

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-085495- -00004-0000

Fecha: 2011-10-31 17:27:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**ABBOTT LABORATORIES**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**PROTEÍNAS DE UNIÓN A IL-1**".-Clase **C07K 16/24**.-Expediente número **11-085.495**.-

1. Me refiero al Oficio No. **13674** dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 2 de septiembre de 2011.

2. En respuesta a su comunicación arriba referida y estando dentro del término establecido para ello, atentamente me permito allegar el recibo de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones 11 a 52, las cuales deberán ser estudiadas junto con la presente solicitud.

3. Anexo me permito presentar:

(a) Recibos números 11-103693, 11-103694, 11-101786 y 11-0096798, que acreditan el pago de la tasa mencionada; y

(b) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por 52 reivindicaciones.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

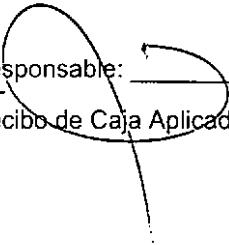
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 103693
		Bogotá D.C., Octubre 24 de 2011 - 11:04:03

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004575	24/10/2011	18.393.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSIÓN	485.000.00 485.000.00
			\$485.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085495- -00004-0000
Fecha: 2011-10-31 17:27:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

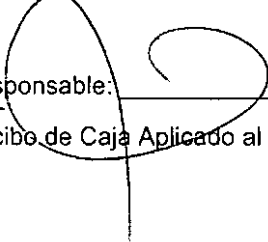
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 103694
		Bogotá D.C., Octubre 24 de 2011 - 11:04:03

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004575	24/10/2011	18.393.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSIÓN	485.000.00	485.000.00
			\$485.000.00
		=====	

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
_ _ _
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085495- -00004-0000
Fecha: 2011-10-31 17:27:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 101786

Bogotá D.C., Octubre 18 de 2011 - 16:46:27

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999583	18/10/2011	38.215.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
			\$162.000.00

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-085495- -00004-0000

Fecha: 2011-10-31 17:27:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 18 de 2011 - 16:46:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0096798
		Bogotá D.C., Octubre 03 de 2011 - 16:41:17

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

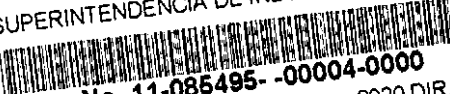
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415003643	03/10/2011	21.596.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00 2.000.00
			\$2.000.00

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-085495- -00004-0000

Fecha: 2011-10-31 17:27:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Reivindicaciones:

1. Una proteína de unión que comprende un polipéptido de cadena pesada variable que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID No. 37, SEQ ID No. 38, SEQ ID No. 39, SEQ ID No. 40, SEQ ID No.48, seq ID No.50, SE2 ID No. 52, Y SEQ ID No. 54, y un polipéptido de cadena ligera variable que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SED ID No.41, SEQ ID No.42, SEQ ID No.43, SEQ ID No.44, SEQ ID No.45, SEQ ID No.46, SEQ ID No.47, SEQ ID No.49, SEQ ID No.51, SEQ ID No.53, y SEQ ID No.55; en donde dicha proteína de unión es capaz de unirse a IL-1 α humana.
2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión comprende un polipéptido de cadena pesada variable y un polipéptido de cadena ligera variable seleccionados del grupo que consiste de; SEQ ID NO.:38 & SEQ ID NO.:44, SEQ ID NO.:40 & SEQ ID NO.:44, SEQ ID NO.:48 & SEQ ID NO.:49, SEQ ID NO.:50 & SEQ ID NO.:51, SEQ ID NO.:52 & SEQ ID NO.:53, y SEQ ID NO.:54 & SEQ ID NO.:55.
3. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión es seleccionada del grupo que consiste de; una molécula de inmunoglobulina, un Fv enlazado con disulfuro, un anticuerpo monoclonal, un scFv, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de dominio sencillo, un anticuerpo de CDR injertada, un diacuerpo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo multiespecífico, un Fab, un anticuerpo específico dual, un DVD, un Fab', un anticuerpo biespecífico, un F(ab')₂, o un Fv.
4. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de; un dominio constante de IgM humana,

un dominio constante de IgG4 humana, un dominio constante de IgG1 humana, un dominio constante de IgE humana, un dominio constante de IgG2 humana, un dominio constante de IgG3 humana, y un dominio constante de IgA humana.

5. La proteína de unión de la reivindicación 1 que comprende además una región constante de cadena pesada que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ BD No. 2 y SEQ ID No. 3.

6. La proteína de unión de la reivindicación 1 que comprende además una región constante de cadena ligera que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID No. 4 y SEQ DD No. 5.

7. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión es capaz de modular una función biológica de IL-1 α humana.

8. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión es capaz de neutralizar IL-1 α humana.

9. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de velocidad de asociación (K_{on}) a dicho objetivo seleccionada del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2 M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3 M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4 M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5 M^{-1}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6 M^{-1}s^{-1}$; medida mediante resonancia de plasmón superficial.

10. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de velocidad de disociación (K_{off}) a dicho objetivo seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente $10^{-3} s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-4} s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-5} s^{-1}$; y

máximo aproximadamente 10^{-6}s^{-1} , medida mediante resonancia de plasmón superficial.

11. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de disociación (K_D) a dicho objetivo seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente 10^{-7} M; máximo aproximadamente 10^{-8} M; máximo aproximadamente 10^{-9} M; máximo aproximadamente 10^{-10} M; máximo aproximadamente 10^{-11} M; máximo aproximadamente 10^{-12} M; y máximo 10^{-13} M.

12. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de disociación (K_D) a IL-1 α seleccionada del grupo que consiste de: 1.34×10^{-9} M; 1.35×10^{-9} M; 2.09×10^{-9} M; 2.8×10^{-11} M; 1×10^{-11} M; 3.1×10^{-11} M; 3.2×10^{-11} M; y 3.3×10^{-11} M.

13. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión comprende además un agente seleccionado del grupo que consiste de; una molécula de inmunoadhesión, un agente de representación gráfica, un agente terapéutico, y un agente citotóxico.

14. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho agente es un agente de representación gráfica seleccionado del grupo que consiste de un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminescente, un marcador bioluminescente, un marcador magnético y biotina.

15. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho agente de representación gráfica es un radiomarcador seleccionado del grupo que consiste de: ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{156}Ho , y ^{153}Sm .

16. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho agente es un agente terapéutico o citotóxico seleccionado del grupo que consiste de; un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, toxina, y un agente apoptótico.
17. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión posee un patrón de glicosilación humano.
18. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.
19. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicha proteína de unión cristalizada es una proteína de unión cristalizada de liberación farmacéutica controlada, libre de vehículo.
20. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha proteína de unión tiene una vida media in vivo mayor que la contraparte soluble de dicho constructor de anticuerpo.
21. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha proteína de unión retiene la actividad biológica.
22. Un ácido nucleico aislado que codifica para una secuencia de amino ácido de proteína de unión descrita en la reivindicación 1.
23. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado que codifica para una secuencia de amino ácido de proteína de unión descrita en la reivindicación 1.

24. El vector de la reivindicación 23, en donde dicho vector es seleccionado del grupo que consiste de pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, y pBJ.
25. Una célula hospedera que comprende un vector descrito en la reivindicación 23.
26. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicha célula hospedera es una célula procariótica.
27. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 26, en donde dicha célula hospedera es E.Coli.
28. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicha célula hospedera es una célula eucariótica.
29. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicha célula eucariótica es seleccionada del grupo que consiste de célula de protisto, célula animal, célula de planta y célula fúngica.
30. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicha célula eucariótica es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de; una célula mamífera, una célula aviar, y una célula de insecto.
31. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicha célula hospedera es una célula CHO.
32. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicha célula hospedera es COS.

33. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicha célula hospedera es una célula de levadura.
34. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 33, en donde dicha célula de levadura es *Saccharomyces cerevisiae*.
35. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicha célula hospedera es una célula Sf9 de insecto.
36. Un método para producir una proteína capaz de unirse a IL-1 α , que comprende cultivar una célula hospedera descrita en la reivindicación 25 en medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir una proteína de unión capaz de unirse a IL-1 α .
37. Una proteína producida de acuerdo con el método de la reivindicación 36.
38. Una composición para la liberación de una proteína de unión, dicha composición comprende: (a) una formulación, en donde dicha formulación comprende una proteína de unión cristalizada, descrita en la reivindicación 16, y un ingrediente; y (b) al menos un vehículo polimérico.
39. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicho vehículo polimérico es un polímero seleccionado de uno o más del grupo que consiste de: poli (ácido acrílico), poli (cianoacrilatos), poli (amino ácidos), poli (anhídridos), poli (depsipéptido), poli (ésteres), poli (ácido láctico), poli (ácido láctico-co-glicólico) o PLGA, poli (b-hidroxibutirato), poli (caprolactona), poli (dioxanona); poli (etilen glicol), poli ((hidroxipropil) metacrilamida, poli [(organo)fosfazeno], poli (orto ésteres), poli (vinil alcohol), poli (vinilpirrolidona), copolímeros de anhídrido maléico-alquil vinil éter, polioles plurónicos,

8

albúmina, alginato, celulosa y derivados de celulosa, colágeno, fibrina, gelatina, ácido hialurónico, oligosacáridos, glicaminoglicanos, polisacáridos sulfatados, mezclas y copolímeros de los mismos.

40. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicho ingrediente es seleccionado del grupo que consiste de albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, metoxipolietilen glicol y polietilen glicol.

41. Un método para tratar un mamífero, que comprende el paso de administrar al mamífero una cantidad efectiva de la composición descrita en la reivindicación 38.

42. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

43. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, en donde dicho vehículo farmacéuticamente aceptable funciona como adyuvante útil para aumentar la absorción, o dispersión de dicha proteína de unión.

44. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, en donde dicho adyuvante es hialuronidasa.

45. La composición farmacéutica de la reivindicación 42 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional para tratar un trastorno en el cual la actividad de IL-1 α es perjudicial.

46. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, en donde dicho agente adicional es seleccionado del grupo que consiste de: agente terapéutico, agente de representación gráfica, agente citotóxico, inhibidores de

angiogenesis; inhibidores de quinasa; bloqueadores de molécula de co-estimulación; bloqueadores de molécula de adhesión; anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo; metotrexato; ciclosporina; rapamicina; FK506; marcador detectable o reportero; un antagonista de TNF; un anti-reumático; un relajante muscular, un narcótico, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideal (AINES), un analgésico, un anéésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano, un antisoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoietina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, un antisicótico, un estimulante, una medicación para el asma, un agonista beta, un esteroide inhalado, una epinefrina o análogo, una citoquina, y un antagonista de citoquina.

47. Un método para reducir la actividad de IL-1 α humana que comprende contactar la IL-1 α humana con la proteína de unión de la reivindicación 1 de manera que se reduce la actividad de la IL-1 α humana.

48. Un método para reducir la actividad de IL-1 α humana en un sujeto humano que sufre de un trastorno en el cual la actividad de IL-1 α es perjudicial, que comprende administrar al sujeto humano la proteína de unión de la reivindicación 1 de forma que se reduce la actividad de IL-1 α humana en el sujeto humano.

49. Un método para tratar un sujeto por una enfermedad o un trastorno en el cual la actividad de IL-1 α es perjudicial, mediante la administración al sujeto de la proteína de unión de la reivindicación 1 de forma que se logra el tratamiento.

50. El método de la reivindicación 49, en donde dicho trastorno es seleccionado del grupo que consiste de artritis reumatoide, osteoartritis, artritis

crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis soriática, artritis reactiva, espondiloartropatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus insulino dependiente, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, soriasis, dermatitis escleroderma, enfermedad de injerto versus hospedero, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad immune aguda o crónica asociada con trasplante de órgano, sarcoidosis, aterosclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, uveítis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasíticas, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignancias, falla cardíaca, infarto al miocardio, enfermedad de Addison, deficiencia poliglandular esporádica tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de distrés respiratorio del adulto (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía soriática, artropatía colítica ulcerativa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonela, espondiloartropatía, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollar autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, enfermedad de IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis mialgica/Enfermedad del Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de célula gigante, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, Síndrome de Enfermedad de Inmunodeficiencia Adquirida, Enfermedades Relacionadas con la Inmunodeficiencia Adquirida, Hepatitis B, Hepatitis C, inmunodeficiencia variada común (hipogamaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, infertilidad

femenina, falla ovaria, falla ovaria prematura, enfermedad de pulmón fibrótico, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de tejido conectivo mezclado, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármaco, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrante linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (autoinmune clásica o hepatitis lupoide), hepatitis autoinmune tipo-2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM), hipoglicemia mediada autoimmune, resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad immune aguda asociada con transplante de órgano, enfermedad immune crónica asociada con transplante de órgano, osteoartritis, colangitis esclerosante primaria, soriasis tipo 1, soriasis tipo 2, ileucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritidas, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad de esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nudosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren's, enfermedad de Takayasu/arteritis, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad tiroide autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune

goitrous (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixoedema primario, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo enfermedad del hígado aguda, enfermedades crónicas del hígado, cirrosis alcohólica, lesión de hígado inducida por alcohol, colestasis, enfermedad del hígado idiosincrática, hepatitis inducida por fármaco, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos del grupo B (GBS), trastornos mentales (p.e., depresión y esquizofrenia), enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, dolor agudo y crónico (formas diferentes de dolor), y cánceres tales como pulmonar, de seno, estómago, vejiga, colon, páncreas, ovario, próstata y cáncer rectal y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), Abetalipoproteemia, Acrocianosis, procesos parasíticos o infecciosos agudos y crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, falla renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia por SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alfa-1-antitripsina, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, degeneración de célula de cuerno anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación atrial (sostenida o paroxismal), palpitación atrial, bloqueo atrioventricular, linfoma de célula B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula espinal (BMT), bloqueo de rama, linfoma de Burkitt, quemaduras, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación de bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelares, taquicardia caótica o auricular multifocal, trastornos asociados con quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico, patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),

intoxicación crónica con salicilato, carcinoma colorrectal, falla cardíaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis de contacto, cor pulmonale, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis negativa de cultivo, fibrosis quística, trastornos asociados con terapia de citoquina, Demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre de dengue hemorrágico, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad aterosclerótica diabética, enfermedad de cuerpo de Lewy Difuso, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos de los ganglios basales, síndrome de Down en la edad media, trastornos de movimiento inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a fármaco, eccema, encefalomiелitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglottitis, infección por virus de epstein-barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelares, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, sepsis fúngica, gangrena con gas, úlcera gástrica, nefritis glomerular, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, leucemia de célula vellosa, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de hashimoto, fiebre del heno, rechazo de transplante de corazón, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, hepatitis (A), arritmias de rama His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimiento hiperquinético, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis hipersensible, hipertensión, trastornos de movimiento hipoquinético, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpo, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión de isquemia-reperfusión, ataque isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo de transplante de riñón, legionela, leishmaniasis,

lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo de trasplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma maligno, histocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, enfermedades metabólicas/idiopáticas, dolor de cabeza de migraña, trastorno de multi sistema mitocondrial, enfermedad de tejido conectivo mezclado, gamopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, micobacteria aviar intracelular, micobacteria tuberculosis, síndrome mielodisplástico, infarto al miocardio, trastornos isquémicos miocárdicos, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonary crónica neonatal, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofas musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma diferente de hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y sus ramificaciones, trastornos arteriales oclusivos, terapia okt3, orquitis/epididimitis, procedimientos de orquitis/reversión de vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo de trasplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia de malignancia, rechazo de transplante paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerotica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía de neumocistis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post bombeo, síndrome de cardiectomía post-MI, preeclampsia, Parálisis de supranúcleo Progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia QRS angosto y regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, escleroderma, corea senil, demencia Senil del tipo cuerpo de Lewy, artropatías seronegativas, choque, anemia de célula falciforme, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de transplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia

espinal, degeneraciones espinocerebelares, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de aparición sistémica, célula T o FAB ALL, Telangiectasia, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, toxicidad, transplantes, trauma/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad del tipo III, hipersensibilidad del tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico vital asociado, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xeno injerto de cualquier órgano o tejido, síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, alopecia areata, anafilaxis, síndrome de anticuerpo anti-fosfolípido, anemia aplásica, arteriosclerosis, eccema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoinmune asociado con infección por estreptococo, enteropatía autoinmune, pérdida de audición autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovaria prematura autoinmune, blefaritis, bronquiectasis, penfigoide ampollar, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, penfigoide cicatricial, síndrome aislado clínicamente (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, conjuntivitis, trastorno psiquiátrico de aparición en la niñez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, diabetes mellitus, hernia de disco, prolapso de disco, anemia hemolítica inmune inducida por fármaco, endocarditis, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme importante, penfigoide gestacional, síndrome de Guillain-Barré (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Parkinson idiopática, neumonía intersticial idiopática, alergia mediada por IgE,

anemia hemolítica inmune, miositis de cuerpo de inclusión, enfermedad inflamatoria ocular infecciosa, enfermedad desmielinizante inflamatoria, enfermedad cardíaca inflamatoria, enfermedad renal inflamatoria, IPF/UIP, iritis, queratitis, keratoconjuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry, histiocitosis de célula de Langerhan, livedo reticularis, degeneración macular, poliangitis microscópica, morbus bechterev, trastornos de neurona motora, penfigoide de membrana mucosa, falla de órganos múltiples, miastenia grave, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis diferente de A y B, neuritis óptica, osteolisis, cáncer de ovario, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva de arteria periférica (PAOD), enfermedad vascular periférica (PVD), enfermedad arterial periférica (PAD), flebitis, poliarteritis nudosa (o periarteritis nudosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA poliarticular, síndrome de deficiencia poliendocrina, polimiositis, polimialgia reumática (PMR), síndrome post bombeo, Parkinsonismo primario, prostatitis, aplasia de glóbulo rojo puro, insuficiencia adrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad cardíaca reumática, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, y osteítis), escleroderma, amiloidosis secundaria, choque de pulmón, escleritis, ciática, insuficiencia adrenal secundaria, enfermedad de tejido conectivo asociada con silicona, dermatosis de Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (receptor de factor de necrosis de tumor, reacción alérgica tipo 1, diabetes tipo II, urticaria, neumonía intersticial usual (UIP), vasculitis, conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda y curación de heridas.

51. Un método para el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno en el cual la IL-1 α es perjudicial que comprende el paso de administrar la

proteína de unión de la reivindicación 1 antes, antes, concurrente, o después de la administración de un segundo agente, en donde el segundo agente se selecciona del grupo que consiste de antagonistas de TNF; un fragmento soluble de un receptor de TNF; ENBREL; antagonistas de la enzima de TNF; inhibidores de la enzima convertidora de TNF (TACE); antagonistas del receptor muscarínico; antagonistas beta de TGF; interferon gamma; perfenidona; agentes quimioterapéuticos, metotrexato; leflunomida; sirolimus (rapamicina) o un análogo de la misma, CCI-779; inhibidores de COX2 o cPLA2; AINES; inmunomoduladores; inhibidores de p38; inhibidores de TPL-2, MK-2 y NFkB; budenosida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina; sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos anti-IL-1 β ; anticuerpos anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinil-imidazol; anticuerpos o agonistas de TNF, LT, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, EMAP-II, GM-CSF, FGF, o PDGF; anticuerpos de CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; FK506; rapamicina; mofetil micofenolato; ibuprofeno; prednisolona; inhibidores de fosfodiesterasa; agonistas de adenosin; agentes antitrombóticos; inhibidores de complemento; agentes adrenérgicos; IRAK, NIK, DCK, p38, o inhibidores de MAP quinasa; inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β ; inhibidores de la enzima convertidora de TNF α ; inhibidores de la señalización de célula T; inhibidores de metaloproteinasas; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores de citoquina solubles; receptor de TNF p55 soluble; receptor de TNF p75 soluble; sIL-1RI; sIL-1RII; sIL-6R; citoquinas anti-inflamatorias; IL-4; IL-10; IL-11I; y TGF β .

52. El método de acuerdo con la reivindicación 49, en donde dicha administración al sujeto es mediante al menos un modo seleccionado de parenteral, parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intrarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitalmente, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraóseo, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, y transdérmico.