag	120
5	atcaccctaa cctgcagtgc cagctcgagt gtaaattaca tgcactggta ccagcagaag	180
	tcaggcactt ctcccaaact cttgatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccct	240
10	tctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc ttttattctc tcacaatcag cagtgtggag	300
	gctgaagatg ctgccgatta ttactgccat cagtggagta gttatccgta cacgttcgga	360
	ggggggacca agctggaaat aaaa	384
15	<210> 42	
	<211> 408	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 42	
25	atggaatgga gttggatatt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag	60
	gtccagttgc agcagtctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
30	tgcaaggctt ctggatacac attcactaac tatgttattt actgggtgaa gcagaagcct	180
	gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatggtac taagtacaat	240
35	gagaagttca aaggcaaggc cacactgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
	gagctcagta gcctgacctc tgaggactct gcggtctatt actgtgcctg taacttcctc	360
	tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca	408
40	<210> 43	
	<211> 128	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
	<400> 43	
50		
55		

ES 2 666 000 T3

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

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

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

<210> 47

<211> 127

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

25 <400> 47

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

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

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

40 Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Leu Gly Gln Ser Pro
 50 55 60

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

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

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

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

60 <210> 48

<211> 137

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

65 <220>

<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 48

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

<210> 49

<211> 393

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

45	<220>	
	<223> Secuencia de Anticuerpo	
50	<400> 49	
	atggagacag acacactcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ttccactggt	60
	gacattgtac tgacacagtc tcctgtttcc ttaactatatt ctctgggccca gagggccacc	120
55	atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt gcatctagct atagttatat gcaactggtac	180
	caacagaaag caggacagcc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct	240
60	ggggtccctg ccagggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat	300
	cctgtggagg aggcggatac tgcaacatac tactgtcaac acaattggga ggttcctccg	360
65	acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aag	393

<210> 50
 <211> 423
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 <400> 50
 10 atggactcca ggctcaattt agttttcctt gtccttggtt taaaagggtgt ccagtgtgat 60
 gtgcagttgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gaggggtccc gaaactctcc 120
 15 tgtgcagcct ctggattcac gttcagtagc tttggaatgc actgggttcg tcaggctcca 180
 gagaaggggc tggaatgggt cgcatatatt agtagtggca gtagtaccat ctactataga 240
 20 gacacagtga agggccgatt caccatctcc agagacaatc ccaagaacac cctgttcctg 300
 caaatgacca gtctaaggct tgaggacacg gccatgtatt actgtgcaag agggggggta 360
 gtagtttcga aagatggaaa ctttgactac tggggccaag gcaccactct cgcagtctcc 420
 25 tca 423
 <210> 51
 <211> 131
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo
 35 <400> 51
 40

ES 2 666 000 T3

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

ES 2 666 000 T3

	Met	Asp	Ser	Arg	Leu	Asn	Leu	Val	Phe	Leu	Val	Leu	Val	Leu	Lys	Gly	
	1				5					10					15		
5	Val	Gln	Cys	Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	
				20					25					30			
10	Pro	Gly	Gly	Ser	Arg	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	
			35					40					45				
15	Ser	Ser	Phe	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	
		50					55					60					
20	Glu	Trp	Val	Ala	Tyr	Ile	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Arg	
	65					70					75					80	
25	Asp	Thr	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Pro	Lys	Asn	
					85					90					95		
30	Thr	Leu	Phe	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	
				100					105					110			
35	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	Val	Val	Val	Ser	Lys	Asp	Gly	Asn	Phe	
			115					120					125				
40	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Ala	Val	Ser	Ser				
		130					135					140					

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

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

45	<400> 53															
50	atgatgtcct	ctgctcagtt	ccttggyctc	ctgttgctct	gttttcaagg	taccagatgt										60
	gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagagtcacc										120
	aycagttgca	gtgcaagtca	gggcattagc	aattatttaa	actggtatca	gcagaaacca										180
55	gatggaactg	ttaaactcct	gatctattac	acatcaagtt	tacactcagg	agtcccatca										240
	aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagat	tattctctca	ccatcagcaa	cctggaacct										300
60	gaagatattg	ccacttacta	ttgtcagcag	tatagtaagc	ttccgtacac	gttcgggagg										360
	gggaccaaac	tggaataaaa	a													381

65 <211> 399

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

<400> 54

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

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

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo

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

<400> 55

40	Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln	1 5 10 15
45	Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser	20 25 30
50	Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Xaa Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly	35 40 45
55	Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val	50 55 60

55

60

ES 2 666 000 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

<210> 56
 <211> 133
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo

25 <400> 56

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

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

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

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

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

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

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

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

60 Leu Thr Val Ser Ser
 130

Reivindicaciones

1. Un anticuerpo aislado o un fragmento de enlace del mismo, que enlaza con aripiprazol y que es un anticuerpo aislado o un fragmento de enlace del mismo seleccionado del grupo que consiste de:

- a) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:43 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44;
- b) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:47 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:48;
- c) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52;
- d) un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1a), en donde:

- a) la secuencia de CDR1 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 46 a 55 de la SEQ ID NO: 43;
- b) la secuencia de CDR2 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 71 a 77 de la SEQ ID NO: 43;
- c) la secuencia de CDR3 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácido 110 a 118 de la SEQ ID NO: 43;
- d) la secuencia de CDR1 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácido 45 a 54 de la SEQ ID NO: 44
- e) la secuencia de CDR2 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 44, y
- f) la secuencia de CDR3 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 118 a 125 de SEQ ID NO: 44;

3. El anticuerpo de la reivindicación 1b), en donde:

- a) la secuencia de CDR1 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 44 a 54 de la SEQ ID NO: 47;
- b) la secuencia de CDR2 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 70 a 76 de la SEQ ID NO: 47;
- c) la secuencia de CDR3 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 109 a 117 de la SEQ ID NO: 47
- d) la secuencia de CDR1 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 48;
- e) la secuencia de CDR2 de la cadena pesada comprende residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 48; y
- f) la secuencia de CDR3 de la cadena pesada que comprende los residuos de aminoácidos 118 a 126 de la SEQ ID NO: 48.

4. El anticuerpo de la reivindicación 1c), en donde:

- a) la secuencia de CDR1 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 44 a 58 de la SEQ ID NO: 51;
- b) la secuencia de CDR2 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 74 a 80 de la SEQ ID NO: 51;
- c) la secuencia de CDR3 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 113 a 121 de la SEQ ID NO: 51
- d) la secuencia de CDR1 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 52
- e) la secuencia de CDR2 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 52; y
- f) la secuencia de CDR3 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 118 a 130 de la SEQ ID NO: 52.

5. El anticuerpo de la reivindicación 1d), en donde:

- 5 a) la secuencia de CDR1 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 44 a 54 de la SEQ ID NO: 55;
b) la secuencia de CDR2 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 70 a 76 de la SEQ ID NO: 55;
c) la secuencia de CDR3 de la cadena ligera comprende los residuos de aminoácidos 109 a 117 de la SEQ ID NO: 55;
d) la secuencia de CDR1 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 45 a 54 de la SEQ ID NO: 56;
e) la secuencia de CDR2 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 69 a 85 de la SEQ ID NO: 56; y
10 f) la secuencia de CDR3 de la cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 118 a 122 de la SEQ ID NO: 56.
- 15 **6.** El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo de fragmentos que consiste de fragmentos Fv, F(ab'), F(ab')₂, scFv, minicuerpo y diacuerpo.
- 7.** El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- 20 **8.** Un kit de ensayo que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1.
- 9.** Un dispositivo de ensayo que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1; opcionalmente en donde el dispositivo es un dispositivo de ensayo de flujo lateral
- 25 **10.** Un método para detectar aripiprazol en una muestra, el método comprendiendo:
(i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo de la reivindicación 1 marcado con un marcador detectable, en donde el anticuerpo marcado y el aripiprazol presentes en la muestra forman un complejo marcado; y
(ii) detectar el complejo marcado para detectar aripiprazol en la muestra.
- 30 **11.** Un método de inmunoensayo competitivo para detectar aripiprazol en una muestra, el método comprendiendo:
(i) poner en contacto una muestra con el anticuerpo de la reivindicación 1, y con aripiprazol o un compañero de enlace competitivo de aripiprazol, en donde uno del anticuerpo y el aripiprazol o el compañero de enlace competitivo del mismo está marcado con un marcador detectable, y en donde la muestra aripiprazol compite con el aripiprazol o el compañero de enlace competitivo del mismo para enlazar con el anticuerpo; y
(ii) detectar el marcador para detectar el aripiprazol de la muestra.
- 35 **12.** El método de la reivindicación 11 en donde:
i) el aripiprazol o el compañero de enlace competitivo del mismo está marcado con el marcador detectable;
ii) el anticuerpo está marcado con un marcador detectable; o
iii) el inmunoensayo se realiza en un dispositivo de ensayo de flujo lateral y la muestra se aplica al dispositivo.
- 40 **13.** El método de la reivindicación 10 ó 11, que comprende además detectar la presencia de uno o más analitos además de aripiprazol.
- 45 **14.** El método de la reivindicación 13 en donde el uno o más analitos son fármacos antipsicóticos distintos del aripiprazol.
- 50 **15.** El método de la reivindicación 14 en donde los fármacos antipsicóticos distintos del aripiprazol se seleccionan del grupo que consiste de: risperidona, paliperidona, quetiapina, olanzapina y metabolitos de los mismos.

55

Fig. 1

3C1

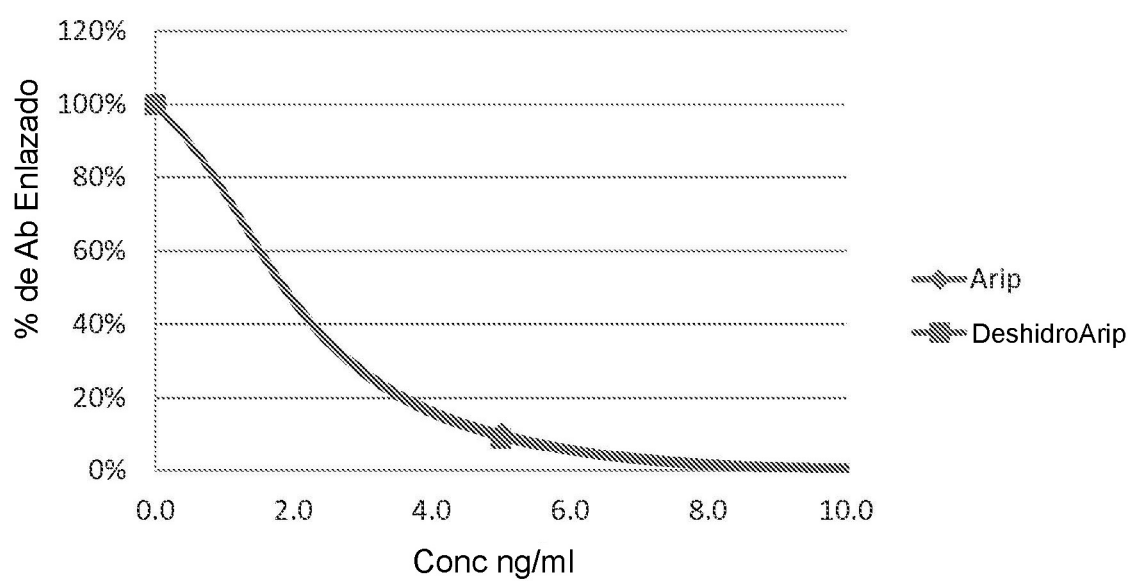


Fig. 2

3D7

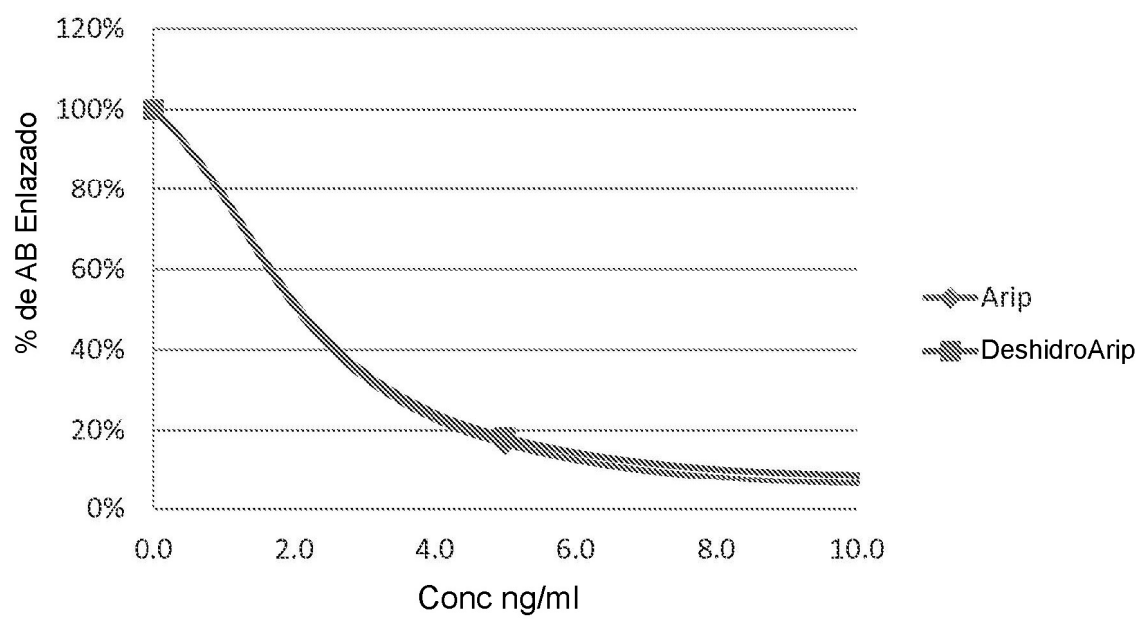


Fig. 3

Formatos Competitivos: Ab Abajo

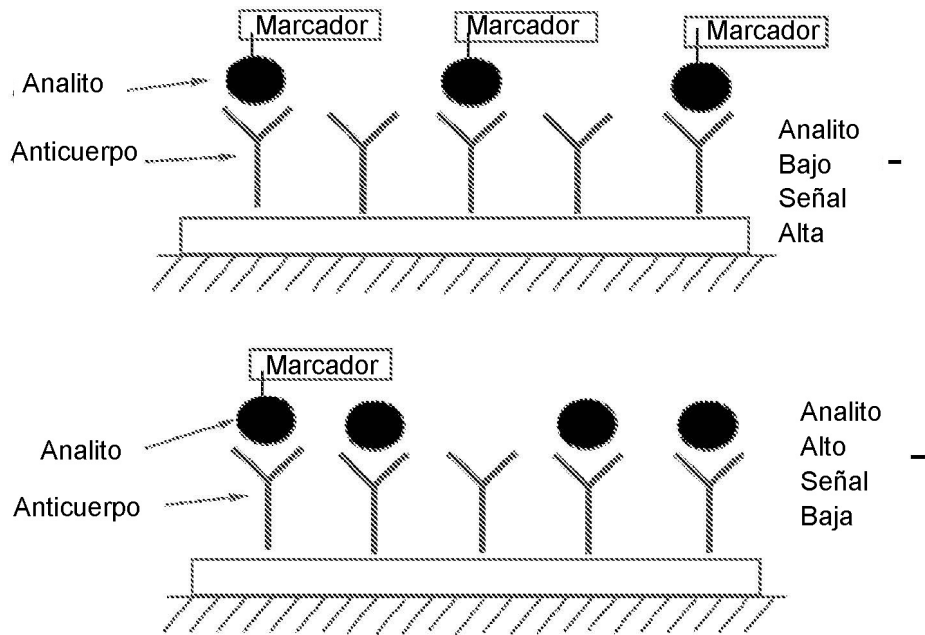


Fig. 4

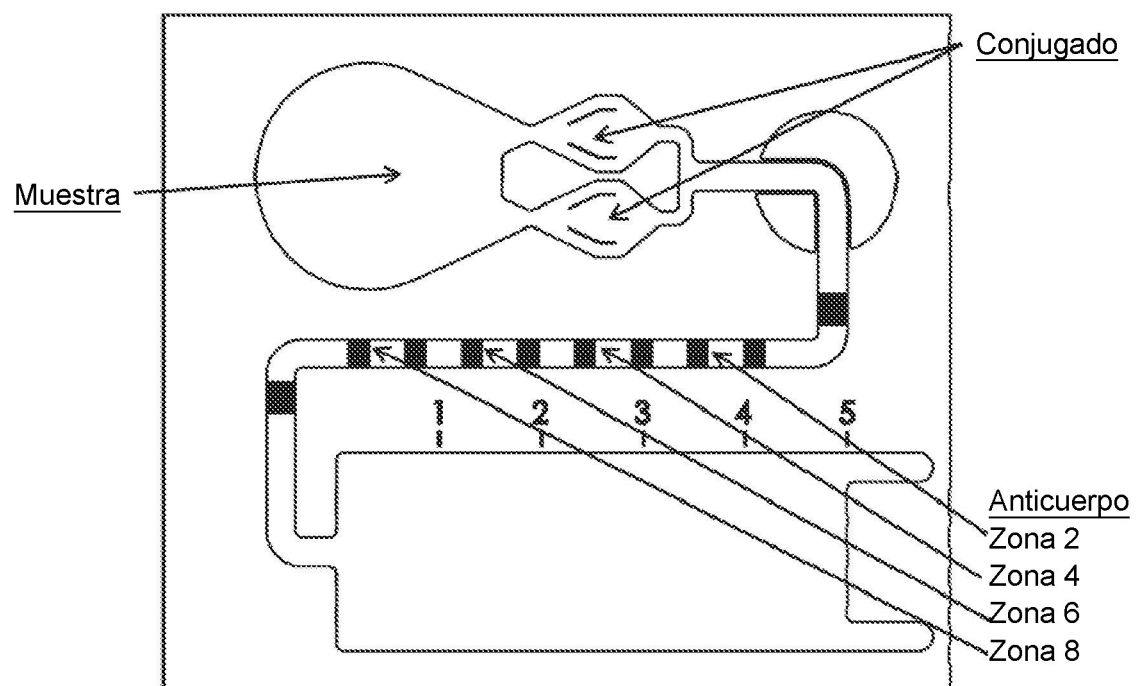


Fig. 5

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

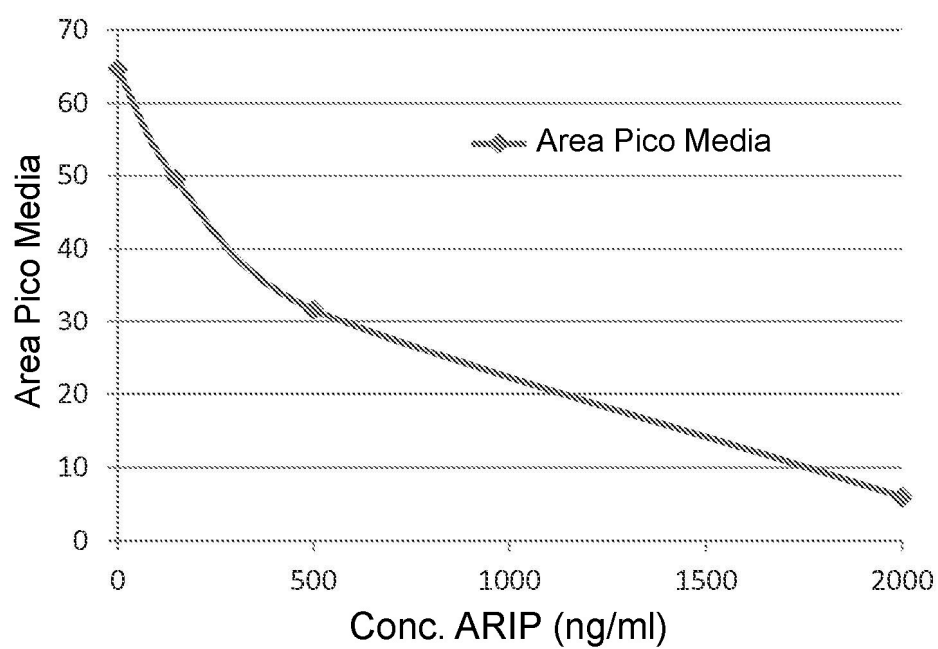


Fig. 6

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

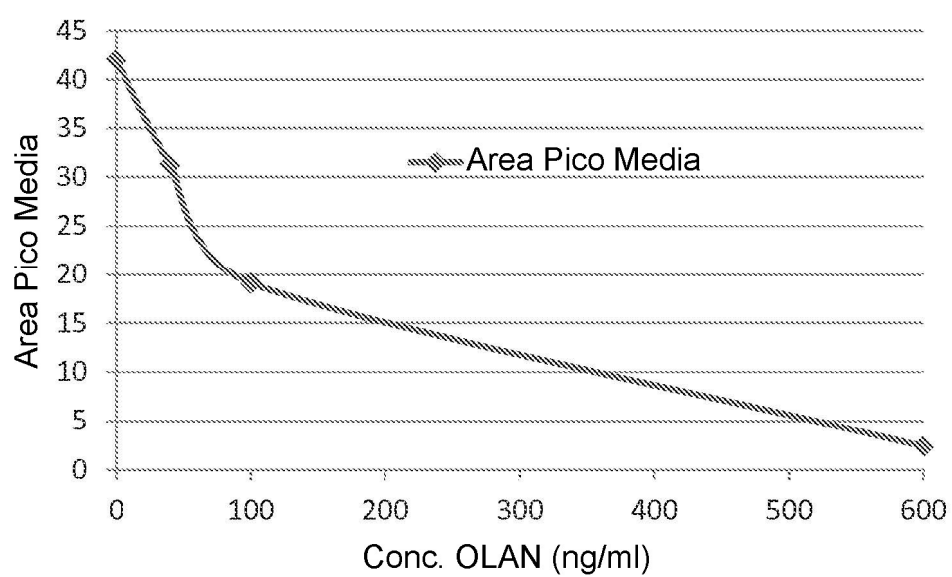


Fig. 7

Area Pico Media QUET frente a Conc.
Clon 11

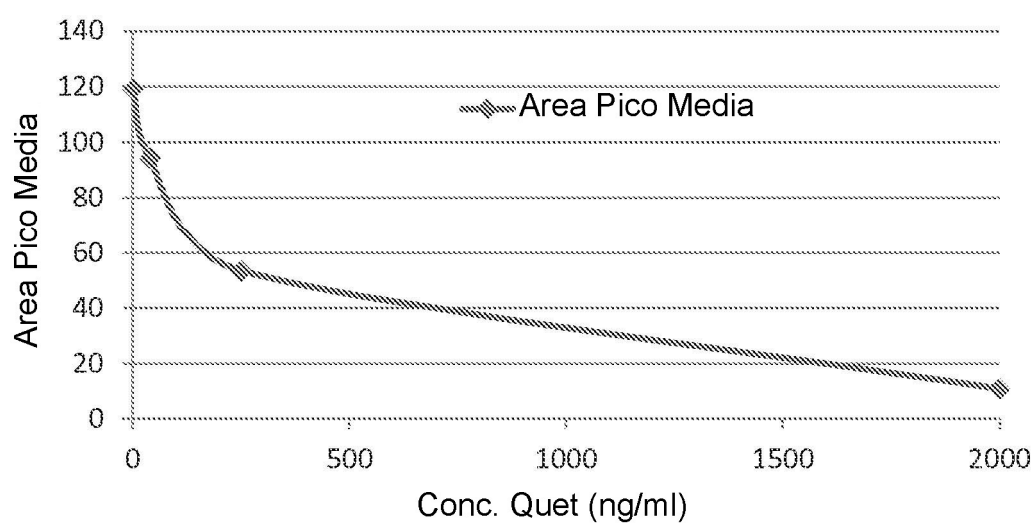


Fig. 8

Area Pico Media RISP frente a Conc.
Clon 5-9

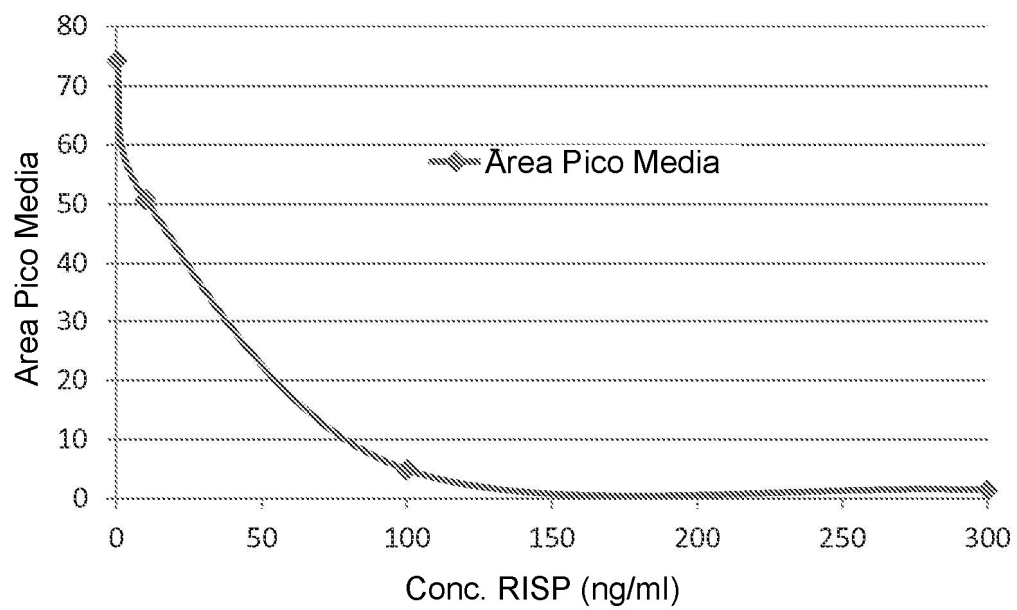
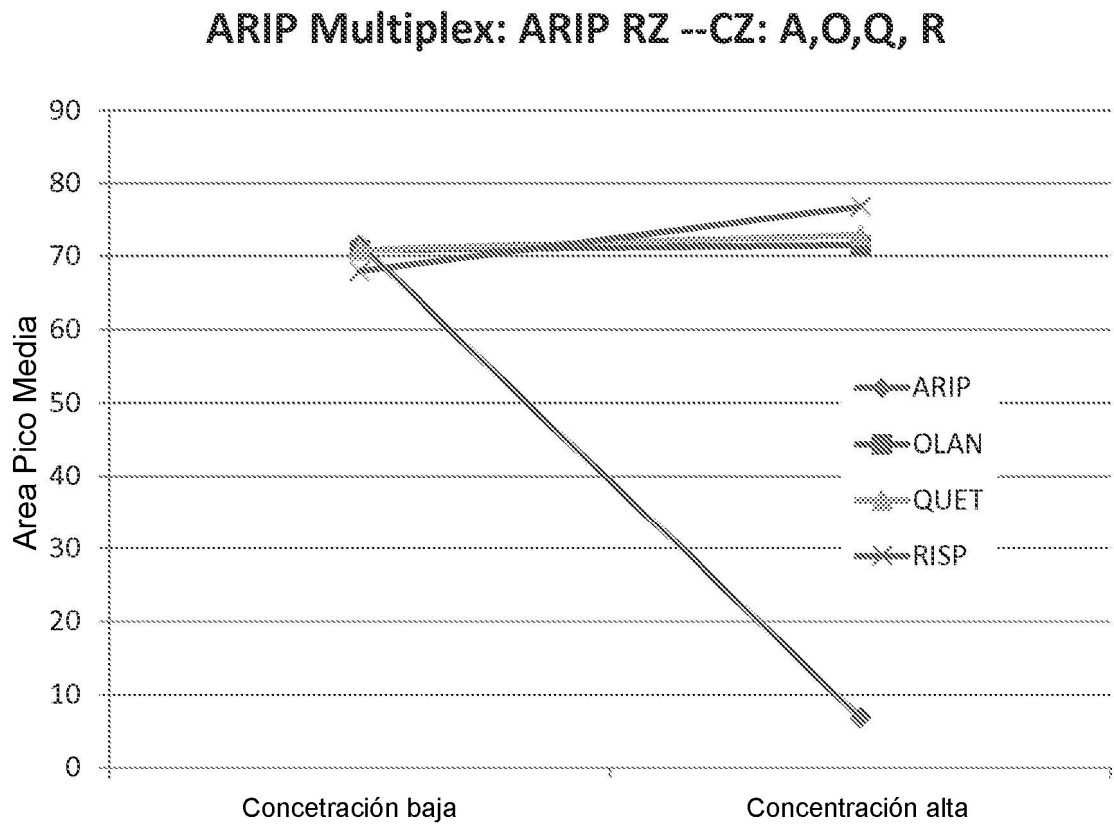


Fig. 9



Modelo Matemático de Fluidos Extremo Bajo y Alto Cada Ensayo

Fig. 10

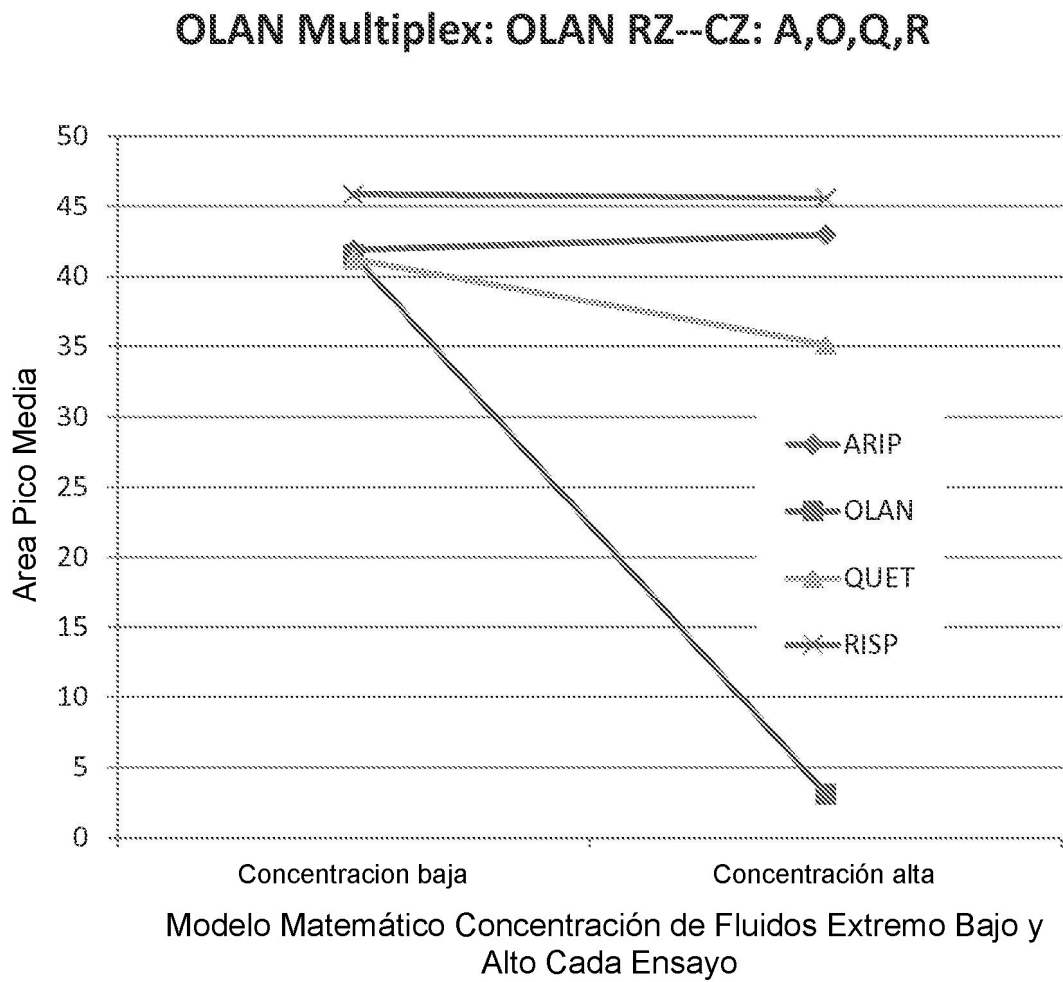
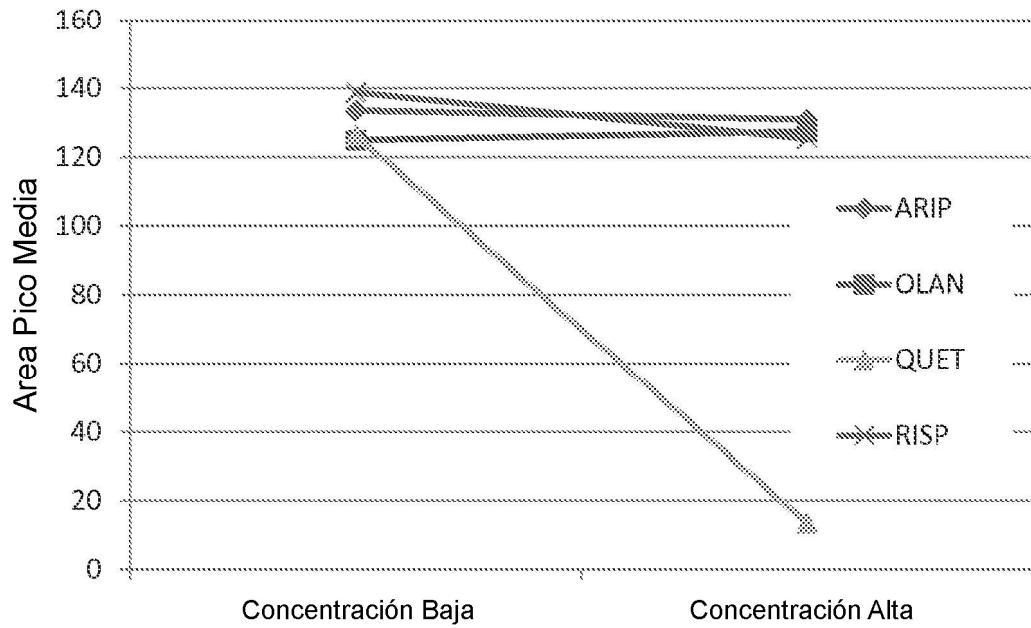


Fig. 11

QUET Multiplex: QUET RZ--CZ: A,O,Q,R



Modelo Matemático Concentración de Fluidos Extremo Bajo y Alto Cada Ensayo

Fig. 12

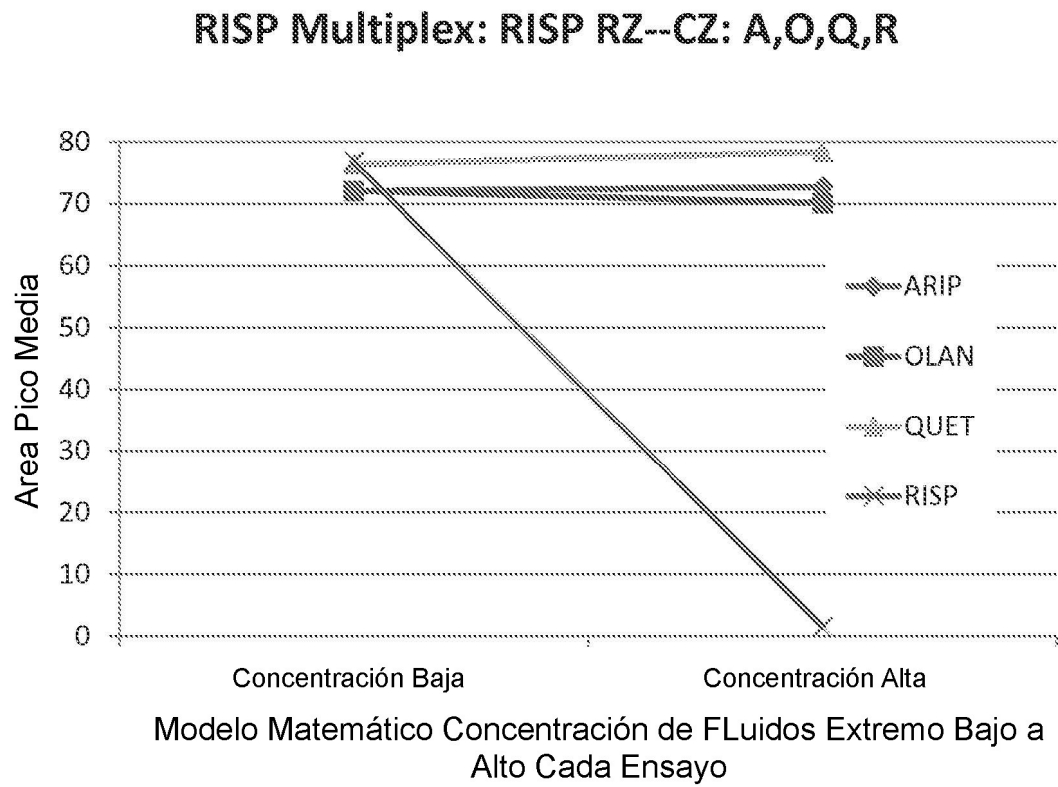


Fig. 13

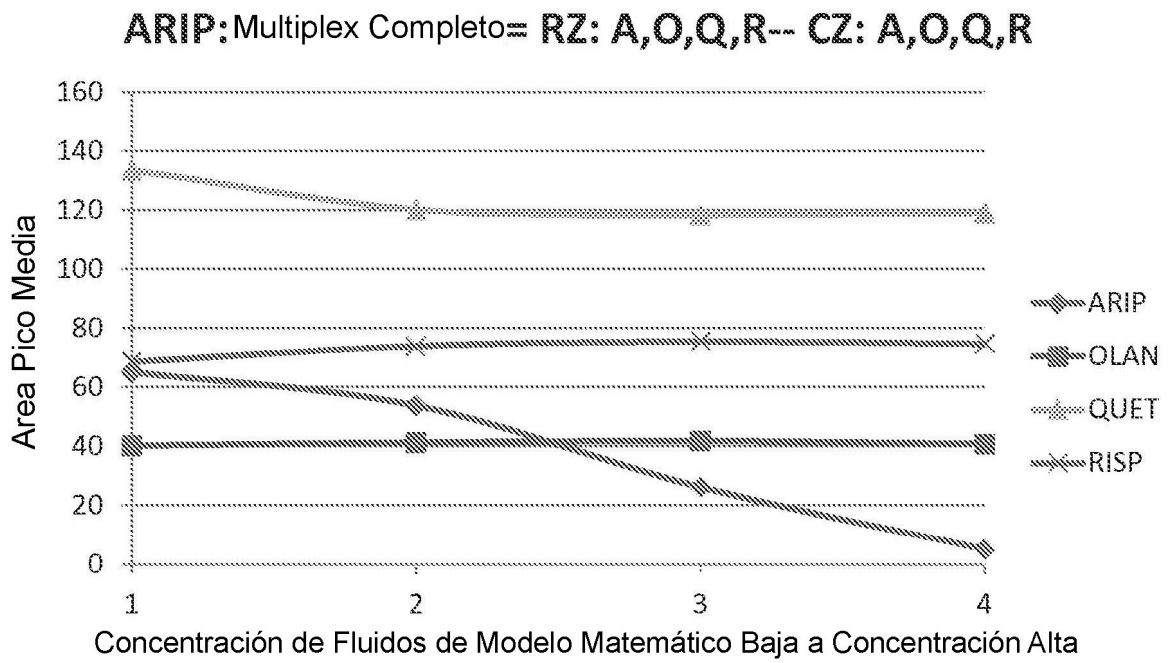


Fig. 14

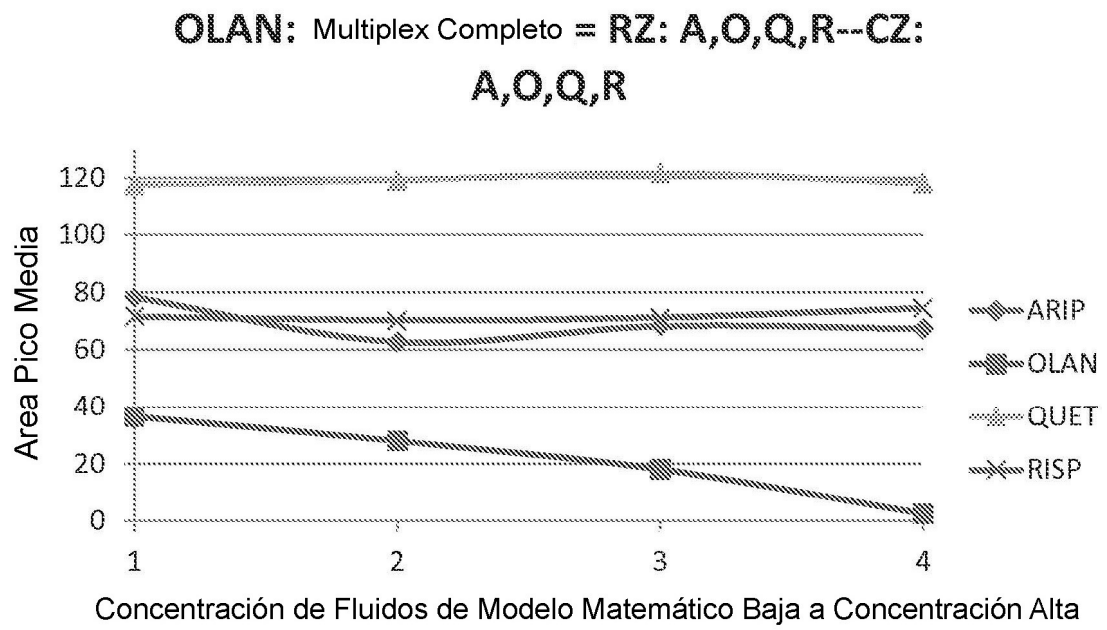


Fig. 15

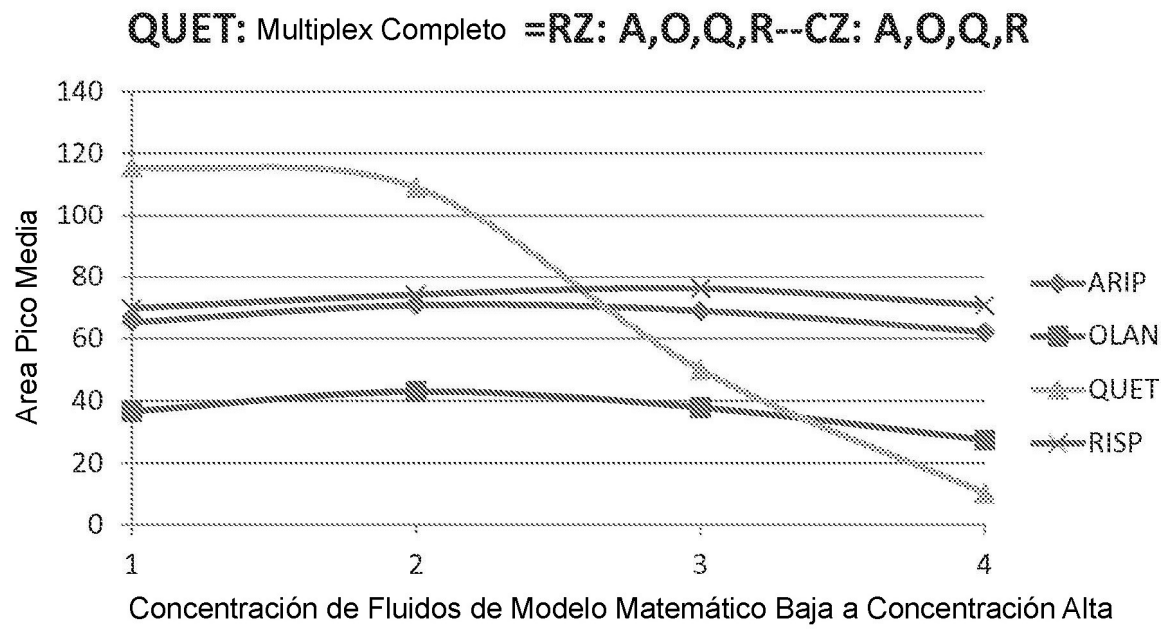


Fig. 16

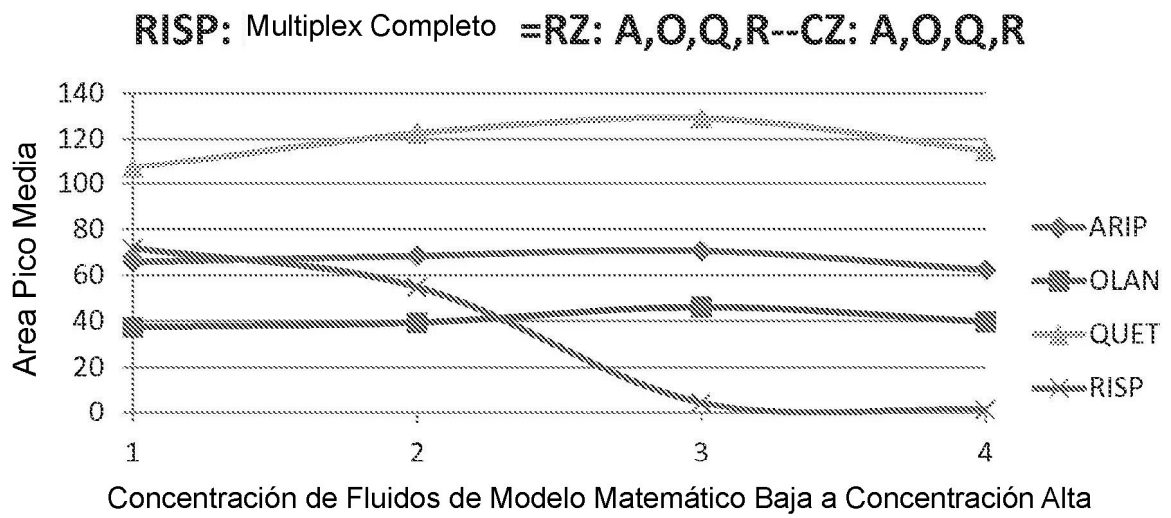


Fig. 17

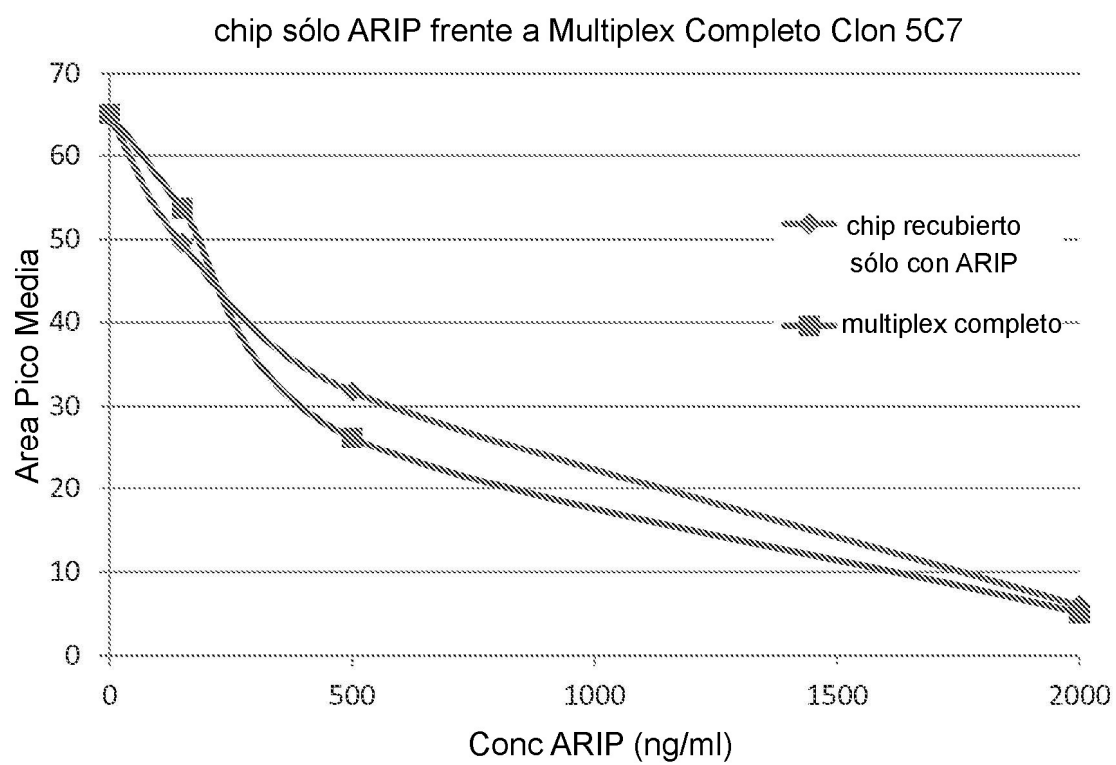


Fig. 18

chip sólo OLAN frente a Multiplex Completo 4G9-1

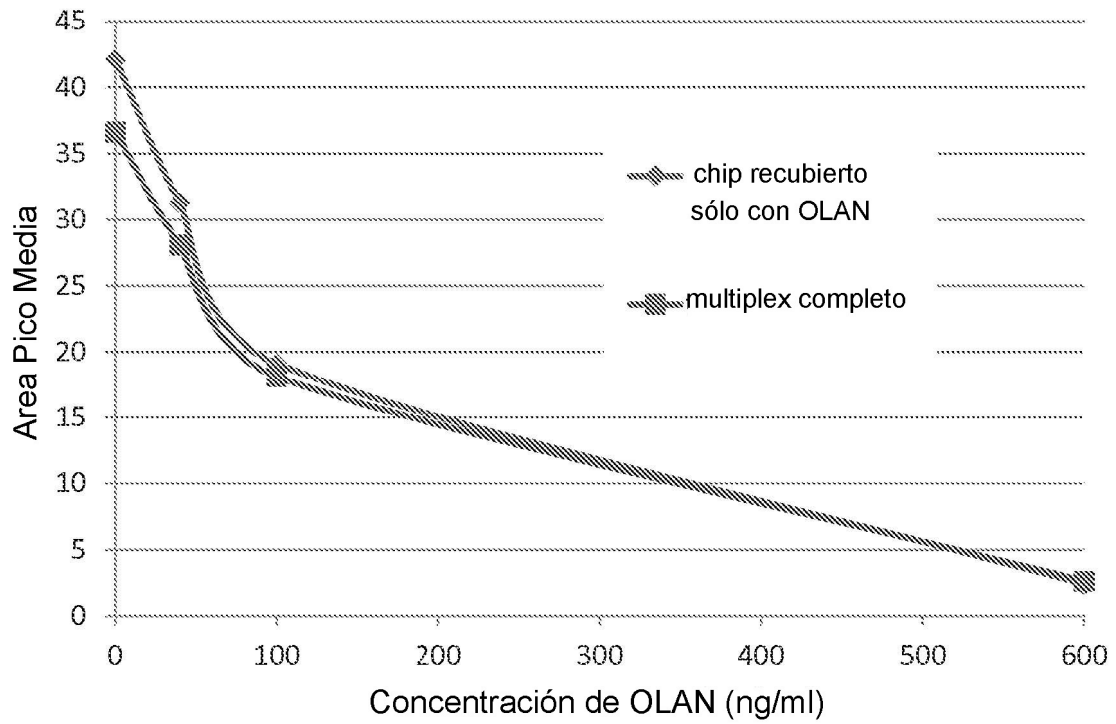


Fig. 19

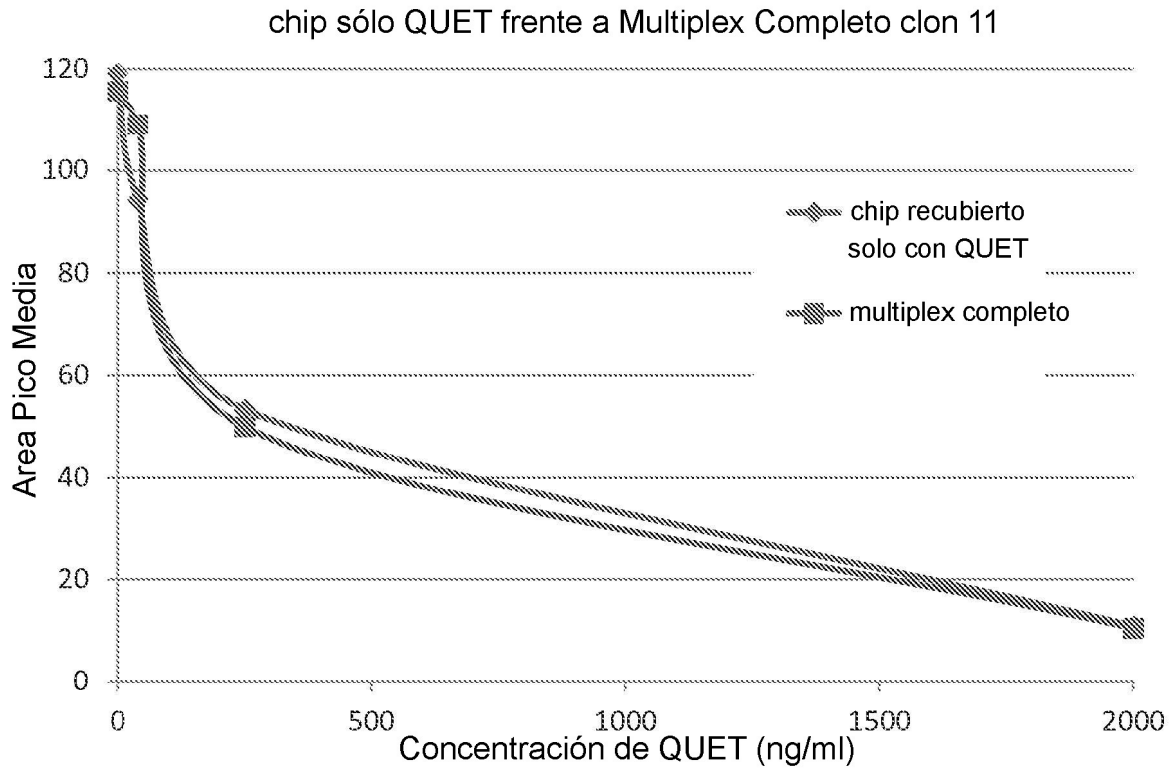


Fig. 20

chip sólo RISP frente a Multiplex Completo Clon 5-9

