

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 480**

51 Int. Cl.:

A61K 38/50 (2006.01)

A61K 47/60 (2007.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2011 PCT/IB2011/055735**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12085793**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11850102 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2654776**

54 Título: **Uso de arginasa humana recombinante pegilada para el tratamiento de la leucemia**

30 Prioridad:

21.12.2010 US 201061425243 P

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

18.03.2019

73 Titular/es:

BIO-CANCER TREATMENT INTERNATIONAL LTD. (100.0%)

Rm 512-513, 5/F, Bio-Informatics Centre, 2 Science Park West Avenue, Hong Kong Science Park, Sha Tin Hong Kong, CN

72 Inventor/es:

CHENG, NING MAN

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 704 480 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de arginasa humana recombinante pegilada para el tratamiento de la leucemia

5 Referencia cruzada a una solicitud relacionada

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad en conformidad con el Título 35, párrafo 119(e) del Código de los Estados Unidos de América con respecto a la solicitud de protección Provisional de EE. UU. con el nº de serie 61/425,243 presentada el 21 de diciembre de 2010.

10

Campo de la invención

[0002] Esta invención se refiere a un método de tratamiento de la leucemia con arginasa. En particular, el método se refiere al tratamiento de la leucemia con arginasa humana recombinante pegilada.

15

Antecedentes de la invención

[0003] Las neoplasias malignas hematológicas, tal como el linfoma no Hodgkin y la leucemia, están en el puesto número 10 de los cánceres más comunes a nivel mundial. La leucemia linfocítica aguda es una de las neoplasias malignas pediátricas más comunes y sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad en los niños a pesar de los elevados índices de recuperación conseguidos con los regímenes contemporáneos. En los adultos, las neoplasias malignas hematológicas constituyen aproximadamente el 10% de todos los cánceres. La quimioterapia, junto con la terapia dirigida, sigue siendo la base del tratamiento. En las recidivas, el trasplante de médula ósea ofrece el único medio de curación. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento solo se puede ofrecer a pacientes con donantes con antígenos leucocitarios humanos (HLA) compatibles adecuados. Para los pacientes desafortunados con leucemias y linfomas refractarios sin donantes de médula adecuados, el pronóstico es malo.

20

25

[0004] Los cuidados estándar para la leucemia y el linfoma son la quimioterapia administrada sistémica e intratecalmente en conjunto con varias terapias dirigidas tales como rituximab, anti-CD30, Campath etc. A menudo se emplea radiación para la terapia profiláctica craneal y la terapia local para linfomas, en particular los linfomas de Hodgkin. En los pacientes con leucemia y linfoma recidivante, la infusión de células madre con HLA compatibles procedentes de donantes con o sin parentesco después de la quimioterapia de dosis alta, como en el caso del trasplante de médula ósea, puede ser curativa, pero con una morbilidad elevada y una mortalidad relacionada con el tratamiento moderada. Para aquellos pacientes con enfermedad refractaria en ausencia de donantes de HLA adecuados no existe ningún tratamiento estándar. Se puede tener en cuenta a los pacientes para ensayos clínicos o se les puede administrar paliativos; en cualquier caso, el pronóstico es extremadamente malo. Por lo tanto, existe claramente una necesidad de un método de tratamiento nuevo y mejorado.

30

35

[0005] Savoca, K.V. Et. Al., (1984) Cancer Biochem Biophys, Vol. 7, págs. 261-268 describe efectos supresores de la PEG-arginasa en células de leucemia L5178Y *in vitro*. El documento no menciona el uso de arginasa para el tratamiento de la leucemia en un paciente donde dicha leucemia linfocítica y/o mieloide es resistente al arsénico.

40

Resumen de invención

[0006] La presente invención, como se expone en las reivindicaciones, proporciona una composición que comprende arginasa para usar en un método para tratar la leucemia en un paciente, donde dicha leucemia linfocítica y/o mieloide es resistente al arsénico.

45

[0007] Cualquier elemento que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. El método implica la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende arginasa, donde dicha composición es eficaz para el tratamiento de la leucemia linfocítica y/o mieloide.

50

55

[0008] En una forma de realización ejemplar de la presente invención, la leucemia linfocítica es aguda. En otra forma de realización ejemplar, la leucemia linfocítica es crónica.

[0009] En otra forma de realización ejemplar de la presente invención, la leucemia linfocítica es leucemia linfocítica aguda de células T.

60

[0010] En una forma de realización ejemplar de la presente invención, la leucemia mieloide es aguda. En otra forma de realización ejemplar, la leucemia mieloide es crónica.

65

[0011] En otra forma de realización ejemplar de la presente invención, la leucemia mieloide es leucemia mieloide resistente al arsénico.

[0012] En otra forma de realización ejemplar, la arginasa es arginasa humana recombinante pegilada. En otra forma de realización, el agente de pegilación es metoxi poli(etilenglicol) succinimidil propionato (mPEG-SPA).

5 [0013] En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de la leucemia resistente al arsénico. En este método, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende arginasa se administra a un paciente, donde la composición es eficaz para el tratamiento de la leucemia linfocítica resistente al arsénico y/o la leucemia mieloide resistente al arsénico. En una forma de realización ejemplar, la arginasa es arginasa humana recombinante pegilada. En otra forma de realización ejemplar, el agente de pegilación es metoxi poli(etilenglicol) succinimidil propionato (mPEG-SPA).
10

[0014] La arginasa de la presente invención se puede administrar en combinación con un segundo agente terapéutico. En una forma de realización ejemplar, el segundo agente terapéutico es la doxorubicina.

15 [0015] En otro aspecto más, la composición que comprende arginasa de la presente invención se administra por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular.

Breve descripción de las figuras

20 [0016]

La Fig. 1a y la Fig. 1b muestran respectivamente el efecto de trióxido de arsénico (As_2O_3) y BCT-100 en la viabilidad celular en varias líneas celulares de leucemia promielocítica.

25 La Fig. 2 muestra el efecto de BCT-100 y trióxido de arsénico en la inducción de apoptosis en varias líneas celulares de leucemia promielocítica.

La Fig. 3 muestra que BCT-100 induce apoptosis mediante la inhibición de pmTOR y la inducción de Stat3 y Bax.

30 La Fig. 4a muestra la inducción de diferenciación granulocítica en NB4 por BCT-100. La Fig. 4b muestra la diferenciación inducida por BCT-100 en células NB4 y HL60. La Fig 4c muestra la morfología granulocítica de células NB4 tratadas con BCT-100.

35 La Fig. 5a y la Fig 5b muestran la reorganización de cuerpos nucleares de leucemia promielocítica en células HL60 después del tratamiento con BCT-100

La Fig. 6 muestra la IC_{50} de BCT-100 en varias líneas celulares cancerosas.

40 La Fig. 7 muestra el efecto de BCT-100 en varias líneas celulares de leucemia cuando se administra en combinación con doxorubicina.

La Fig. 8 muestra el efecto de BCT-100 en la citología de hígado, bazo y esternón de ratones NOD/SCIDS inoculados con HL60.

45 La Fig. 9 muestra el índice de supervivencia mejorada de ratones NOD/SCIDS inoculados con HL60 cuando se tratan con BCT-100.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

50 [0017] Como se utiliza en este caso y en las reivindicaciones, "que comprende" significa incluyendo los elementos siguientes pero sin excluir otros.

55 [0018] La presente invención proporciona el uso de arginasa para el tratamiento de la leucemia. En formas de realización determinadas, la arginasa humana recombinante pegilada se usa para el tratamiento de varios tipos de leucemia. En otra forma de realización, la arginasa humana recombinante pegilada es BCT-100 y la preparación de arginasa humana recombinante pegilada y los pasos para pegilarla se describen en, por ejemplo, US 10/518,223.

60 [0019] La arginasa es una enzima que contiene manganeso, que cataliza la conversión de arginina en ornitina y urea, la última etapa del ciclo de la urea. La arginasa humana recombinante pegilada en nuestro estudio preclínico resultó ser eficaz para la inducción de la reducción de arginina en función de la dosis.

65 [0020] La presente invención también proporciona el uso de arginasa, por ejemplo, arginasa humana recombinante pegilada tal como BCT-100 para el tratamiento del cáncer en un paciente que padece leucemia o linfoma refractario o recidivante. El término "leucemia o linfoma refractario o recidivante" se refiere al estado de un paciente que

padece leucemia o linfoma en el que el paciente no presenta respuesta a ningún fármaco disponible para tratar la leucemia o el linfoma, o en el que los signos y síntomas vuelven a aparecer en los pacientes tras utilizar todos los otros fármacos disponibles para tratar la leucemia o el linfoma.

5 [0021] La presente invención muestra que la arginasa, por ejemplo, la arginasa humana recombinante pegilada, tal como BCT-100, es al menos 6-10 veces más eficaz para el tratamiento de la leucemia de células T y la leucemia mielóide que para el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

10 [0022] Se muestra que la arginasa de la presente invención es eficaz para el tratamiento de varios tipos de leucemia, por ejemplo, leucemia linfocítica incluyendo pero sin limitarse a leucemia de células T; leucemia mielóide incluyendo pero sin limitarse a leucemia promielocítica.

15 [0023] La arginasa de la presente invención se puede administrar en combinación con un segundo agente terapéutico tal como doxorubicina. En varias formas de realización, se observó un efecto terapéutico mejorado cuando la BCT-100 se administró en combinación con doxorubicina.

20 [0024] La presente invención también muestra que la arginasa, por ejemplo, la arginasa humana recombinante pegilada tal como BCT-100 es eficaz para el tratamiento de la leucemia tanto resistente al arsénico como sensible al arsénico. La eficacia de BCT-100 para la inducción de la apoptosis tanto en la leucemia sensible al arsénico como en la resistente al arsénico también se demuestra en la presente invención.

[0025] La presente invención se define adicionalmente por los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

25

El efecto inhibitorio de la BCT-100 en varias líneas celulares de leucemia

30 [0026] Se estudió el efecto inhibitorio de la BCT-100 en células de leucemia mielóide aguda (Kasumi-1a, ML2; HL60; K562 y NB4) y células de leucemia de células T (Jurkat, ALL-SIL, HPB-ALL y TALL-1). Los valores de IC₅₀ de BCT-100 en varias líneas celulares se muestran en la tabla 1. El resultado indica que la BCT-100 es eficaz para la inhibición del crecimiento de la leucemia, incluyendo leucemia mielóide y leucemia linfocítica.

Tabla 1 - IC₅₀ de BCT-100 en varias líneas celulares de leucemia.

Leucemia mielóide	IC ₅₀ (mU/mL)	Leucemia de células T	IC ₅₀ (mU/mL)
Kasumi-1a	65	Jurkat	40
ML2	65	ALL-SIL	120
HL60	55	HPB-ALL	110
K562	25	TALL-1	100
NB4	60		

35

Ejemplo 2

Efecto de BCT-100 en líneas celulares mielocíticas sensibles al arsénico y resistentes al arsénico

40 [0027] Se investigó el efecto de la BCT-100 en líneas celulares mielocíticas sensibles al arsénico (NB4 y U937) así como en líneas celulares mielocíticas resistentes al arsénico (HL60 y UF1). La Fig. 1a muestra el efecto de trióxido de arsénico sobre la viabilidad celular de las células de leucemia mielocítica. La viabilidad celular de las líneas celulares U937 y NB4 sensibles al arsénico disminuyó al aumentar la concentración de arsénico. Sin embargo, las líneas celulares HL60 y UF1 no respondieron al tratamiento con As₂O₃.

45

[0028] La Fig. 1b muestra el efecto de la BCT-100 sobre la viabilidad celular en las células de leucemia mielocítica NB4, U937 HL60 y UF1. Las células de leucemia tanto sensible como resistente al arsénico respondieron al tratamiento con BCT-100. En cualquier caso, la viabilidad celular disminuyó al aumentar la cantidad de BCT-100 en el medio.

50

[0029] Los resultados mostraron que la BCT-100 es eficaz para la inhibición del crecimiento de la leucemia mielocítica, incluyendo leucemia mielocítica que es resistente al arsénico. Por lo tanto, la arginasa de la presente invención es útil para tratar la leucemia resistente al arsénico.

55 **Ejemplo 3**

Efecto de la BCT-100 en la inducción de apoptosis en células de leucemia

[0030] Se evaluó el efecto de la BCT-100 en la inducción de apoptosis en líneas celulares de leucemia tanto sensible al arsénico (NB4 y U937) como resistente al arsénico (HL60 y UF1). Como se muestra en la Fig. 2, el arsénico fue eficaz para la inducción de apoptosis en líneas celulares leucémicas NB4 y U937. Sin embargo, el índice de apoptosis fue bajo en el caso de células HL60 y UF1 en presencia de arsénico, ya que estas líneas celulares son resistentes al arsénico. La BCT-100 resultó ser eficaz para la inducción de apoptosis en líneas celulares de leucemia tanto sensible al arsénico como resistente al arsénico. El índice de apoptosis mejoró todavía más al administrar BCT-100 en combinación con trióxido de arsénico.

Ejemplo 4

Mecanismo de apoptosis inducida por BCT-100

[0031] La expresión de Bax y pmTOR se evaluó en la línea celular leucémica HL60 por método de Western blot con o sin tratamiento con BCT-100 utilizando anticuerpos monoclonales contra Bax y pmTOR, respectivamente. A la misma muestra se le eliminaron los anticuerpos secundarios y se analizó con anticuerpos antiactina para control de carga. La apoptosis se determinó por marcaje con anexina V. Se cultivaron células HL60 en medio con o sin BCT-100 y la expresión de anexina V se analizó por citometría de flujo 8, 16, 24, y 36 horas después del tratamiento con BCT-100.

[0032] Como reveló el análisis Western blot mostrado en la Fig. 3, el nivel de Bax nivel se reguló positivamente 8 horas después del tratamiento con BCT-100 y después se mantuvieron niveles elevados. El nivel de proteína de pmTOR se reguló negativamente en respuesta al tratamiento con BCT-100. Estos resultados indican que la BCT-100 pueden inducir la apoptosis de la línea celular leucémica HL60 a través de la vía de transducción de señal que implica Bax/Bcl-2 o específicamente debido a la inhibición de la señalización de pmTOR.

Ejemplo 5

Inducción de diferenciación granulocítica por BCT-100

[0033] Se estudió la inducción de diferenciación granulocítica en células NB4 y HL60. La Fig. 4a muestra que BCT-100 indujo diferenciación granulocítica en células NB4. Como reveló el análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia de la expresión de CD11b mostrado en la Fig. 4b, BCT-100 indujo diferenciación granulocítica en células NB4 y HL60 dentro del tratamiento de 96 horas con BCT-100. La Fig. 4c muestra la morfología granulocítica de células NB4 que fueron tratadas con BCT-100. Específicamente, se observó una reducción en la relación nuclear a citoplásmica, la aparición de gránulos citoplásmicos, condensación de cromatina y pérdida de nucléolos.

Ejemplo 6

Reorganización de cuerpos nucleares de leucemia promielocítica

[0034] La reorganización de cuerpos nucleares de leucemia promielocítica en células HL60 se estudió después del tratamiento con BCT-100. La inmunotinción con anticuerpos de leucemia antipromielocítica reveló un patrón micromoteado de leucemia promielocítica en los núcleos de células de control HL60 (tratadas con DMSO) como se muestra en la Fig. 5a. En las células tratadas con BCT-100, el patrón micromoteado desapareció y el tamaño y la luminosidad de los cuerpos de leucemia promielocítica volvieron al estado normal.

Ejemplo 7

IC₅₀ de BCT-100 en varias líneas celulares cancerosas

[0035] Se investigaron los valores de IC₅₀ de BCT-100 en varias líneas celulares cancerosas. Las líneas celulares cancerosas que se evaluaron fueron leucemia linfocítica aguda de células T, leucemia mieloide aguda, carcinoma hepatocelular y cáncer de páncreas. Los resultados de la Fig. 6 mostraron que BCT-100 es eficaz para el tratamiento de leucemia linfocítica aguda de células T, leucemia mieloide aguda, carcinoma hepatocelular y cáncer de páncreas. Además, la BCT-100 resultó ser al menos 6-10 veces más potente en el tratamiento de la leucemia y el cáncer de páncreas que en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

Ejemplo 8

Efecto de BCT-100 en varias líneas celulares de leucemia cuando se administra en combinación con doxorubicina

[0036] Se estudió el efecto de la combinación de BCT-100 con doxorubicina en varias líneas celulares de leucemia. Las líneas celulares de leucemia evaluadas fueron líneas celulares de leucemia mieloide Kasumi-1a, ML2, HL60, K562, NB4 y líneas celulares de leucemia linfocítica ALL-SIL y Jurkat. En referencia a la figura 7, se descubrió que tanto la BCT-100 como la doxorubicina son eficaces para el tratamiento de la leucemia, incluyendo leucemia

mieloide y linfocítica, cuando se administran solas, respectivamente. Se observó un efecto terapéutico mejorado cuando la BCT-100 se administró en combinación con doxorubicina. El efecto de mejora fue altamente perceptible en todas las líneas celulares de leucemia mieloide así como ALL-SIL. El resultado mostró que se puede administrar BCT-100 con doxorubicina para el tratamiento de la leucemia, en particular de la leucemia mieloide y/o la leucemia linfocítica.

Ejemplo 9

Efecto de BCT-100 en la citología de hígado, bazo y esternón de ratones NOD/SCIDS inoculados con HL60

[0037] Se inyectaron células HL60 en la cola de ratones NOD/SCIDS. El tratamiento comenzó el día 14. Los animales se dividieron en 4 grupos. El grupo de doxorubicina recibió tratamiento con doxorubicina, que se administró a 3mg/kg/día por inyección intraperitoneal 3 veces por semana durante la primera semana, y luego una vez por semana durante 4 semanas. El grupo BCT-100 recibió tratamiento por BCT-100, que se administró a 50U/ratón por inyección intraperitoneal semanalmente durante 4 semanas. El grupo combinado recibió tratamiento tanto de doxorubicina como de BCT-100, administrado como se ha descrito. El grupo de control recibió una inyección intraperitoneal de solución salina. La Figura 8 muestra la citología de hígado, bazo y esternón de los 4 grupos de ratones después del tratamiento. En el grupo de control, se observó infiltración de leucemia en el hígado, bazo y esternón. Se observó infiltración moderada en el grupo de doxorubicina y BCT-100 en el hígado, bazo y esternón. En el grupo combinado, se observó una regresión de blastos del hígado y se observó una morfología casi normal de esternón.

[0038] El resultado muestra que la BCT-100 es eficaz en la eliminación de blastos leucémicos en la médula ósea esternal, el bazo y el hígado. La BCT-100 también se puede administrar en combinación con doxorubicina para mejorar el efecto terapéutico.

Ejemplo 10

Índice de supervivencia mejorado de ratones NOD/SCIDS inoculados con HL60 cuando se tratan con BCT-100

[0039] Se investigó el efecto de la BCT-100 en el índice de supervivencia de ratones NOD/SCIDS inoculados con HL60. En referencia a la figura 9, el índice de supervivencia y los días de supervivencia de ratones tratados con BCT-100 aumenta en comparación con el grupo de control, lo que indica que la BCT-100 por sí sola es eficaz para el tratamiento de la leucemia, por ejemplo, leucemia mieloide. El índice y los días de supervivencia se mejoran cuando la BCT-100 se administra con doxorubicina. Por lo tanto, se puede administrar BCT-100 con doxorubicina para tratar la leucemia, por ejemplo, la leucemia mieloide.

Referencias

[0040]

1. Savoca KV, Davis FF, van Es T, McCoy JR, Palczuk NC. Cancer therapy with chemically modified enzymes. II. The therapeutic effectiveness of arginase, and arginase modified by the covalent attachment of polyethylene glycol, on the taper liver tumor and the L5178Y murine leukemia. *Cancer Biochem Biophys* 1984;7:261-8
2. L Scott, J Lamb, S Smith and DN Wheatley, Single amino acid (arginine) deprivation: rapid and selective death of cultured transformed and malignant cells, *British Journal of Cancer* 2000; 83(6), 800-810
3. Storr JM, Burton AF. The effects of arginine deficiency on lymphoma cells. *Br J Cancer* 1974;30:50-9
4. Denys N Wheatley, Elaine Campbell, Paul BS Lai and Paul NM Cheng. A rational approach to the systemic treatment of cancer involving medium-term depletion of arginine, *Gene Therapy Molecular Biology* 2005; Vol 9, 33-40
5. Osunkoya BO, Adler WH & Smith RT, Effect of Arginine deficiency on synthesis of DNA and Immunoglobulin receptor of Burkitt Lymphoma cells. *Nature* 1970; 227, 398 - 399
6. H Gong, F Zolzer, G von Recklinghausen, W Havers and L Schweigerer, ADI inhibits proliferation of human leukemia cells more potently than asparaginase by inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Leukemia* 2000; 14, 826-829
7. Cheng PN et al. Remission of hepatocellular carcinoma with arginine depletion induced by systemic release of endogenous hepatic arginase due to transhepatic arterial embolisation, augmented by high-dose insulin: arginase as a potential drug candidate for hepatocellular carcinoma, *Cancer Letters* 2005; 224, 67-80.
8. Cheng PN et al. Pegylated Recombinant Human Arginase (rhArg-peg5,000mw) Inhibits the In vitro and In vivo Proliferation of Human Hepatocellular Carcinoma through Arginine Depletion, *Cancer Research* 2007; 67: (1).
9. T L Lam, G K Y Wong, H C Chong, P N M Cheng, S C Choi, S Y Kwok, R T P Poon, D N Wheatley, W H Lo, Y C Leung (2009) Recombinant human arginase inhibits proliferation of human hepatocellular carcinoma by inducing cell cycle arrest, *Cancer Letters* 2009; 277 (1): 91-100
10. Sam-Mui Tsui; Wai-Man Lam; Tin-Lun Lam; Hiu-Chi Chong; Pui-Kin So; Sui-Yi Kwok; Simon Arnold; Paul Ning-Man Cheng; Denys Wheatley; Wai-Hung Lo and Yun-Chung Leung. Pegylated derivatives of recombinant

human arginase (rhArg) for sustained in vivo activity in cancer therapy: preparation, characterization and analysis of their pharmacodynamics in vivo and in vitro action upon hepatocellular carcinoma cell (HCC), Cancer Cell International 2009, 9:9

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende arginasa para usar en el tratamiento de leucemia en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición, donde dicha composición es eficaz para el tratamiento de la leucemia linfocítica y/o mielóide, donde dicha leucemia linfocítica y/o mielóide es resistente al arsénico.
- 10 2. Composición para uso según la reivindicación 1, donde dicha leucemia linfocítica es leucemia linfocítica aguda o leucemia linfocítica crónica.
3. Composición para uso según la reivindicación 1, donde dicha leucemia linfocítica es leucemia linfocítica aguda de células T.
- 15 4. Composición para uso según la reivindicación 1, donde dicha leucemia mielóide es leucemia mielóide aguda o leucemia mielóide crónica.
5. Composición para uso según la reivindicación 1, donde dicha arginasa es arginasa humana recombinante pegilada.
- 20 6. Composición para uso según la reivindicación 5, donde dicha arginasa se pegila con ácido metoxipoliétilenglicol succinimidil propiónico.
- 25 7. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además la administración de un segundo agente terapéutico, donde dicho segundo agente terapéutico es doxorrubicina.
8. Composición para uso según la reivindicación 1, donde dicha composición se administra por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular.
- 30 9. Composición que comprende arginasa para usar para el tratamiento del cáncer en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición, donde dicho paciente padece leucemia o linfoma recidivante o refractario, donde dicha leucemia o linfoma es resistente al arsénico.
- 35 10. Composición para uso según la reivindicación 9, donde dicha arginasa es arginasa humana recombinante pegilada.
11. Composición para uso según la reivindicación 10, donde dicha arginasa se pegila con ácido metoxipoliétilenglicol succinimidil propiónico.

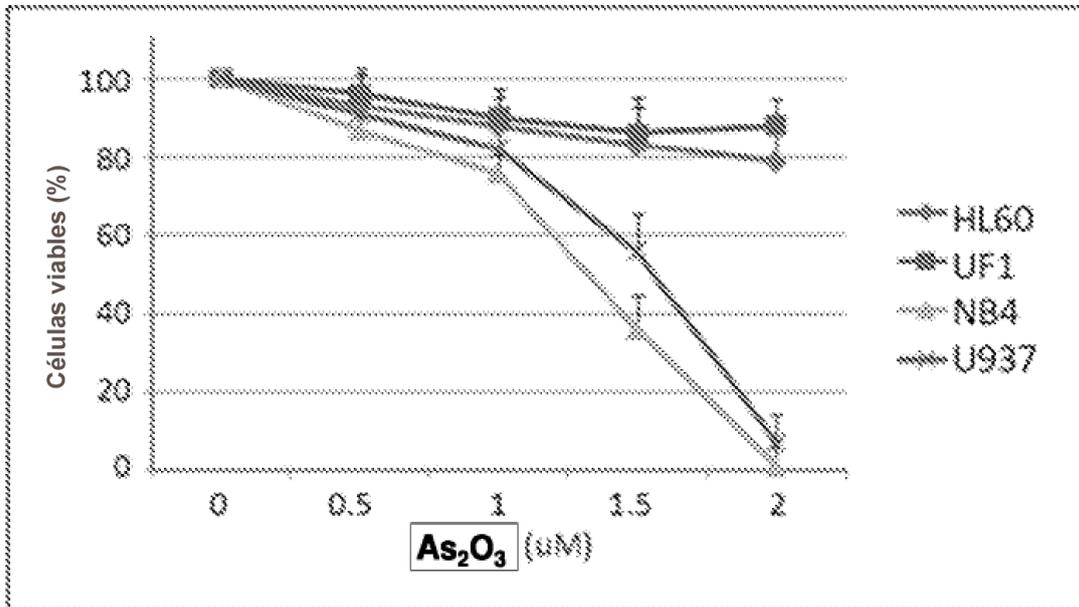


Fig. 1a

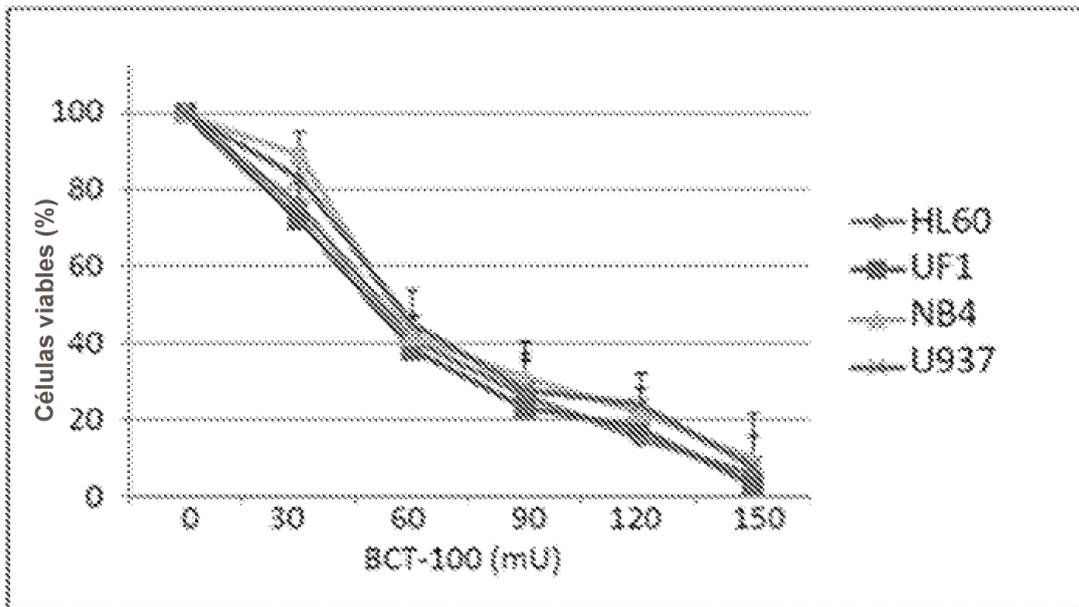


Fig. 1b

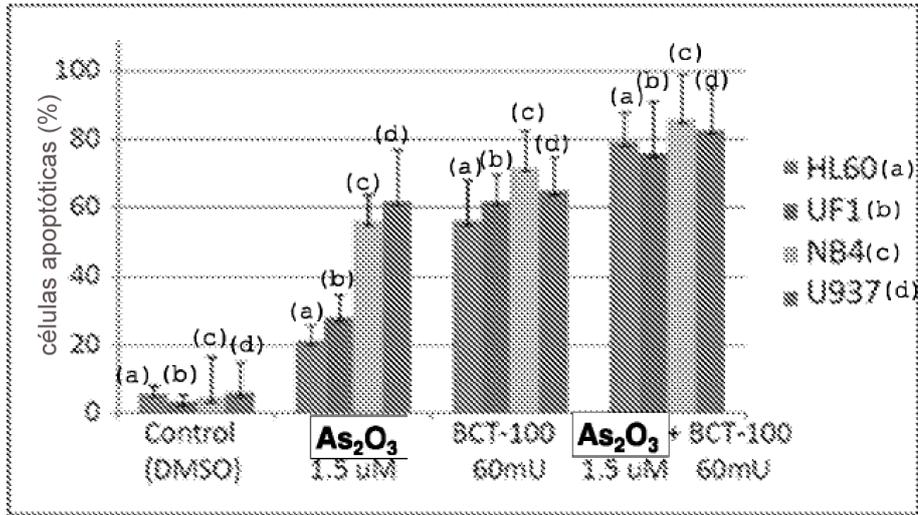


Fig. 2

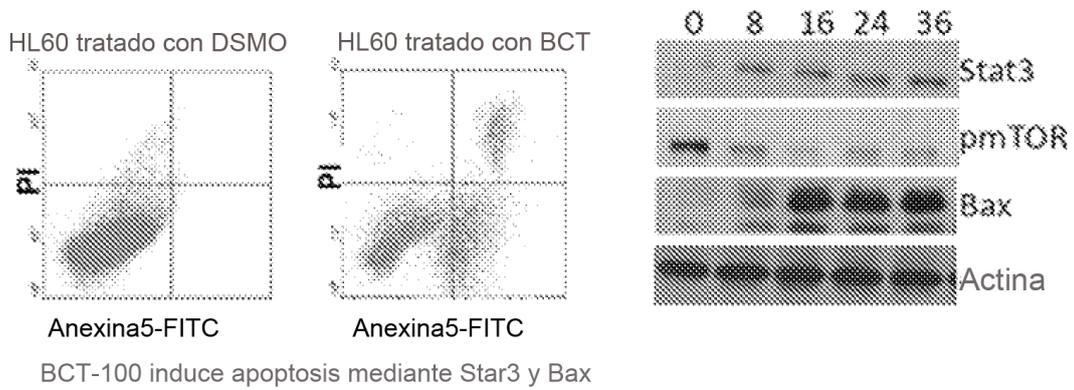


Fig. 3

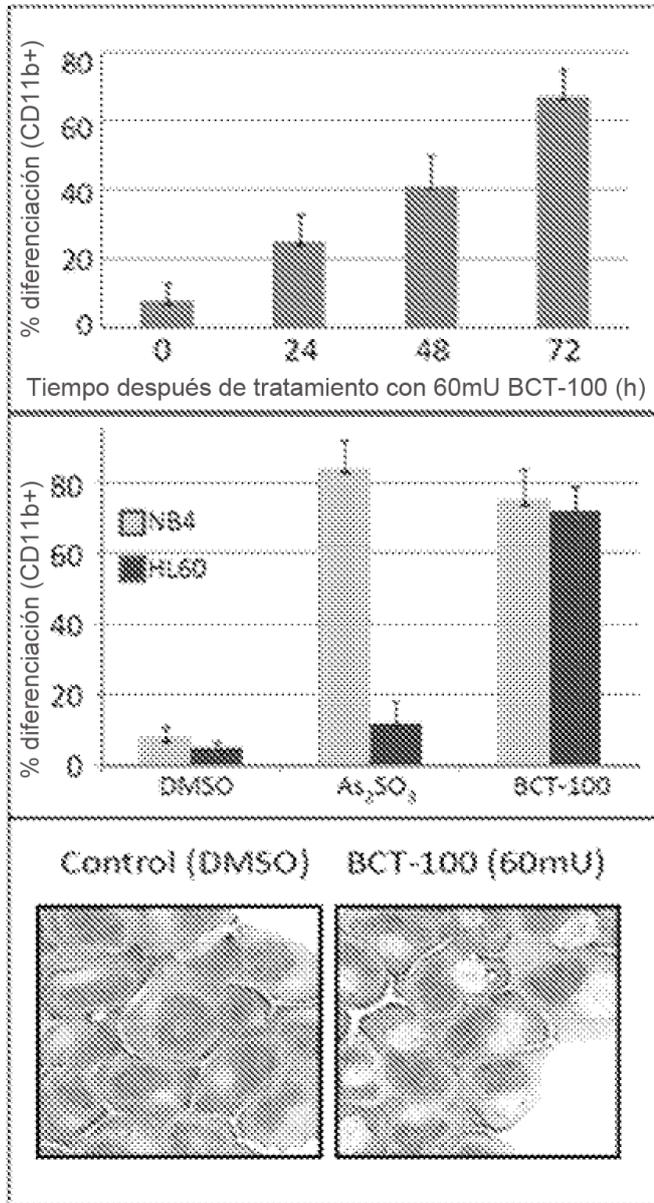


Fig. 4a

Fig. 4b

Fig. 4c

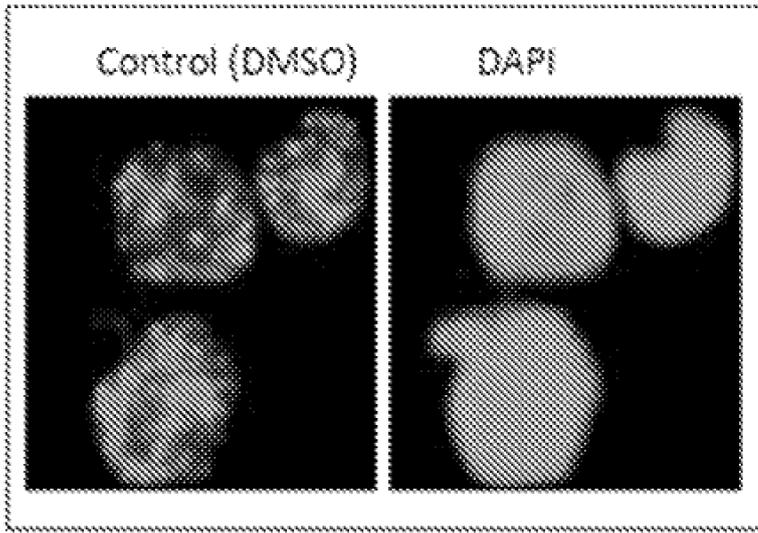


Fig. 5a

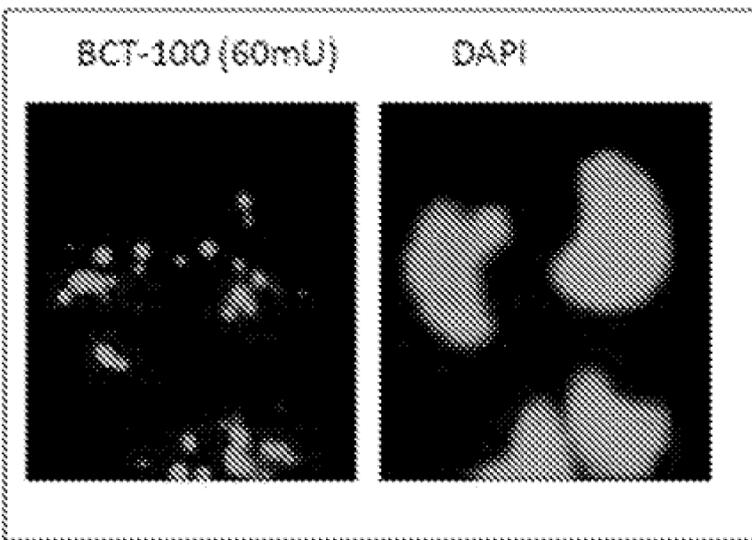


Fig. 5b

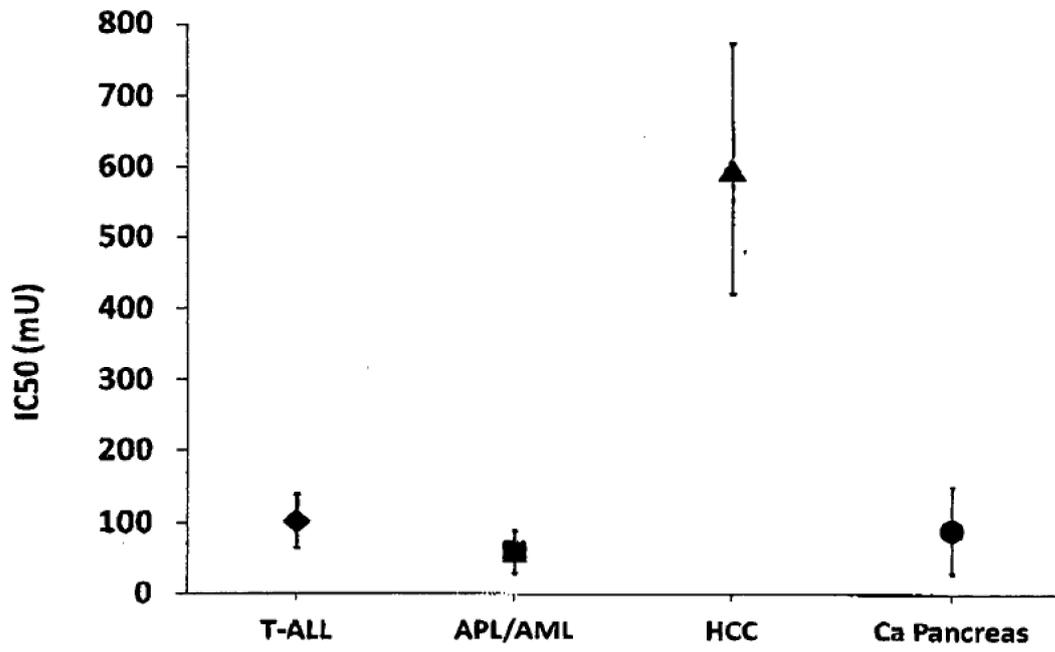


Fig. 6

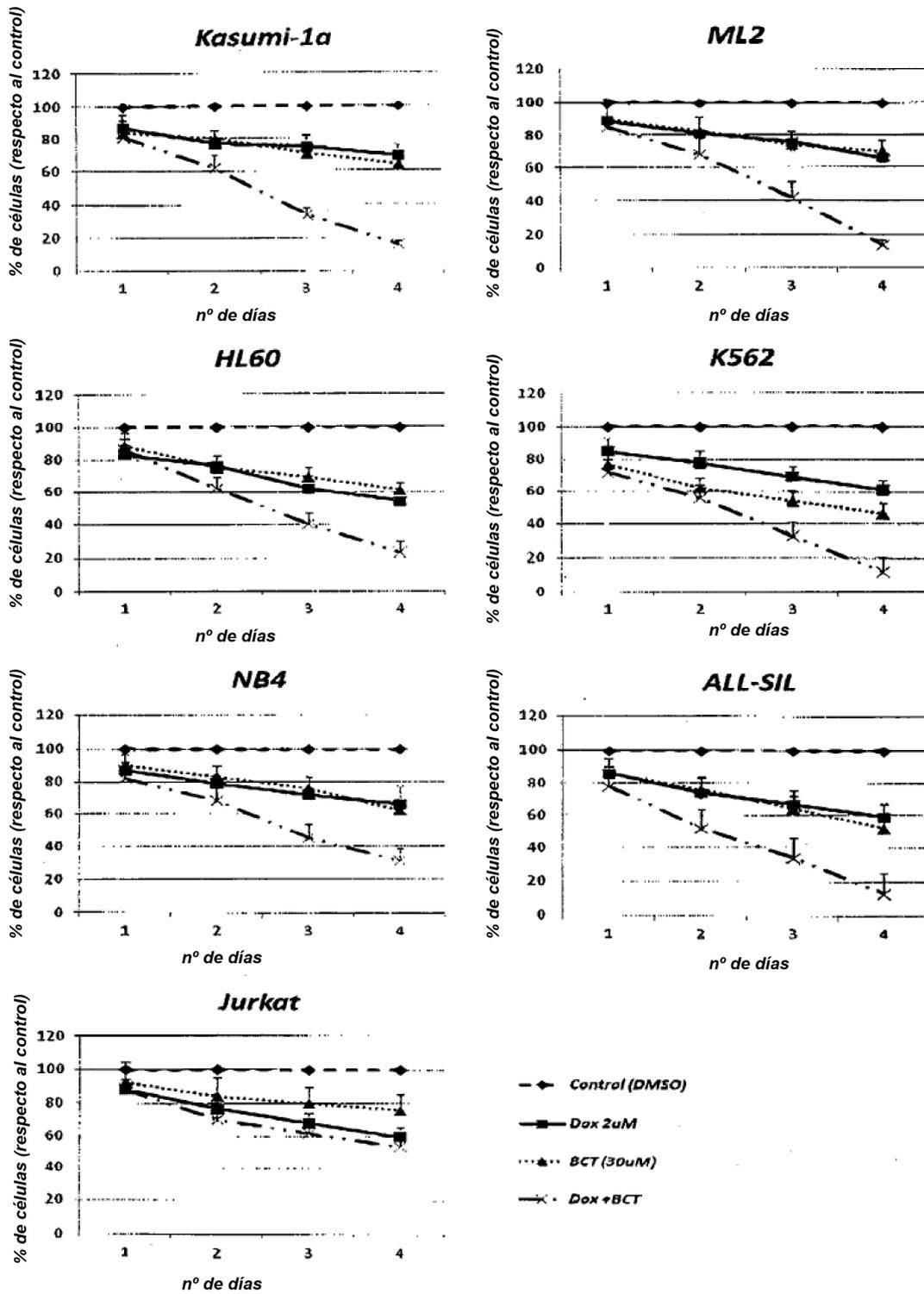


Fig. 7

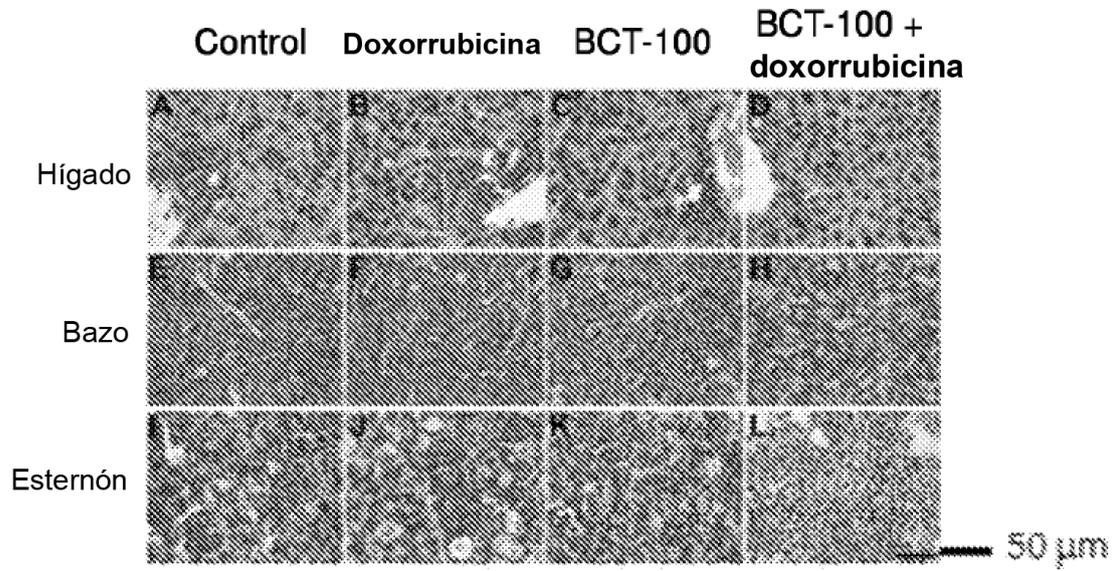


Fig. 8

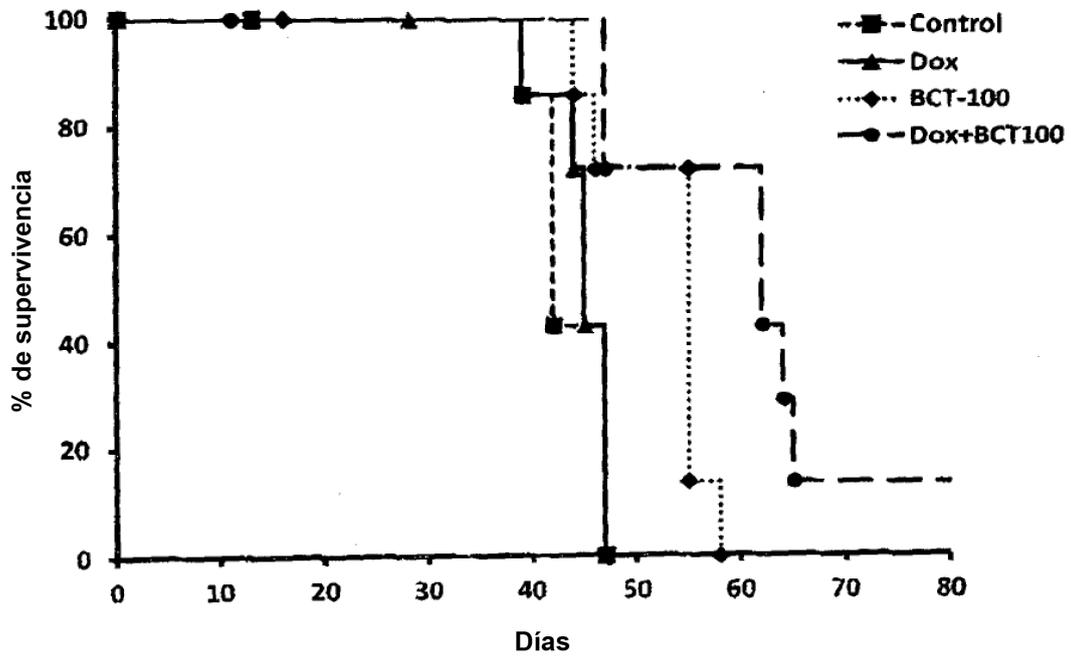


Fig. 9