

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar cuerpos apoptóticos a partir de una biopsia tumoral, que comprende:

obtener células tumorales humanas de un sujeto;

5 inducir apoptosis de las células tumorales humanas con un fármaco o un tratamiento físico;

recolectar cuerpos apoptóticos de las células tumorales humanas apoptóticas al:

centrifugar a baja velocidad para formar un sedimento y un sobrenadante de centrifugación a baja velocidad;

recolectar el sobrenadante de centrifugación a baja velocidad; y

10 centrifugar el sobrenadante de centrifugación a baja velocidad a alta velocidad para formar un sedimento de centrifugación a alta velocidad y un sobrenadante de centrifugación a alta velocidad; y

aislar el sedimento de centrifugación de alta velocidad, en donde una composición inmunogénica comprende cuerpos apoptóticos tumorales inmunogénicos (TABi) tratados con fármacos
15 que tienen una pureza de al menos 82 a 100 por ciento, y en donde los TABi se obtienen en menos de 2 horas.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de centrifugación a baja velocidad se repite antes del paso de centrifugación a alta velocidad.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de inducción de apoptosis es con más
20 de un fármaco o tratamiento físico dirigido a ese tipo de célula tumoral humana.

4. El método de la reivindicación 3, en donde comprende además el paso de obtener las células tumorales humanas que seleccionan el o los tratamientos físicos o fármaco para elaborar TABi específicos de sujeto, medir la proliferación de cTL *in vitro* a los TABi específicos de sujeto y entonces proporcionar los TABi específicos de sujeto al sujeto dependiendo de la proliferación de cTL medida.

25 5. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de centrifugación a baja velocidad es menor de 100 g, o entre 25 y 75 g.

6. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de centrifugación a alta velocidad es mayor de 1,500 g o entre 1,750 y 10,000 g.

30 7. El método de la reivindicación 1, en donde el método no incluye un paso de centrifugación de velocidad media, en donde la centrifugación de velocidad media es entre 100 y 1,500 g.

8. El método de la reivindicación 1, en donde las células tumorales humanas son de un tumor líquido o sólido.

9. El método de la reivindicación 1, en donde las células tumorales humanas se obtienen de pulmón, mama, cuello uterino, ovario, esófago, colon, recto, neural, glioma, próstata, vejiga, hueso,

páncreas, hígado, ovario, testículo, útero, placenta, cerebro, cartílago, músculo liso, músculo estriado, tejido fibroso, vaso sanguíneo, vaso linfático, ganglio linfático, tejido adiposo, riñón, glándula pituitaria, paratiroides, tiroides, bronquial, suprarrenal, estómago, intestino grueso, intestino delgado, piel, adenomas, sarcomas, carcinomas, leucemias, linfomas, mieloma múltiple o blastomas, o una
5 combinación de cualquiera de lo mismo.

10. El método de la reivindicación 1, en donde los TABi son ToPro-3 y anexina V positivos, y después del paso de aislamiento comprenden más de 82% de células totales.

11. El método de la reivindicación 1, en donde los TABi son autólogos, alogénicos o xenogénicos.

10 12. El método de la reivindicación 1, en donde el fármaco usado para tratar las células tumorales humanas se selecciona de un agente antimetabolito, agente alquilante o tipo alquilante, agente de intercalación, inhibidor de topoisomerasa I o II, agente antimitótico, inhibidor de cinasa, inhibidor de proteasoma, inhibidores de Bcl-2, agentes de quimioterapia, anticuerpos monoclonales, productos biológicos, terapias dirigidas, derivados de butirato, estaurosporina, derivados de sulindaco,
15 citocinas inflamatorias, 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, pemetrexed, metotrexato, pemetrexed, metotrexato, edatrexato, hidroxiurea, fludarabina, mercaptopurina, mostazas de nitrógeno (mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán y clorambucilo), aziridinas (tiotepa), nitrosoureas (carmustina, lomustina, semustina), triazenos (dacarbazina y temozolomida) y derivados de platino (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y satraplatino), doxorubicina, epirubicina, idarrubicina,
20 nemorubicina, mitoxantrona, etopósido, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina, sorafenib, dasatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, imatinib, nilotinib lapatinib, ibrutinib, acalabrutinib, bevacizumab (anticuerpo contra factor de crecimiento endotelial vascular), cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab (anticuerpos contra receptor de factor de crecimiento epidérmico), trastuzumab, pertuzumab (anticuerpos contra ErbB2), daratumumab
25 (anticuerpo contra CD38), inhibidores anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab, ofatumumab), topotecán, SN-38, CPT11, 9-nitrocamptotecina o análogos de nucleósidos antineoplásicos.

13. El método de la reivindicación 1, en donde el tratamiento físico para inducir la apoptosis es por un método físico seleccionado de: ionización, irradiación y, irradiación UV, choque térmico, estrés, privación de suero o una combinación de los mismos.

30 14. El método de la reivindicación 1, en donde los TABi se liofilizan.

15. El método de la reivindicación 1, en donde los TABi se almacenan criogénicamente en una solución acuosa que comprende HEPES, NaCl, KCl, MgCl, suero autólogo libre de vesícula y trehalosa, ajustado a pH 7.4.

16. Una composición de inmunización de cuerpo apoptótico tumoral (TABi) inmunogénico elaborada por un método que comprende:

obtener células tumorales humanas de un sujeto;

inducir apoptosis de las células tumorales humanas con un fármaco o un tratamiento físico;

5 recolectar cuerpos apoptóticos de las células tumorales humanas apoptóticas al:

centrifugar a baja velocidad para formar un sedimento y un sobrenadante de centrifugación a baja velocidad;

recolectar el sobrenadante de centrifugación a baja velocidad; y

10 centrifugar a alta velocidad el sobrenadante de centrifugación de baja velocidad para formar un sedimento de centrifugación a alta velocidad y un sobrenadante de centrifugación a alta velocidad; y

aislar el sedimento de centrifugación de alta velocidad, en donde el sedimento comprende cuerpos apoptóticos tumorales inmunogénicos (TABi) que tienen una pureza de al menos 82 por ciento y en donde los TABi se obtienen en menos de 2 horas.

15 17. La composición de la reivindicación 16, en donde el paso de centrifugación a baja velocidad se repite antes del paso de centrifugación a alta velocidad.

18. La composición de la reivindicación 16, en donde el paso de inducción de apoptosis es con más de un fármaco dirigido a ese tipo de célula tumoral humana.

20 19. La composición de la reivindicación 16, en donde el paso de centrifugación a baja velocidad es menor de 100 g, o entre 25 y 75 g.

20. La composición de la reivindicación 16, en donde el paso de centrifugación a alta velocidad es mayor de 1,500 g o entre 1,750 y 10,000 g.

25 21. La composición de la reivindicación 16, en donde el método no incluye un paso de centrifugación de velocidad media, en donde la centrifugación de velocidad media es entre 100 y 1,500 g.

22. La composición de la reivindicación 16, en donde las células tumorales humanas son de un tumor líquido o sólido.

30 23. La composición de la reivindicación 16, en donde las células tumorales humanas se obtienen de pulmón, mama, cuello uterino, ovario, esófago, colon, recto, neural, glioma, próstata, vejiga, hueso, páncreas, hígado, ovario, testículo, útero, placenta, cerebro, cartílago, músculo liso, músculo estriado, tejido fibroso, vaso sanguíneo, vaso linfático, ganglio linfático, tejido adiposo, riñón, glándula pituitaria, paratiroides, tiroides, bronquial, suprarrenal, estómago, intestino grueso, intestino delgado, piel, adenomas, sarcomas, carcinomas, leucemias, linfomas, mieloma múltiple o blastomas, o una combinación de cualquiera de lo mismo.

24. La composición de la reivindicación 16, en donde los TABi son ToPro-3 y anexina V positivos, y después del paso de aislamiento comprenden más de 82% de células totales.

25. La composición de la reivindicación 16, caracterizada porque los TABi son autólogos, alogénicos o xenogénicos.

5 26. La composición de la reivindicación 16, en donde el fármaco usado para tratar las células tumorales humanas se selecciona de un agente antimetabolito, agente alquilante o tipo alquilante, agente de intercalación, inhibidor de topoisomerasa I o II, agente antimitótico, inhibidor de cinasa, inhibidor de proteasoma, inhibidores de Bcl-2, agentes de quimioterapia, anticuerpos monoclonales, productos biológicos, terapias dirigidas, derivados de butirato, estaurosporina, derivados de sulindaco, citocinas inflamatorias, 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, pemetrexed, metotrexato, 10 pemetrexed, metotrexato, edatrexato, hidroxurea, fludarabina, mercaptopurina, mostazas de nitrógeno (mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán y clorambucilo), aziridinas (tiotepa), nitrosoureas (carmustina, lomustina, semustina), triazenos (dacarbazina y temozolomida) y derivados de platino (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y satraplatino), doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, 15 nemorubicina, mitoxantrona, etopósido, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina, sorafenib, dasatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, imatinib, nilotinib lapatinib, ibrutinib, acalabrutinib, bevacizumab (anticuerpo contra factor de crecimiento endotelial vascular), cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab (anticuerpos contra receptor de factor de crecimiento epidérmico), trastuzumab, pertuzumab (anticuerpos contra ErbB2), daratumumab 20 (anticuerpo contra CD38), inhibidores anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab, ofatumumab), topotecán, SN-38, CPT11, 9-nitrocamptotecina o análogos de nucleósidos antineoplásicos.

27. La composición de la reivindicación 16, en donde el tratamiento físico para inducir la apoptosis es por un método físico seleccionado de: ionización, irradiación y, irradiación UV, choque térmico, estrés, privación de suero o una combinación de los mismos.

25 28. La composición de la reivindicación 16, caracterizada porque los TABi o los TABi se liofilizan.

29. La composición de la reivindicación 16, en donde los TABi se almacenan criogénicamente en una solución acuosa que comprende HEPES, NaCl, KCl, MgCl, suero autólogo libre de vesícula y trehalosa, ajustado a pH 7.4.

30 30. La composición de la reivindicación 16, que comprende además el paso de obtener las células tumorales humanas que seleccionan el o los tratamientos físicos o fármaco para elaborar TABi específicos de sujeto, medir la proliferación de cTL *in vitro* a los TABi específicos de sujeto y entonces proporcionar los TABi específicos de sujeto al sujeto dependiendo de la proliferación de cTL medida.

31. Un método para preparar cuerpos apoptóticos a partir de una biopsia tumoral, que comprende:

obtener células tumorales humanas de un sujeto;

inducir apoptosis de las células tumorales humanas con un fármaco o un tratamiento físico; y

5 recolectar cuerpos apoptóticos de las células tumorales humanas apoptóticas al:

centrifugar a baja velocidad de menos de o igual a 100 g para formar un sedimento y un sobrenadante de centrifugación a baja velocidad;

recolectar el sobrenadante de centrifugación a baja velocidad; y

10 1,500 g para formar un sedimento de centrifugación a alta velocidad y un sobrenadante de centrifugación a alta velocidad; y

15 aislar el sedimento de centrifugación de alta velocidad, en donde una composición inmunogénica comprende cuerpos apoptóticos tumorales inmunogénicos (TABi) tratados con fármacos que tienen una pureza de al menos 82 a 100 por ciento, y en donde los TABi se obtienen en menos de 2 horas.

20

25

30