



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110944646 A

(43)申请公布日 2020.03.31

(21)申请号 201880049391.2

(74)专利代理机构 北京龙双利达知识产权代理

(22)申请日 2018.07.27

有限公司 11329

(30)优先权数据

62/538,315 2017.07.28 US

代理人 孙涛 肖鹏

62/595,329 2017.12.06 US

(51)Int.Cl.

62/685,542 2018.06.15 US

A61K 31/7125(2006.01)

A61P 7/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.01.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/044225 2018.07.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/023667 EN 2019.01.31

(71)申请人 美国杰龙生物医药公司

权利要求书2页 说明书31页

地址 美国加利福尼亚州

序列表1页 附图8页

(72)发明人 A·里索 J·C·布索拉里

(54)发明名称

治疗骨髓增生异常综合征的方法

(57)摘要

本公开提供了在未使用选自低甲基化剂(HMA)和来那度胺或两者的药剂治疗的受试者中治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法。所述方法包括向所述受试者施用有效量的端粒酶抑制剂,诸如例如伊美司他或伊美司他钠。在一些情况下,所治疗的受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者和/或患有红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。

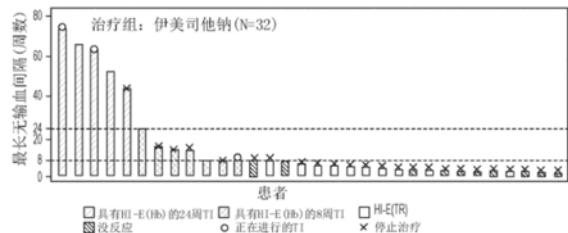


图1A

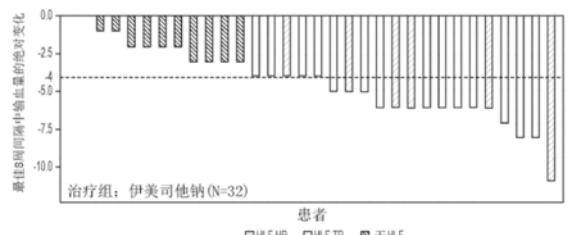


图1B

1. 一种治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,其包括向有此需要的受试者施用有效量的端粒酶抑制剂,其中所述受试者未使用选自低甲基化剂(HMA)、来那度胺和其组合的药剂治疗。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述MDS是复发性或难治性MDS。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述MDS是红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者是输血依赖性。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述输血依赖性受试者在施用所述端粒酶抑制剂前的8周内需要输血约4个单位或更多。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者为非del5q人类患者。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者且为非del5q。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者未使用来那度胺治疗。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者未使用低甲基化剂(HMA)治疗。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者未使用来那度胺和低甲基化剂(HMA)治疗。
12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述HMA是地西他滨。
13. 根据权利要求10所述的方法,其中所述HMA是阿扎胞苷。
14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述伊美司他为伊美司他钠。
16. 根据权利要求14所述的方法,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他,并且施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期,每个周期包括:
 - (a) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次;
 - (b) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每周一次,持续4周;
 - (c) 静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他,每三周一次;或
 - (d) 静脉内施用约0.5-9.4mg/kg伊美司他,每四周一次。
17. 根据权利要求16所述的方法,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他,每四周一次。
19. 根据权利要求1所述的方法,其中所述MDS是复发性或难治性MDS,并且其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。
20. 根据权利要求14所述的方法,其中所述受试者是输血依赖性。
21. 根据权利要求14所述的方法,其中所述受试者为非del5q人类患者。
22. 一种治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,其包括向有此需要的受试者施用有效量的端粒酶抑制剂,其中所述受试者为非del5q人类患者。
23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述MDS是复发性或难治性MDS。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述MDS是红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。

25. 根据权利要求22所述的方法,其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。

26. 根据权利要求22所述的方法,其中所述受试者是输血依赖性。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述输血依赖性受试者在施用所述端粒酶抑制剂前的8周内需要输血约4个单位或更多。

28. 根据权利要求23所述的方法,其中所述受试者未使用来那度胺治疗。

29. 根据权利要求23所述的方法,其中所述受试者未使用低甲基化剂(HMA)治疗。

30. 根据权利要求23所述的方法,其中所述受试者未使用来那度胺和低甲基化剂(HMA)治疗。

31. 根据权利要求29所述的方法,其中所述HMA是地西他滨。

32. 根据权利要求29所述的方法,其中所述HMA是阿扎胞苷。

33. 根据权利要求23所述的方法,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述伊美司他为伊美司他钠。

35. 根据权利要求33所述的方法,其中所述MDS是复发性或难治性MDS,并且其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。

36. 根据权利要求33所述的方法,其中所述受试者是输血依赖性。

37. 根据权利要求33所述的方法,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他,其中所述使用包括施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期,每个周期包括:

(a) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次;

(b) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每周一次,持续4周;

(c) 静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他,每三周一次;或

(d) 静脉内施用约0.5-9.4mg/kg伊美司他,每四周一次。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他,每四周一次。

治疗骨髓增生异常综合征的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时申请号62/538,315(2017年7月28日提交)、美国临时申请号62/595,329(2017年12月6日提交)和美国临时申请62/685,542(2018年6月15日提交)的优先权,将各自的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含序列表,该序列表已经通过ASCII格式电子提交,并且通过引用将其全部内容并入文中。所述ASCII副本创建于2018年6月19日,名为JBI5134WOPCT1_SL.txt,大小为573字节。

发明领域

[0005] 本申请涉及使用端粒酶抑制剂在未用过低甲基化剂、来那度胺或两者治疗的患者中治疗骨髓增生异常综合征(例如IPSS低和中度-1风险非-del(5q)MDS)。

[0006] 发明背景

[0007] A. 骨髓增生异常综合征

[0008] 骨髓增生异常综合征(MDS)是一组症状,其包括血液和骨髓癌。它们还包括诸如难治性贫血、伴有过量母细胞的难治性贫血、伴有多谱系发育异常的难治性血细胞减少、伴有单谱系发育异常的难治性血细胞减少和慢性粒单核细胞白血病。MDS是血液医学病况的集合,其涉及骨髓类血细胞的无效产生。在MDS中,未成熟的血液干细胞(母细胞)不会变成健康的红细胞、白细胞或血小板。母细胞在骨髓中死亡,或者在进入血液后不久死亡,从而在骨髓中使健康的白细胞、红细胞和/或血小板形成的空间较小。

[0009] MDS主要影响老年人,并且特征在于贫血和其他血细胞减少症和白血病转化的高风险(Cheson等人,Blood 2006;108:419-425)。在临床实践中,当原本无法解释的贫血与其他血细胞减少症,平均红细胞体积增加或红细胞分布宽度增加相关时,则疑似MDS。诊断涉及骨髓检查和细胞遗传学研究。骨髓通常是过度增殖的。诊断是基于在10%或更多的信息细胞中显示红系、粒细胞或巨核细胞发育异常(Vardiman等人,Blood 2009;114(5):937-951)。MDS可能会随着时间的推移而发展。例如,患有MDS的患者经常会出现严重的贫血并需要频繁输血。也会因血小板和中性粒细胞低或功能异常也分别引起出血和感染风险。在某些情况下,疾病恶化,患者会发生由进行性骨髓衰竭引起的血细胞减少症(低血球计数)。在其他情况下,该疾病会转变为急性髓性白血病(AML)。如果骨髓成髓细胞的总体百分比上升到一个特定的截止值以上(世界卫生组织(WHO)分型为20%,法美英(FAB)分型为30%),则认为已经发生了向AML的转化。对于复发或红细胞生成刺激剂(ESA)难治的MDS风险较低的患者,治疗选择有限。

[0010] 评估MDS的标准预后工具是国际预后评分系统(IPSS),该系统根据包括骨髓母细胞、细胞遗传学和血细胞减少症的存在的几种预后变量将患者分为低、中度-1、中度-2和高风险类别。这四组的中位生存期分别估计为5.7年、3.5年、1.2年和0.4年。这些组中25%的患者发生AML的中位时间为9.4年、3.3年、1.1年和0.2年(Greenberg等人,Blood 1997;

89 (6) :2079–2088)。具有低和中度-1风险MDS的患者可以被称为患有“较低风险”疾病,而具有中度-2和高风险MDS的患者可以被称为患有“较高风险”疾病的患者。

[0011] 在西方国家,年龄>70岁的患者中,MDS的发生率保守估计约为每年每100,000人口30至40例。由于人口老龄化,因此MDS的病例数预计将上升。尽管较低风险患者的白血病转化率降低,但大多数患者仍受到贫血和与贫血相关的症状的影响,对患者所报告的结局具有深远的影响(Almeida等人,Leukemia Res.2017;52:50–57)。许多患有MDS的贫血患者最终发展出对红细胞(“RBC”)输血的依赖性;证据表明,由慢性RBC输血引起的铁超负荷可能是疾病总体发病率的一个促成因素(Malcovati等人,J Clin Oncol 2005;23:7594–7603;Malcovati等人,Haematologica 2006;91:1588–1590;Steensma DP.,Mayo Clinic Proc.2015;90 (7) :969–983)。意大利在1992年至2004年期间对根据WHO标准诊断患有MDS的426例患者的回顾性数据的分析表明,每月需要输血2个单位会降低MDS患者的预期寿命约50% (Malcovati等人,Haematologica 2006)。

[0012] B. IPSS低和中度-1风险非-del (5q) MDS的当前治疗方法

[0013] MDS的治疗策略主要基于IPSS得分。在被分类为IPSS中度-2或高风险(较高风险MDS)的患者中,如果不接受治疗,其中位生存期仅约12个月,则治疗目标是改变病程,避免发展到AML,并延长生存期。在被分类为IPSS低或中度-1风险(较低风险MDS)的患者中,生存期更长,但许多患者死于MDS以外的原因。对这些患者的治疗主要用以减轻血细胞减少症和输血的后果并改善生活质量(Ades等人,Lancet 2014;383 (9936) :2239–2252)。

[0014] 红细胞生成刺激剂

[0015] 对于具有较低风险的非-del (5q) MDS的患者,贫血的一线治疗通常涉及使用红细胞生成刺激剂(ESA)或其他造血生长因子。高剂量ESA(例如,epoetina)与或不与粒细胞集落刺激因子一起产生的红系应答率在30%至50%范围内,中位持续时间为2年(同上)。对ESA应答的关键有利的预后因素是低或无RBC输血需求(<2压积红细胞单位/月)和低血清促红细胞生成素水平(<500单位/L) (Hellstrom-Lindberg等人,Br J Haematol.2003;120 (6) :1037–1046)。研究表明,ESA对进展到较高风险MDS和AML的风险没有影响,并且强烈提出与单独进行RBC输血相比,它们甚至可以改善较低风险MDS的生存期(Garcia-Manero等人,J Clin Oncol.2011;29 (5) :516–523)。在没有同时进展到较高风险MDS或AML的情况下,观察到主要为ESA难治性或在获得应答后6个月内复发的患者具有相对高风险的AML转化(23.1%),生存期短(中位数3年),而对治疗有应答且超过6个月复发的患者在失败后具有更有利的结局,第7年的AML风险为9%,中位总生存期为4.5年(Kelaidi等人,Leukemia 2013;27 (6) :1283–1290)。

[0016] 在美国,对不对ESA有应答的具有较低风险的非-del (5q) MDS的患者未有批准疗法;并且ESA失败后的治疗选择是有限的。大多数具有较低风险MDS的患者最终将需要长期RBC输血,通常伴随着铁超负荷(Ades等人,Lancet 2014;Fenaux等人,Blood 2013;121:4280–4286;Steensma等人,Mayo Clinic Proc.2015)。已显示MDS患者的预期寿命与RBC输血负担反相关(Malcovati等人,Haematologica 2006)。患有慢性贫血的患者尽管经常RBC输血,但可能有发生相关疾病的风险(例如心力衰竭、跌倒、疲劳)和较低的生活质量(Crawford等人,Cancer 2002;95:888–895)。

[0017] 低甲基化剂

[0018] 低甲基化剂(HMA) (例如,阿扎胞昔和地西他滨) 已被批准用于所有法美英(FAB) 分型的治疗,其中包括一些较低风险MDS患者。尽管这些药物降低了较高风险MDS患者的输血需求,但尚缺乏证据证明ESA失败后接受HMA的较低风险患者的长期结局得到改善。在一项对1698例用ESA治疗的非-del (5q) 较低风险MDS患者的回顾性研究中,ESA失败后接受HMA后续治疗(n=194) 的患者的5年总生存期并未发生显著改善(Park等人,J Clin Oncol.2017; 35 (14) :1591-1597)。根据其他报道,在ESA失败后依赖输血的较低风险MDS患者队列中,阿扎胞昔在约14%至33%的患者中诱导RBC-TI (Fili等人,Clin Cancer Res.2013;19:3297-3308;Thepot等人,Haematologica.2016;101:918-925;Tobiasson等人,Blood Cancer J.2014:4,e189)。鉴于获益有限和观察到的毒性(中性粒细胞减少症、感染),不建议将阿扎胞昔用于这些患者的治疗(Tobiasson等人,Blood Cancer J.2014)。

[0019] 来那度胺

[0020] 在10%至15%的MDS患者中观察到del (5q) 染色体异常,并与有利预后相关(Oliva等人,Ann Hematol.2013;92 (1) :25-32)。来那度胺治疗导致约三分之二的此类患者不依赖于输血(Ades等人,Lancet 2014;Fenaux等人,Blood 2013;121 (21) :4280-4286)。在3期研究中,未达到TI的中位持续时间(中位随访时间为1.55年)(Fenaux等人,Blood 2011;118 (14) :3765-3776)。骨髓抑制是最常报告的3或4级毒性,在来那度胺治疗的前几周需要密切监测血球计数(同上)。

[0021] 也已经将来那度胺作为输血依赖性非-del (5q) MDS的治疗方法进行研究,其占MDS人口的85%至90%。这些受试者中大多数对来那度胺没有应答。血液学毒性(即中性粒细胞减少症和血小板减少症)比del (5q) MDS患者更轻(Loiseau等人,Exp Hematol.2015;43 (8) :661-72)。像HMA一样,ESA失败后用来那度胺进行治疗尚未显示出当用于治疗较低风险非-del (5q) MDS患者时显著改善总体生存期(Park等人,J Clin Oncol.2017)。

[0022] 其他治疗选择

[0023] 虽然免疫抑制疗法是某些较低风险非-del (5q) 患者的治疗选择,但未观察到对无转化生存期的显著影响;已经报道了包括血液学毒性的不良事件以及相关的严重不良事件,例如出血和感染(Almeida等人,Leukemia Res.2017)。同种异体干细胞移植通常保留给医学上适合的较高风险MDS患者,但如果其他治疗选择无效,对于某些较低风险患者(例如年龄<60至70岁并且患有IPSS中度-1风险MDS、低风险细胞遗传学或持续的母细胞升高的那些患者)可视为一种选择(同上)。

[0024] 一旦用ESA进行的一线治疗失败并且患者变得依赖于RBC输血,则较低风险的非-del (5q) MDS患者目前可获得有限的治疗选择。用HMA或来那度胺进行治疗在该患者群体中效果有限,并且尚未显示出对总体生存期的显著影响。免疫疗法和同种异体干细胞移植保留给患有特定疾病和患者特征的小型某些子组患者。对于复发或ESA治疗难治的较低风险非-del (5q) MDS患者,需要一种能够延迟或避免输血依赖性和相关风险的治疗选择。

发明内容

[0025] 本发明提供使用端粒酶抑制剂,诸如例如伊美司他(imetelstat),用于治疗未使用低甲基化剂(HMA) 或来那度胺治疗的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)。因此,提供了一种在未使用HMA、来那度胺或两者治疗的受试者中治疗MDS的方法。该主题方法包括向该

受试者施用有效量的端粒酶抑制剂。在一些情况下,受试者被分类为患有低或中度-1 IPSS 风险MDS和/或复发性/红细胞生成刺激剂(ESA) 难治性MDS。在某些情况下,端粒酶抑制剂是伊美司他钠。

[0026] 本发明的一个实施例是一种治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的端粒酶抑制剂,其中该受试者没有使用选自低甲基化剂(HMA)、来那度胺以及其组合进行治疗。本发明的另一个实施例是一种治疗MDS的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的端粒酶抑制剂,其中该受试者没有使用选自HMA和来那度胺的药剂进行治疗。在某些实施例中,MDS是复发性或难治性MDS。在一个实施例中,MDS是复发性/红细胞生成刺激剂(ESA) 难治性MDS。

[0027] 所述受试者可以依赖于输血。在一个实施例中,在施用端粒酶抑制剂前的8周内,输血依赖性受试者需要输血约四个单位或更多。

[0028] 受试者也可以是非-de15q人类患者。该受试者还可以或可替代地被分类为低或中度-1 IPSS风险MDS受试者。在某些实施例中,该受试者被分类为低或中度-1 IPSS风险MDS受试者,并且是非de15q。在本发明的一些实施例中,MDS是复发性或难治性MDS,并且该受试者被分类为低或中度-1 IPSS风险MDS受试者。

[0029] 在某些实施例中,受试者没有使用来那度胺进行治疗。在其他实施例中,受试者没有使用HMA进行治疗。HMA可以是地西他滨、阿扎胞苷或两者。因此,在一个实施例中,受试者没有使用地西他滨进行治疗。在另一实施例中,受试者没有使用阿扎胞苷(也称为5-氮杂胞苷或氮杂胞苷)进行治疗。

[0030] 本发明的另一个实施例是端粒酶抑制剂,诸如例如伊美司他(imetelstat),用于治疗未使用选自低甲基化剂(HMA)、来那度胺以及其组合的药剂治疗的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)。替代地,受试者没有使用选自低甲基化剂(HMA)和来那度胺的药剂进行治疗。在一个实施例中,受试者没有使用来那度胺进行治疗。在另一实施例中,HMA选自地西他滨和阿扎胞苷,受试者没有使用地西他滨或阿扎胞苷进行治疗。受试者也可以没有使用地西他滨和阿扎胞苷进行治疗。MDS可以是复发性或难治性MDS,包括复发性/红细胞生成刺激剂(ESA) 难治性MDS。在某些实施例中,受试者被分类为低或中度-1 IPSS风险MDS受试者。受试者也可以是输血依赖性、非-de15q人类患者、或两者。在替代实施例中,受试者是输血依赖性受试者,并且在施用端粒酶抑制剂前的8周内,需要输血约4个单位或更多。在其他实施例中,受试者被分类为低或中度-1 IPSS风险MDS受试者,并且是非de15q。替代地,MDS是复发性或难治性MDS,并且受试者被分类为低或中度-1 IPSS风险MDS受试者。

[0031] 本发明的又另一个实施例是端粒酶抑制剂的用途,诸如例如伊美司他,用于治疗未使用选自低甲基化剂(HMA)、来那度胺以及其组合的药剂治疗的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)。此类用途还包括端粒酶抑制剂在制备用于治疗未使用选自低甲基化剂(HMA)、来那度胺以及其组合的药剂治疗的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)的药物中的用途。本发明的又一个替代实施例是端粒酶抑制剂的用途,诸如例如伊美司他,用于治疗非-de15q人类患者的骨髓增生异常综合征(MDS)。这样的用途还包括端粒酶抑制剂在制备用于治疗非-de15q人类患者的骨髓增生异常综合征(MDS)的药物中的用途。在所述用途的某些实施例中,受试者没有使用选自低甲基化剂(HMA)和来那度胺的药剂进行治疗。HMA可选自地西他滨和阿扎胞苷。该受试者可没有使用以下进行治疗:(a) 来那度胺;(b) 地西他滨

或阿扎胞昔；(c) 地西他滨和阿扎胞昔；(d) 来那度胺和地西他滨或阿扎胞昔或两者。MDS可以是复发性或难治性MDS，包括红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。在某些实施例中，受试者可被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者，并且也可以是输血依赖性、非-de15q人类患者、或两者。在其他实施例中，受试者是输血依赖性受试者，并且在施用端粒酶抑制剂前的8周内，需要输血约4个单位或更多。在其他实施例中，受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者，并且是非de15q。替代地，MDS是复发性或难治性MDS，并且受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。

[0032] 端粒酶抑制剂可以是伊美司他或伊美司他钠。在其他实施例中，端粒酶抑制剂是伊美司他及其互变异构体及药学上可接受的盐。在某些实施例中，将伊美司他施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期，每个周期包括：静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他，每四周一次；静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他，每周一次，持续4周；静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他，每三周一次；或静脉内施用约0.5-9.4mg/kg伊美司他，每四周一次。在一个实施例中，每个剂量周期包括静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他，替代地约7.5mg/kg，每四周一次。

[0033] 在端粒酶抑制剂用于治疗MDS的一个实施例中，端粒酶抑制剂是伊美司他。类似地，在使用端粒酶抑制剂的一个实施例中，端粒酶抑制剂是伊美司他。在任一实施例中，使用可包括施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期。在该实施例中，剂量周期可包括：静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他，每四周一次；静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他，每周一次，持续4周；静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他，每三周一次；或静脉内施用约0.5-9.4mg/kg伊美司他，每四周一次。因此，在一个实施例中，每个剂量周期包括静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他，每四周一次。在另一个实施例中，每个剂量周期包括静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他，每四周一次。

附图说明

[0034] 当结合附图阅读时，将更好地理解前述发明内容以及以下具体实施方式。为了说明本发明，附图示出了本发明的实施例。然而，应当理解，本发明不限于所示的精确布置、实例和手段。

[0035] 图1A和1B显示了在本文实验部分所述的伊美司他钠在红细胞(RBC)输血依赖性(TD)患者的研究中的最长无输血间隔(图1A)和在最佳8周间隔中的输血量的绝对变化(图1B)的瀑布图。HI-E=血液学上的改善-红系，基于至少8周内Hb高出治疗前水平至少1.5g/dL，或与之前的RBC输血负担相比RBC输血减少了至少4个单位/8周(根据IWG 2006修改的标准)；HI-E Hb=HI-E，其中在8周内血红蛋白持续升高至少1.5g/dL；TI=不依赖输血；TR=8周内输血减少至少4个单位。

[0036] 图2显示了示例性24周不依赖输血(TI)应答者的血液学和伊美司他钠施用的时间线。

[0037] 图3A和3B显示了在本文实验部分所述的伊美司他钠在红细胞(RBC)输血依赖性(TD)患者的研究中的最长无输血间隔(图3A)和在最佳8周间隔中的输血量的绝对变化(图3B)的瀑布图。HI-E=血液学上的改善-红系，基于至少8周内Hb高出治疗前水平至少1.5g/dL，或与之前的RBC输血负担相比RBC输血减少了至少4个单位/8周(根据IWG 2006修改的标准)；TI=不依赖输血；TR=8周内输血减少至少4个单位。

[0038] 图4显示了EPO和RS子组的功效结果。

[0039] 图5显示了示例性24周不依赖输血(TI)应答者的长达115周的血液学和伊美司他钠施用的时间线。

[0040] 图6显示了患有持久性TI的患者的血红蛋白和伊美司他钠给药。

具体实施方式

[0041] 本申请提供了通过施用有效量的端粒酶抑制剂(例如伊美司他)来治疗没有使用低甲基化剂(HMA)、来那度胺或两者进行治疗的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)的方法。在一些情况下,所治疗的受试者被分类为具有:低IPSS风险MDS、中度-1IPSS风险MDS、红细胞生成刺激剂(ESA)复发性MDS、MS难治性MDS或其组合。受试者也可能是非del5q。为了公开的清楚而非限制,将本发明的具体实施方式分为描述或说明本发明的某些特征、实施例或应用的子部分。

[0042] A. 定义

[0043] 如本文所用,术语“约”在指代诸如量、时间持续长度等的可测量值时,意在涵盖相对于指定指的在±20%与±0.1%之间的变化,优选地±20%或±10%,更优选地±5%,甚至更优选地±1%,仍更优选地±0.1%,因为这样的变化适合于执行所公开的方法。

[0044] 术语“药学上可接受的盐”是指对施用给患者例如哺乳动物可接受的盐(对于给定的给药方案具有可接受的哺乳动物安全性的具有抗衡离子的盐)。这样的盐可以衍生自药学上可接受的无机或有机碱以及药学上可接受的无机或有机酸。“药学上可接受的盐”是指化合物的药学上可接受的盐,该盐衍生自本领域众所周知的多种有机和无机抗衡离子,并且仅作为例子包括钠等;当分子包含碱性官能团时,为有机或无机酸的盐,例如盐酸盐等。感兴趣的药学上可接受的盐包括但不限于铝、铵、精氨酸、钡、苄星、钙、胆酸盐、乙二胺、赖氨酸、锂、镁、葡甲胺、普鲁卡因、钾、钠、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、乙醇胺、哌嗪、锌、二异丙胺、二异丙基乙胺、三乙胺和三乙醇胺盐。

[0045] 术语“其(一种或多种)盐”意指当酸的质子被阳离子(例如金属阳离子或有机阳离子等)取代时形成的化合物。优选地,该盐是药学上可接受的盐。举例来说,本发明化合物的盐包括其中化合物被无机或有机酸质子化以形成阳离子的那些盐,其中无机或有机酸的共轭碱作为盐的阴离子组分。感兴趣的盐包括但不限于铝、铵、精氨酸、钡、苄星、钙、铯、胆酸盐、乙二胺、锂、镁、葡甲胺、普鲁卡因、N-甲基葡萄糖胺、哌嗪、钾、钠、三甲胺、锌、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、乙醇胺、哌嗪、二异丙胺、二异丙基乙胺、三乙胺和三乙醇胺盐。应理解,对于本文所述的包括核苷间键的主链的任何寡核苷酸结构,此类寡核苷酸还可包括任何方便的盐形式。在一些实施例中,为简单起见,描绘了核苷间键的酸性形式。在某些情况下,主题化合物的盐是一价阳离子盐。在某些情况下,主题化合物的盐是二价阳离子盐。在某些情况下,主题化合物的盐是三价阳离子盐。“溶剂化物”是指由溶剂分子与溶质的分子或离子的结合形成的络合物。溶剂可以是有机化合物、无机化合物或两者的混合物。溶剂的一些实例包括但不限于甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砜和水。当溶剂是水时,形成的溶剂化物是水合物。

[0046] “立体异构体(stereoisomer)”和“立体异构体(stereoisomers)”是指具有相同原子连接性但在空间中原子排列不同的化合物。立体异构体包括例如顺反异构体、E和Z异构

体、对映异构体和非对映异构体。对于本文公开的包含一个或多个取代基的任何基团，当然应理解，此类基团不包含任何在空间上不切实际和/或在合成上不可行的取代或取代模式。所有立体异构体均旨在包括在本公开的范围内。

[0047] 本领域普通技术人员将认识到，本文所述基团的其他互变异构排列是可能的。应当理解，主题化合物的所有互变异构形式均被其中描述了该化合物的基团的一种可能的互变异构排列的结构所涵盖，即使没有具体说明。

[0048] 意图包括主题化合物的立体异构体的互变异构体的药学上可接受的盐的溶剂化物。这些旨在包括在本公开的范围内。

[0049] 在更详细地描述某些实施例之前，应当理解，本发明不限于所描述的某些实施例，因为它们当然可以变化。还应理解，本文中使用的术语仅出于描述某些实施例的目的，而无意于进行限制，因为本发明的范围仅由所附权利要求书限制。

[0050] 在提供值的范围的情况下，应理解，在该范围的上限和下限与所述范围中任何其他所述值或中间值之间的每个中间值（达到下限单位的十分之一，除非上下文另外明确指出）包括在本发明内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围内，并且也包括在本发明内，但要遵守所述范围内任何明确排除的限制。在所述范围包括一个或两个限值的情况下，排除那些所包括的限值中的任一个或两个的范围也包括在本发明中。

[0051] 除非另有定义，否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。尽管类似于或等同于本文描述的那些方法和材料的任何方法和材料也可以用于本发明的实践或测试，但是现在描述代表性说明性方法和材料。

[0052] 在本说明书中引用的所有出版物和专利均通过引用并入本文，就好像每个单独的出版物或专利均被具体地和单独地指示为通过引用并入，并且通过引用并入本文以公开和描述与引用出版物有关的方法和/或材料。任何出版物的引用都是针对提交日之前的公开内容，并且不应被解释为承认本发明由于在先发明而无权早于该出版物。此外，提供的出版物日期可能与实际发布日期不同，实际发布日期可能需要独立确认。

[0053] 注意，如本文和所附权利要求书中所使用的，单数形式“一(a)”，“一(an)”和“所述”包括复数指示物，除非上下文另外明确指出。还应注意的是，权利要求书可以被撰写为排除任何任选要素。这样，该陈述旨在作为与权利要求要素的叙述结合的诸如“唯一”、“仅”等排他性术语的使用，或“负”限制的使用的先行基础。

[0054] 文中描述和说明的每个单独的实施例具有离散的组件和特征，这些组件和特征可以容易地与其他几个实施例中的任一个的特征分离或组合，而不脱离本发明的范围或精神。任何叙述的方法可以按照叙述事件的顺序或在逻辑上可能的任何其他顺序进行。

[0055] 如全文使用，“MDS”是指一种骨髓增生异常综合征或多种骨髓增生异常综合征。

[0056] B. 治疗

[0057] 本公开的方面包括在没有使用特定药剂例如选自低甲基化剂(HMA)和来那度胺的药剂进行治疗的受试者中，使用端粒酶抑制剂治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法。如果受试者从未针对疾病进行过特定的治疗，则认为该受试者为“未进行治疗”。用伊美司他治疗患有ESA疗法复发性/难治性的MDS的患者可改善结局，包括降低贫血发生率。

[0058] 受试者是需要治疗癌症的哺乳动物。通常，受试者是人类患者。在本发明的一些实

施例中,受试者可以是非人类哺乳动物,例如非人类灵长类动物、动物模型(例如,用于药物筛选、表征和评估的动物,例如小鼠和大鼠)和其他哺乳动物。如本文所用,术语患者、受试者和个体可互换使用。

[0059] 如本文所用以及在本领域中众所周知的,“治疗”是一种用于获得有益或期望结果(包括临床结果)的方法。出于本发明的目的,有益或期望临床结果包括但不限于减轻或改善一种或多种症状、减轻疾病程度、稳定(即,未恶化)疾病状态、预防疾病的传播、延迟或减慢疾病的进展、改善或减轻疾病状态以及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。与未接受治疗的预期生存期相比,“治疗”还可能意味着生存期延长。

[0060] 在某些情况下,相对于先前如此治疗的受试者,主题方法在先前未接受过低甲基化剂(HMA)或来那度胺治疗的那些受试者中提供了增强的治疗反应。“增强的治疗反应”是指MDS治疗的主要和/或次要终点的统计学上的显著改善和/或MDS的一种或多种症状(例如,如本文所述)的改善,例如相对于适当对照,红细胞(RBC)输血不依赖性(TI)的发生率和/或持续时间,或血液学改善(HI)率。在某些情况下,主题方法提供了红细胞(RBC)输血不依赖性(TI)的治疗效果,例如持续4周或更长,例如5周或更长、6周或更长、7周或更长、8周或更长、9周或更长、10周或更长、12周或更长、16周或更长、20周或更长、24周或甚至更长。在某些情况下,到达TI的时间和/或TI的持续时间显著改善。在某些情况下,主题方法提供的TI持续时间为24周或更长,例如30周或更长、36周或更长、42周或更长、48周或更长、60周或更长或甚至更长。

[0061] 低甲基化剂(HMA)是例如通过阻断DNA甲基转移酶(DNA甲基转移酶抑制剂/DNMT抑制剂)的活性来抑制DNA甲基化的药剂。感兴趣的HMA包括但不限于地西他滨(CAS注册号:2353-33-5;5-氮杂-2'-脱氧胞苷)和阿扎胞苷(CAS注册号:320-67-2,5-氮杂胞苷)。在某些情况下,受试者没有进行地西他滨的治疗。在某些情况下,受试者没有进行阿扎胞苷的治疗。在其他情况下,受试者没有进行地西他滨和阿扎胞苷的治疗。

[0062] 来那度胺是用于治疗多种炎性疾病和癌症的药物,包括多发性骨髓瘤和MDS。来那度胺(CAS注册号:191732-72-6;2,6-哌啶二酮,3-(4-氨基-1,3-二氢-1-氧-2H-异吲哚-2-基)-;3-(4-氨基-1-氧异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮)是沙利度胺的衍生物。来那度胺具有多种作用机制,其可提供广泛的生物学活性,可将其加以利用以治疗各种血液学和实体癌。

[0063] 缺失5q(de15q)是指在特定形式的MDS受试者中发现的染色体异常(Adema等人,Haematologica.2013年12月;98(12):1819-1821;Sole等人,Haematologica.2005;90(9):1168-78)。在主题方法的某些情况下,受试者为具有de15q的人类患者。在某些情况下,受试者为非de15q的人类患者。非de15q受试者是不具有de15q染色体异常的受试者。在某些情况下,非de15q受试者是人类。

[0064] 在某些情况下,受试者先前未接受过低甲基化剂(HMA)或来那度胺的治疗,并且没有del(5q)染色体异常(例如,非de15q)。在某些情况下,非de15q受试者是人类。

[0065] C.骨髓增生异常综合征(MDS)

[0066] 骨髓增生异常综合征(“MDS”)是包括血液和骨髓癌在内的一组疾病,在某些情况下,其特征在于由无效的造血作用引起的血细胞减少。多种MDS可以使用主题方法进行治疗,包括但不限于例如以下疾病:难治性贫血、伴有过量母细胞的难治性贫血、伴有多谱系发育异常的难治性血细胞减少、伴有单谱系发育异常的难治性血细胞减少、慢性粒单核细

胞白血病、具有分离的del(5q)的MDS和无法分类的MDS。

[0067] MDS的特征在于由恶性祖细胞克隆引起的克隆性骨髓增殖,该克隆具有较短的端粒和多种克隆遗传异常。端粒酶活性(TA)和人端粒酶逆转录酶(hTERT)的表达在MDS中显著增加,并可能在失调的细胞生长中起作用,导致恶性祖细胞克隆的持续和不受控制的增殖。对于低风险MDS患者,较高的TA和hTERT以及较短的端粒长度是不良的预后特征,导致总体生存期较短。在ESA治疗后复发或难治的较低风险MDS中,对贫血的治疗选择是有限的。以伊美司他靶向MDS克隆可以改善患有ESA治疗复发性/难治性ESA的患者的结局,包括贫血。

[0068] 在一些实施例中,主题方法可用于减轻与骨髓增生异常综合征相关的至少一种症状,诸如例如,难治性贫血、伴有过量母细胞的难治性贫血、伴有多谱系发育异常的难治性血细胞减少、伴有单谱系发育异常的难治性血细胞减少和慢性粒单核细胞白血病。在一些实施例中,症状包括呼吸急促、疲劳、虚弱、昏厥、流鼻血、瘀伤、口腔或牙龈出血、血便、瘀斑或中风。

[0069] 在某些情况下,受试者患有复发性或难治性MDS。“难治性MDS”是指在用任何方便的MDS相关疗法治疗后,骨髓中仍具有MDS细胞的患者。“复发性MDS”是指缓解后在其骨髓中再现MDS细胞并且正常血细胞减少的患者。在某些情况下,受试者患有红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。在某些MDS病例中,ESA可以在一段时间内增加血红蛋白水平并消除输血依赖性。感兴趣的ESA包括但不限于促红细胞生成素- α 、促红细胞生成素- β 和达贝泊汀。

[0070] 在主题方法的某些实施例中,受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。骨髓增生异常综合征(MDS)患者可被分为较低风险组(低和中度-1[INT-1]IPSS),其中骨髓中普遍发生凋亡事件且对细胞因子(包括促红细胞生成素)的应答不良,以及较高风险组(中度-2[INT-2]和高IPSS),其中主要的改变是骨髓祖细胞的成熟的阻断。在某些情况下,输血依赖性是负性预后变量。因此,在该方法的某些实施例中,受试者是红细胞(RBC)输血依赖性的。在某些情况下,在根据主题方法施用前,输血依赖性受试者在8周内的RBC输血需求为约4个单位或更多;或8周内为4-14个单位,或每8周约6个单位或更多。压积红细胞(PRBC)的单位为约300mL/单位。全血的单位可为约450-500mL/单位。

[0071] 国际预后评分系统(IPSS)是为分期MDS而开发的系统。IPSS评估3个因素:白血病母细胞在骨髓细胞中的百分比(评分从0到2);骨髓细胞中的染色体异常(如果有)(评分从0到1);以及存在一个或多个低血细胞计数(评分为0或0.5)。给每个因素一个分数,分数最低的前景最好。然后将这些因素的分数相加,得出IPSS分数。IPSS将MDS患者分为四组:低风险;中度-1风险;中度-2风险;和高风险。

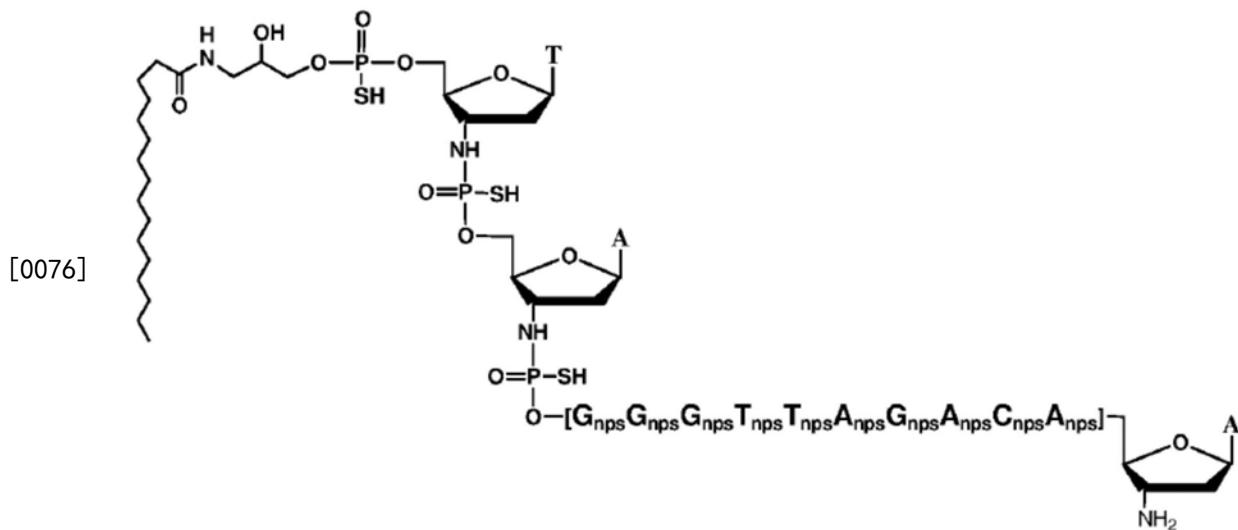
[0072] D. 端粒酶抑制剂

[0073] 任何方便的端粒酶抑制剂均可用于主题方法。在一些实施例中,端粒酶抑制剂是具有端粒酶抑制活性的寡核苷酸,特别是如WO 2005/023994和/或WO 2014/088785中定义的寡核苷酸,其公开内容通过引用整体并入本文。在某些情况下,可以将一种或多种一种端粒酶抑制剂(例如两种或三种端粒酶抑制剂)施用于哺乳动物以治疗血液恶性肿瘤。

[0074] 伊美司他

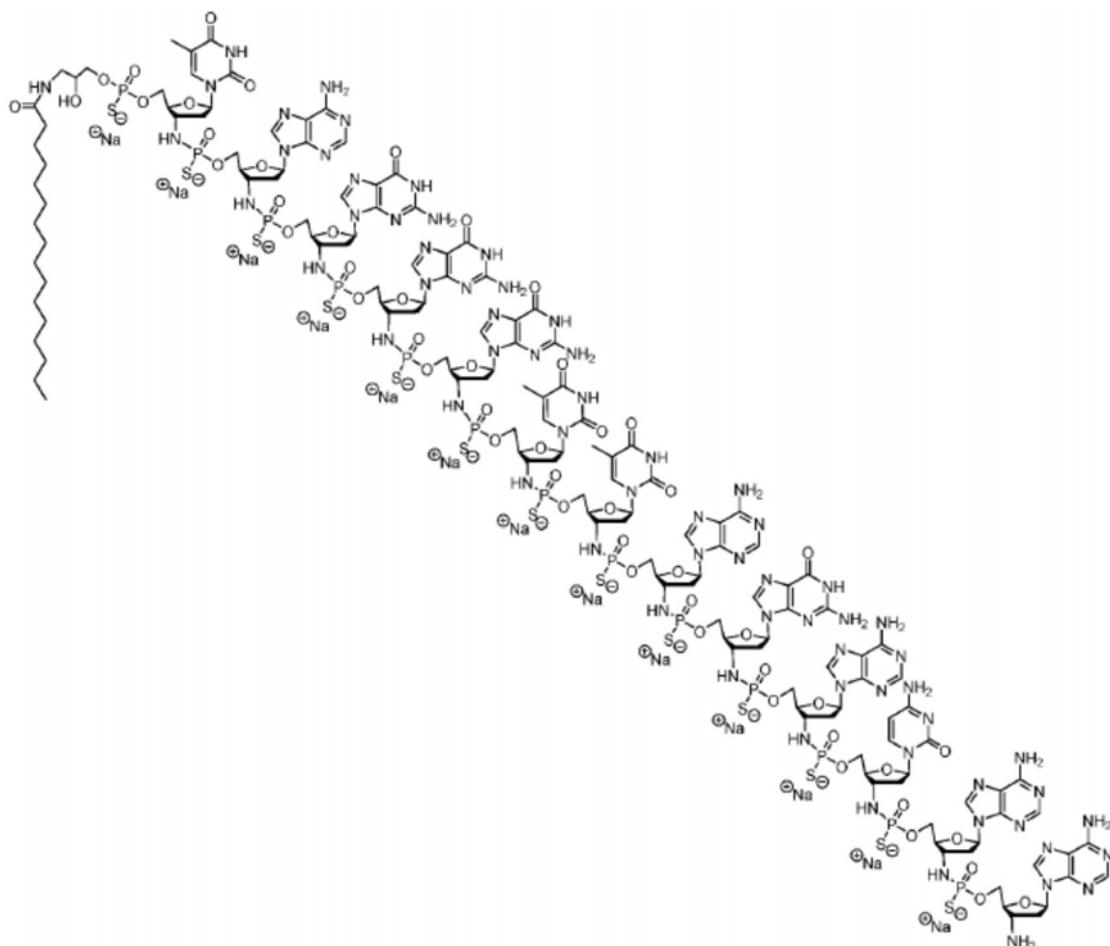
[0075] 在某些实施例中,端粒酶抑制剂是伊美司他,包括其互变异构体及其盐,例如药学上可接受的盐。伊美司他是一种在血液系统恶性肿瘤中具有临床活性的新型的首创端粒酶

抑制剂(Baerlocher等人,NEJM 2015;373:920-928;Tefferi等人,NEJM 2015;373:908-919) (如下所示) :



[0077] 其中“nps”代表硫代磷酰氨基酸酯键—NH—P(=O)(SH)—O—,其将一个核昔的3’-碳连接至相邻核昔的5’-碳。

[0078] 在某些情况下,端粒酶抑制剂是伊美司他钠,包括其互变异构体。伊美司他钠是伊美司他的钠盐,其是一种合成的脂质缀合的13-mer寡核苷酸N3’→P5’-硫代磷酰氨基酸酯。伊美司他钠是一种端粒酶抑制剂,其是一种与人端粒酶RNA(hTR)模板区互补的共价脂化的13-mer寡核苷酸(如下所示)。伊美司他钠的化学名称为:DNA,d(3’-氨基-3’-脱氧-P-硫代)(T-A-G-G-G-T-T-A-G-A-C-A-A),5’-[O-[2-羟基-3-(十六烷酰氨基)丙基]硫代磷酸酯],钠盐(1:13)(SEQ ID NO:1)。伊美司他钠不能通过反义机制起作用,因此缺乏通常在此类疗法中观察到的副作用。



[0079]

伊美司他钠

[0080] 除非另有说明或从上下文中清楚可知,否则本文中提及的伊美司他还包括其互变异构体及其盐,例如药学上可接受的盐。如所述,伊美司他钠特别是伊美司他的钠盐。除非另有说明或从上下文中清楚可知,否则本文提及的伊美司他钠也包括其所有互变异构体。

[0081] 伊美司他和伊美司他钠可以如其他地方所述生产、配制或获得(参见例如Asai等人,Cancer Res.,63:3931-3939(2003),Herbert等人,Oncogene,24:5262-5268(2005),和Gryaznov,Chem.Biodivers.,7:477-493(2010))。除非另有说明或从上下文中清楚可知,否则本文提及的伊美司他也包括其盐。如所述,伊美司他钠特别是伊美司他的钠盐。

[0082] 伊美司他在小鼠的各种癌细胞系和肿瘤异种移植物中靶向端粒酶的RNA模板并抑制端粒酶活性和细胞增殖。涉及乳腺癌、非小细胞肺癌和其他实体瘤、多发性骨髓瘤或慢性淋巴细胞性白血病的患者的1期研究提供了有关药物药代动力学和药效学的信息。涉及原发性血小板增多症患者的随后的2期研究表明降低血小板活性,伴有JAK2 V617F和CALR突变体等位基因负荷的显著降低。伊美司他钠通常静脉内施用;考虑在主题方法的实践中,还可以使用其他施用途径,例如鞘内施用、肿瘤内注射、口服施用等。伊美司他钠可以与临幊上常规使用的剂量相当的剂量施用。在某些实施例中,如本文其他地方所述施用伊美司他钠。

[0083] 特定实施例是根据其他实施例中的任一个,其中伊美司他仅限于伊美司他钠。

[0084] E. 药物组合物

[0085] 为了易于施用,可以将端粒酶抑制剂(例如,如本文所述)配制成为施用目的的各种药物形式。在某些情况下,端粒酶抑制剂作为药物组合物施用。药物组合物的载体或稀释剂在与组合物的其他成分相容且对其接受者无害的意义上必须是“可接受的”。药物组合物可以是单位剂型,该单位剂型特别适合于口服、直肠、经皮、肠胃外注射或吸入施用。在某些情况下,施用可以通过静脉注射进行。例如,在制备口服剂型的组合物中,可以使用任何常用的药物介质,诸如例如,在口服液体制剂如悬浮剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和溶液的情况下,使用水、乙二醇、油、醇等;或在粉末、丸剂、胶囊和片剂的情况下,使用固体载体,例如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于易于施用,片剂和胶囊剂是最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物,载体通常将至少大部分包含无菌水,尽管可以包括例如有助于溶解的其他成分。例如,可以制备可注射溶液,其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。例如,可以制备可注射溶液,其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。包含本文所述的端粒酶抑制剂的可注射溶液可以在油中配制以延长作用。用于此目的的合适的油是例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、长链脂肪酸的合成甘油酯以及这些和其他油的混合物。也可以制备可注射的悬浮液,在这种情况下,可以使用适当的液体载体、悬浮剂等。还包括打算在使用前不久转变为液体形式制剂的固体形式制剂。在适合于经皮施用的组合物中,载体任选地包含渗透增强剂和/或合适的湿润剂,任选地以较小比例与任何性质的合适添加剂组合,该添加剂不会对皮肤产生明显的有害作用。所述添加剂可以促进施用于皮肤和/或可以有助于制备所需的组合物。组合物可以通过各种方式施用,例如,作为透皮贴剂、涂抹剂、软膏。

[0086] 特别有利的是以单位剂型配制上述药物组合物,以易于施用和剂量均匀。如本文所用的单位剂型是指适合作为单位剂量的物理上离散的单位,每个单位包含经计算以产生所期望的治疗效果的预定量的活性成分,和与其缔合的所需药物载体。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊剂、丸剂、粉剂小包、薄片、栓剂、可注射溶液剂或悬浮剂等,及其分离的倍数。

[0087] 为了增强本文所述药物在药物组合物中的溶解度和/或稳定性,使用 α -、 β -或 γ -环糊精或其衍生物,特别是羟烷基取代的环糊精,例如2羟丙基- β -环糊精或磺丁基- β -环糊精可能是有利的。同样,助溶剂例如醇可以改善端粒酶抑制剂在药物组合物中的溶解度和/或稳定性。

[0088] 取决于施用方式,药物组合物将优选包含0.05%至99重量%,更优选0.1%至70重量%,甚至更优选0.1%至50重量%的本文所述的端粒酶抑制剂以及1%至99.95重量%,更优选30%至99.9重量%,甚至更优选50%至99.9重量%的药学上可接受的载体,所有百分比均基于组合物的总重量。

[0089] F. 施用和施用方案

[0090] 施用频率可以是降低MDS(例如,如本文所述)的症状的严重程度而不会对受试者产生明显毒性的任何频率。例如,施用频率可以是每两个月约一次至一周约一次,替代地一月约一次至一周约两次,替代地每六周约一次、每5周约一次、替代地每4周约一次、替代地每3周约一次、替代地每2周约一次或替代地一周约一次。在治疗期间,施用频率可以保持恒定或可变。用含有一种或多种端粒酶抑制剂的组合物的治疗过程可以包括休息期。例如,包

含端粒酶抑制剂的组合物可以在三周的时间内每周施用,然后两周的休息期,并且这种方案可以重复多次。与有效量一样,多种因素可影响用于特定应用的实际施用频率。例如,有效量、治疗持续时间、多种治疗药剂的使用、施用途径以及MDS和相关症状的严重程度可能需要增加或减少施用频率。

[0091] 施用含有端粒酶抑制剂(例如,伊美司他或伊美司他钠)的组合物的有效持续时间可以是在不对受试者产生明显毒性的情况下降低MDS(例如,如本文所述)的症状严重程度的任何持续时间。因此,有效持续时间可以从一个月变化到几个月或几年(例如,一个月到两年、一个月到一年、三个月到两年、三个月到十个月或三个月到18个月)。通常,治疗MDS的有效持续时间为两个月至二十个月。在某些情况下,有效持续时间可以是单个受试者活着的时间。多种因素会影响用于特定治疗的实际有效持续时间。例如,有效持续时间可以随施用频率、有效量、多种治疗药剂的使用、施用途径以及MDS和相关症状的严重程度而变化。

[0092] 在某些情况下,可以监测治疗过程以及与MDS有关的一种或多种症状的严重程度。可以使用任何方法来确定MDS症状的严重程度是否降低。例如,可以使用活检技术来评估MDS(例如,如本文所述)的症状的严重程度。

[0093] 用于主题方法的端粒酶抑制剂可以以治疗有效的任何剂量施用,例如与临幊上常規使用的剂量相当的剂量。已知和批准的抗癌药的具体剂量方案(例如,推荐的有效剂量)对医生而言是已知的,并且例如在PHYSICIANS' DESK REFERENCE, 2003, 第57版, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.; Goodman&Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS"2001, 第10版, McGraw-Hill, New York中提供的产品说明中给出;和/或可从美国联邦药物管理局获得和/或在医学文献中所讨论。

[0094] 在一些方面,向受试者施用的端粒酶抑制剂伊美司他钠的剂量为约1.0mg/kg至约13.0mg/kg。在其他方面,端粒酶抑制剂的剂量为约4.5mg/kg至约11.7mg/kg或约6.0mg/kg至约11.7mg/kg或约6.5mg/kg至约11.7mg/kg。在一些实施例中,端粒酶抑制剂的剂量包括约4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.5mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg、6.4mg/kg、6.5mg/kg、6.6mg/kg、6.7mg/kg、6.8mg/kg、6.9mg/kg、7mg/kg、7.1mg/kg、7.2mg/kg、7.3mg/kg、7.4mg/kg、7.5mg/kg、7.6mg/kg、7.7mg/kg、7.8mg/kg、7.9mg/kg、8mg/kg、8.1mg/kg、8.2mg/kg、8.3mg/kg、8.4mg/kg、8.5mg/kg、8.6mg/kg、8.7mg/kg、8.8mg/kg、8.9mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、9.2mg/kg、9.3mg/kg、9.4mg/kg、9.5mg/kg、9.6mg/kg、9.7mg/kg、9.8mg/kg、9.9mg/kg、10mg/kg、10.1mg/kg、10.2mg/kg、10.3mg/kg、10.4mg/kg、10.5mg/kg、10.6mg/kg、10.7mg/kg、10.8mg/kg、10.9mg/kg、11mg/kg、11.1mg/kg、11.2mg/kg、11.3mg/kg、11.4mg/kg、11.5mg/kg、11.6mg/kg、11.7mg/kg、11.8mg/kg、11.9mg/kg、12mg/kg、12.1mg/kg、12.2mg/kg、12.3mg/kg、12.4mg/kg、12.5mg/kg、12.6mg/kg、12.7mg/kg、12.8mg/kg、12.9mg/kg或13mg/kg中的至少约任一个。

[0095] 在一些实施例中,施用给个体的端粒酶抑制剂的有效量包括约1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、4.7mg/kg、5mg/kg、6.0mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、9.4mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或20mg/kg中的至少约任一个。在一些实施例中,施用给个体的端粒酶抑制剂的有效量为1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、9.4mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或20mg/kg中的约任一个。在各个实施例中,施用给个体的端粒酶抑制剂的有效量包括小于350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、30mg/kg、25mg/

kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg、1mg/kg或0.5mg/kg中的约任一个的端粒酶抑制剂。

[0096] 包含端粒酶抑制剂的药物组合物的示例性给药频率包括但不限于每天；每隔一天；每周两次；每周三次；每周并不间断；每周，四周治疗三周；每三周一次；每两周一次；每周，三周治疗两周。在一些实施例中，药物组合物每周约一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次或每8周一次施用。在一些实施例中，所述组合物一周1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次(即每天)、或每天三次、每天两次中的至少约任一个施用。在一些实施例中，每次施用之间的间隔小于6个月、3个月、1个月、20天、15天、12天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中的约任一个。在一些实施例中，每次施用之间的间隔大于1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月或12个月中的约任一个。在一些实施例中，给药时间表没有中断。在一些实施例中，每次施用之间的间隔不超过约一周。

[0097] 端粒酶抑制剂例如伊美司他(例如，伊美司他钠)可以使用任何适当的方法来施用。例如，端粒酶抑制剂例如伊美司他(例如，伊美司他钠)可以在一段时间(例如1、2、3、4或5小时)内每4周静脉内施用一次。在一些实施例中，伊美司他在约2小时的时间段内以7-10mg/kg每周静脉内施用一次。在某些实施例中，伊美司他在约2小时的时间段内以2.5-7mg/kg每3周静脉内施用一次。在一个实施例中，伊美司他在约2小时的时间段内以0.5-5mg/kg每4周静脉内施用一次。在一个实施例中，伊美司他在约2小时的时间段内以约2.5-10mg/kg每3周静脉内施用一次。替代地，伊美司他在约2小时的时间段内以约0.5-9.4mg/kg每4周静脉内施用一次。

[0098] 在该方法的某些实施例中，将伊美司他施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期，每个周期包括：静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他，每四周一次，静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他，每周一次，持续四周，静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他，每三周一次，或静脉内施用约0.5-9.4mg/kg伊美司他，每四周一次。在某些情况下，每个剂量周期包括静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他，每四周一次。在一些情况下，每个剂量周期包括约静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他，每四周约一次。

[0099] 在本发明的一个实施例中，在用抗组胺药、皮质类固醇或两者预用药后，将伊美司他以约7-10mg/kg伊美司他的剂量静脉内施用，每4周一次。在其他实施例中，在用抗组胺药、皮质类固醇或两者预用药后，将伊美司他以约7.5mg/kg，替代地约7.0mg/kg至约7.7mg/kg伊美司他的剂量静脉内施用，每4周一次。

[0100] 在某些实施例中，将伊美司他以约7.5mg/kg，替代地约7.0mg/kg至约7.7mg/kg的剂量施用，每4周一次，持续至少3个循环，然后增加剂量。在某些实施例中，如果ANC和血小板最低点未分别下降至约 $1.5 \times 10^9/L$ 与约 $75 \times 10^9/L$ ，并且非血液学毒性没有 ≥ 3 级，则伊美司他的剂量可以增加至约9.4mg/kg，替代地约8.8mg/kg至约9.6kg/mg之间。

[0101] 应当理解，癌症的治疗有时涉及多个“轮回”或“周期”的药物施用，其中每个周期包括根据指定的时间表一次或多次施用药物(例如，每三周一次，连续三天；每周一次；等)。例如，抗癌药可以施用1至8个周期或更长的时间。当向受试者施用一种以上药物(例如两种药物)时，每种药物可以根据其自己的时间表来施用(例如每周一次；每三周一次；等)。显然，可以协调药物的施用，即使是以不同周期施用的那些药物，以使两种药物在同一天至少

在某些时间施用,替代地,以使药物在连续几天至少在某些时间施用。

[0102] 如本领域中所理解的,如果观察到毒性,或者为了患者的方便,在不脱离本发明范围下,可以暂时中止用癌症治疗药物进行治疗,然后恢复。

[0103] 在某些实施例中,本发明涉及用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法的端粒酶抑制剂,该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的端粒酶抑制剂;其中所述受试者没有使用选自低甲基化剂(HMA)和来那度胺的药剂进行治疗。在其他实施例中,本发明涉及用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法的端粒酶抑制剂,该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的端粒酶抑制剂;其中所述受试者没有使用选自HMA、来那度胺及其组合的药剂进行治疗。

[0104] 在某些实施例中,本发明涉及用于在任何其他实施例中定义的方法的端粒酶抑制剂。

[0105] G.示例性实施例

[0106] 本发明的治疗MDS的方法的示例性实施例显示在下表A中,其包括向有此需要的受试者施用有效量的端粒酶抑制剂,其中该受试者没有使用选自低甲基化剂(HMA)和来那度胺的药剂进行治疗。

[0107] 示例性实施例包括在表A中所示的任何受试者中使用表A中的任何端粒酶抑制剂治疗表A中所示的任一类型的MDS,其中所述受试者没有使用表A中所述的任一治疗进行治疗。在其他实施例中,使用表A中描述的施用方案中的一种。在其他实施例中,该方法可用于在表A中所示的任何受试者中使用伊美司他(伊美司他钠)治疗表A中所示的任一类型的MDS,其中所述受试者没有使用表A中所述的任一治疗进行治疗。当使用伊美司他(伊美司他钠)时,可以使用表A中所示的任何施用方案。

表 A 本发明的示例性实施例

MDS 类型	MDS
	复发性或难治性 MDS
	复发性 MDS
	难治性 MDS
	红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性 MDS(例如, 促红细胞生成素- α 、促红细胞生成素- β 、达贝泊汀或其组合)
受试者 [0108]	低或中度-1 IPSS 风险 MDS 受试者
	低或中度-1 IPSS 风险 MDS 受试者并依赖输血
	低或中度-1 IPSS 风险 MDS 受试者并依赖输血, 在施用端粒酶抑制剂前的 8 周内, 需要输血约四个单位或更多
	依赖输血, 例如依赖输血, 其中在施用端粒酶抑制剂前的 8 周内, 需要输血约四个单位或更多
	低或中度-1 IPSS 风险 MDS 受试者和非-del5q
	低或中度-1 IPSS 风险 MDS 受试者, 非-del5q 并依赖输血
	低或中度-1 IPSS 风险 MDS 受试者, 非-del5q 并依赖输血, 其中在施用端粒酶抑制剂前的 8 周内, 需要输血约四个单位或更多

[0109]	非-del5q
	非-del5q 并依赖输血
	非-del5q 并依赖输血, 其中在施用端粒酶抑制剂前的 8 周内, 需要输血约 4 个单位或更多
	受试者没有使用以下进行治疗
	低甲基化剂(例如, 地西他滨或阿扎胞苷)
	低甲基化剂(例如, 地西他滨或阿扎胞苷)和来那度胺
	地西他滨
	阿扎胞苷
	阿扎胞苷和地西他滨
[0110]	来那度胺
	来那度胺和地西他滨
	来那度胺和阿扎胞苷
	来那度胺、阿扎胞苷和地西他滨
	端粒酶抑制剂
	任何合适的抑制剂或
	伊美司他(伊美司他钠)
	施用
	施用端粒酶抑制剂 1、2、3、4、5、6、7、8 或 8 个以上的剂量周期
[0111]	施用伊美司他(伊美司他钠)1、2、3、4、5、6、7、8 或 8 个以上的剂量周期, 每个周期包括: (a)静脉内施用约 7-10 mg/kg 伊美司他, 每四周一次; (b)静脉内施用约 7-10 mg/kg 伊美司他, 每周一次, 持续 4 周; (c)静脉内施用约 2.5-10 mg/kg 伊美司他, 每三周一次; 或(d)静脉内施用约 0.5-9.4 mg/kg 伊美司他, 每四周一次。
	施用伊美司他(伊美司他钠)1、2、3、4、5、6、7、8 或 8 个以上的剂量周期, 每个周期包括静脉内施用约 7-10 mg/kg 伊美司他(伊美司他钠), 每四周一次
	施用伊美司他(伊美司他钠)1、2、3、4、5、6、7、8 或 8 个以上的剂量周期, 每个周期包括静脉内施用约 7.5 mg/kg 伊美司他(伊美司他钠), 每四周一次

[0110] 以下实例通过说明并且不通过限制方式给出。

[0111] 实例

[0112] 实例1: 伊美司他在具有红细胞生成刺激剂(ESA)治疗(IMergeTM)复发性/难治性国际预后评分系统(IPSS)低/中度-1风险骨髓增生异常综合征的输血依赖性(TD)患者中的疗效/安全性

[0113] 介绍

[0114] IMerge™: 伊美司他钠在红细胞 (RBC) 输血依赖性 (TD) 患者 (ESA复发性/难治性和较低风险MDS) 中的正在进行的2部分全球研究。第1部分由采用伊美司他钢单药治疗的开放标签的单臂设计组成。本实例提供了第1部分招募的32位患者的安全性和疗效研究结果。还提供了未接受来那度胺和低甲基化剂 (HMA) 治疗且不具有del (5q) 的患者的子组分析。结果表明这些患者的疗效得到改善。

[0115] 方法

[0116] 资格:该研究的资格要求如下:

[0117] • 被诊断患有MDS的成年人;国际预后评分系统 (IPSS) 低或中度-1

[0118] • 输血依赖性 (TD), 定义为在进入研究前的8周内需要红细胞 (RBC) 输血 ≥ 4 个单位

[0119] • 每周Epoetina α 40,000U或达贝泊汀 α 150mcg (或同等水平) 或血清促红细胞生成素 (sEPO) >500 mU/mL,持续至少8周后,ESA复发性或难治性

[0120] • 允许进行任何先前的治疗 (包括来那度胺或HMA)。具有del (5q) 核型的患者可以接受治疗,而与先前的治疗无关。

[0121] • 东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分0-2。

[0122] • 中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$,与生长因子或输血支持无关。

[0123] • 肝功能检查:AST、ALT和ALP \leq 正常上限 (\times ULN) 的2.5倍,总胆红素 $\leq 3 \times$ ULN和直接胆红素 $\leq 2 \times$ ULN (除非由于吉尔伯特综合征导致)。

[0124] 治疗:在使用抗组胺药和皮质类固醇进行预用药后,以每4周2小时的IV输注施用伊美司他钠,起始剂量为7.5mg/kg。如果ANC和血小板最低点未分别降至 $1.5 \times 10^9/L$ 与 $75 \times 10^9/L$ 以下并且非血液学毒性没有 ≥ 3 级,则在初始剂量下至少3个循环后,由于反应不足,应将剂量提升至9.4mg/kg。允许进行支持性护理,包括临床指示的输血和骨髓生长因子。

[0125] 终点和分析:

[0126] • 主要终点:RBC输血不依赖性 (TI) 发生率持续 ≥ 8 周。

[0127] • 关键次要终点:

[0128] o安全性;

[0129] o ≥ 24 周TI发生率;

[0130] o到达TI的时间和TI持续时间;

[0131] o血液学改善 (HI) 率;和

[0132] o根据国际工作组 (IWG) 的完全应答率 (CR) 和部分应答率 (PR)。

[0133] 结果[0134] 患者

[0135] • 基线中值RBC输血负荷,6个单位/8周 (范围:4-14)

[0136] 基线特征在下表1中示出。在表1中使用以下缩写:东部肿瘤协作组表现状态评分0-1 ("ECOG PS 0-1");伴有环状铁粒母细胞的难治性贫血 ("RARS");或伴有多谱系发育异常和环状铁粒母细胞的难治性血细胞减少症 ("RCMD-RS")。

表 1: 基线特征(N=32)

[0137]

中位年龄(范围), y	68.5 (46-83)
男性, n(%)	16 (50)
ECOG PS 0-1 (%)	29 (91)
IPSS 风险, n(%)	
低	19 (59)
中度-1	13 (41)
核型	
正常	17 (53)
任何异常	11 (34)
del(5q)	7 (22)
未知(缺失或没有生长)	4 (13)
WHO 类别, n(%)	
RARS/RCMD-RS	16 (50)
所有其他	16 (50)

[0138]

sEPO>500 mU/mL, n(%)	13* (43)
先前 ESA	28 (88)
先前来那度胺, n (%)	12 (38)
先前地西他滨或阿扎胞苷	8 (25)
未接受过来那度胺和 HMA 治疗且非- del(5q), n (%)	13 (41)
*在 30 例具有 sEPO 报告水平的患者中	

[0139] 关键血液学标准:ANC=1,500和PLT=75,000。根据基线RBC输血负担,这是一组严重输血的患者。

[0140] 结果(第一个数据快照)

[0141] 暴露

[0142] • 此分析的中位随访时间:66.1周

[0143] • 治疗周期中位数:6.5(范围:1-20个周期)

[0144] • 由于不良事件,因此16位患者(50%)降低了剂量,而19位患者(59%)延迟了周期

[0145] • 7名患者将伊美司他钠剂量递增至9.4mg/kg

[0146] 功效

[0147] 下表2显示了关键功效结果。

表 2: 关键功效结果

结果	治疗总数(N=32)	未接受来那度胺和HMA且非-del(5q) (n=13)
≥8周 TI 发生率, n(%)	12* (38)	7 (54)
相对于基线输血负担的平均相对减少量(%)	-64	-71
≥24周 TI 发生率, n(%)	5 (16)	4 (31)
到达 TI 发作的中位时间, 周数	8.1	8.3
TI 的中位持续时间, 周数	23.1	42.9
红系 HI 发生率, n (%)	20 [†] (63)	9 [†] (69)

CR + mCR + PR (根据IWG), n (%)	4 (13)	3 (23)
*结果基于 2017 年 10 月 16 日的数据快照(“第一个数据快照”), 其中根据与研究者的沟通, 尚未完全确认一个≥8 周 TI		
†包括在最佳 8 周研究间隔内输血减少≥4 个单位的患者, 以及血红蛋白从治疗前水平增加的患者。		

[0150] 在12/32 (38%) 患者中实现了持续≥8周的RBC TI的主要终点。

[0151] 5/32 (16%) 实现了24周TI (参见图1A、1B和图2)。这些患者还实现了8周内血红蛋白持续增加至少1.5g/dL (HI-E Hb) (HI-E Hb=HI-E, 8周内血红蛋白持续增加至少1.5g/dL)。患者的TI持续时间 (65.1周) 超过一年。

[0152] 20/32患者 (63%) 具有红系血液学改善 (HI) (参见图1A和图1B)。

[0153] 在未接受来那度胺和HMA且缺乏del (5q) 的患者子组中, 8周和24周TI发生率分别为54%和31% (高于总人群), 红系HI发生率为69% (与总人群中报道的相似)。2例患者均报告完全应答 (CR) 和骨髓CR (mCR) , 没有部分应答 (PR) , CR+PR+mCR发生率为13%。

[0154] 在未接受来那度胺和HMA且缺乏del (5q) 的患者子组中存在一个CR和两个mCR。8周TI没有基于环状铁粒母细胞 (RS) 的存在而有所不同:RS+为38% (6/16) , RS-为38% (6/16)。应答似乎与sEP0水平无关;在30例具有报告的基线sEP0水平的患者中:sEP0水平≤500mU/L的41% (7/17) 实现了≥8周TI;sEP0水平>500mU/L的38% (5/13) 实现了≥8周TI。

[0155] 安全性

[0156] 整体而言以及在未接受来那度胺和HMA且缺乏del (5q) 的子组中, 血细胞减少症, 尤其是中性粒细胞减少症和血小板减少症是最频繁报告的不良事件(见下表3)。相对于总人群, 这患者子组的≥3级中性粒细胞减少症的发生率较低, 但≥3级血小板减少症的发生

率相似(参见下表4)。在大多数情况下,≥3级血细胞减少症可在4周内逆转而无临床后遗症,并且患者在调整剂量后能够继续接受伊美司他钠治疗。

[0157] 1名患者(22名中性粒细胞减少症)经历中性白细胞减少性发热,2名患者(18名血小板减少症)患有3级血小板减少症并伴有1级出血事件,均被认为与伊美司他钠有关;这些事件可以恢复没有后遗症。28名患者(88%)的肝功能检查(LFT)升高了至少一级。这些事件通常是1级或2级并且是可逆的。4名患者(在未接受来那度胺和HMA且缺乏del[5q]的患者子组中包括3个)的天冬氨酸转氨酶(AST)和/或丙氨酸转氨酶(ALT)发生3级恶化,其中1名患者发生3级胆红素恶化;所有这些都是可逆的。

[0158] 表3显示了最常见的治疗紧急不良事件。表4显示了血细胞减少症中相对于基线的最大等级变化。

表3: 最常见的治疗紧急不良事件(所有治疗患者中≥10%的患者)

	治疗总数(N=32)	未接受来那度胺和 HMA 且非-del(5q)(n=13)
出现≥1 个治疗紧急不良事件(“AE”的患者, n(%))	31 (97)	12 (92)
中性粒细胞减少症	22 (69)	7 (54)
血小板减少症	18 (56)	8 (62)
头痛	8 (25)	2 (15)
丙氨酸氨基转移酶(“ALT”)增加	6 (19)	3 (23)
天冬氨酸氨基转移酶(“AST”)增加	5 (16)	3 (23)
白细胞减少症	5 (16)	2 (15)
肌肉痉挛	5 (16)	2 (15)
贫血	4 (13)	2 (15)
虚弱	4 (13)	4 (31)
便秘	4 (13)	2 (15)
咳嗽	4 (13)	1 (8)
腹泻	4 (13)	1 (8)
呼吸困难	4 (13)	2 (15)
流感样疾病	4 (13)	1 (8)
恶心	4 (13)	2 (15)
周围水肿	4 (13)	2 (15)
病毒性 URI	4 (13)	4 (31)

[0159]

表 4：血细胞减少症中相对于基线的最大等级变化

	治疗总数(N=32)	未接受来那度胺和 HMA 且 非-del(5q)(n=13)
中性粒细胞, n (%)		
未恶化	4 (13)	3 (23)
1	3 (9)	1 (8)
2	4 (13)	2 (15)
3	8 (25)	2 (15)
4	13 (41)	5 (38)
血小板, n (%)		
未恶化	7 (22)	3 (23)
1	2 (6)	1 (8)
2	7 (22)	2 (5)
3	10 (31)	5 (38)
4	6 (19)	2 (15)

[0160] [0161] 表4中的结果基于第一个数据快照。

[0162] 结果(第二个数据快照)

[0163] 暴露

[0164] • 此分析的中位随访时间:95周

[0165] • 治疗周期中位数:6.5 (范围:1-28个周期)

[0166] • 16位患者 (50%) 降低了剂量, 19位患者 (59%) 延迟了周期

[0167] • 7名患者将伊美司他钠剂量递增至9.4mg/kg

[0168] 功效

[0169] 下表5显示了第二个数据快照的关键功效结果。

表 5: 关键功效结果

参数	治疗总数(N=32)	未接受来那度胺和 HMA 且非-del(5q)(n=13)
8 周 TI 发生率, n(%)	11 (34)	7 (54)
24 周 TI 发生率, n(%)	5 (16)	4 (31)
到达 TI 发作的中位时间(范围), 周数	8.0 (0.1-33.1)	8.3 (0.1-33.1)
TI 的中位持续时间(范围), 周数	23.1 (8-105)	42.9 (8-105)
[0170] 输血减少发生率(HI-E), n (%)	19 (59)	9 (69)
RBC 输血负担相对于基线的平均相对减少量, %	-60	-71
CR + 骨髓 CR + PR (根据 IWG), n (%)	6 (19)	4 (31)

*结果基于 2018 年 5 月 10 日的数据快照(“第二个数据快照”)
 †包括在最佳 8 周研究间隔内输血减少≥4 个单位的患者, 以及血红蛋白从治疗前水平增加的那些患者。

[0171] 来自应答患者的最大随访持续时间为115周或26个月。

[0172] 在剂量递增的七名受试者中, 一名受试者实现8周TI, 并且三名受试者实现HI-E。子组的治疗周期的中位数为8个周期。整体治疗和子组治疗的中位时间分别为24周和29周。

[0173] 图3A示出了第二个数据快照的最长无输血间隔。24周TI时五名患者中有三名仍在接受治疗。图3A中所示的数据总结在下表6中:

表 6: 最长无输血间隔

参数	治疗总数(N=32)
8 周 TI 发生率, n (%)	11 (34)
24 周 TI 发生率, n (%)	5 (16)
到达 TI 发作的中位时间(范围), 周数	8.0 (0.1-33.1)
TI 的中位持续时间(范围), 周数	23.1 (8-105)

[0175] 图3B示出了在最佳8周间隔内的输血量的绝对变化。一名输血负担为10的患者降至0。未实现TI (HI-E (TR)) 的患者的输血负担有相当意义上的降低。图3B中所示的数据总结在下表7中:

表 7: 在最佳 8 周间隔内的输血量的绝对变化

参数	治疗总数(N=32)
输血减少发生率(HI-E), n (%)	19 (59)
RBC 输血负担相对于基线的平均相对减少量, %	-60

[0176] [0177] 图4显示了第二个数据快照在EP0和RS子组中的功效结果。在这些子组中观察到了相似的功效。图5显示了在第二数据快照中患者随时间的血液学和伊美司他钠施用。图6显示了患有持久性TI的患者的血红蛋白和伊美司他钠剂量。图6中的前三名患者仍在接受治疗。图6中的前两名受试者的随访时间最长。

[0178] 安全性

[0179] 未接受来那度胺/HMA/非del(5q)的患者的安全性研究结果与整体研究群体相似。

[0180] 表8显示了第二数据快照处最常见的治疗紧急不良事件。表9显示了3/4级血细胞减少的发生和可逆性。表10显示了第二个数据快照的最大基线后不良事件的通用术语标准(CTCAE)等级, 血细胞减少按人群自基线的恶化和安全性分析组。

表 8: 最常见的治疗紧急不良事件(所有治疗患者中≥10%的患者)

	治疗总数(N=32)	未接受来那度胺和 HMA 且非-del(5q)(n=13)
出现≥1 个治疗紧急不良事件(“AE”的患者, n(%))	31 (97)	12 (92)
中性粒细胞减少症	23 (72)	7 (54)
血小板减少症	18 (56)	8 (62)
头痛	8 (25)	2 (15)
丙氨酸氨基转移酶(“ALT”)增加	6 (19)	3 (23)
天冬氨酸氨基转移酶(“AST”)增加	5 (16)	3 (23)
白细胞减少症	5 (16)	2 (15)
肌肉痉挛	5 (16)	2 (15)
腹泻	5 (16)	2 (15)
贫血	4 (13)	2 (15)
虚弱	4 (13)	4 (31)
背痛	4 (13)	2 (15)
便秘	4 (13)	2 (15)
咳嗽	4 (13)	1 (8)
呼吸困难	4 (13)	2 (15)
流感样疾病	4 (13)	1 (8)
恶心	4 (13)	2 (15)
周围水肿	4 (13)	2 (15)
病毒性 URI	4 (13)	4 (31)

表 9: 3/4 级血细胞减少的发生和可逆性

	治疗总数(N=32)	未接受来那度胺和 HMA 且非-del(5q)(n=13)
[0182]	中性粒细胞, n(%)	
	3 级	8 (25)
	恢复<4 周	4 (50)
	4 级	13 (41)
	恢复<4 周	12 (92)
	血小板, n(%)	
	3 级	10 (31)
	恢复<4 周	9 (90)
	4 级	8 (25)
	恢复<4 周	6 (75)

[0183] 在研究期间,11名患者接受了G-CSF,以治疗不良事件或进行中的病史(n=10)或作为预防(n=1)

表 10: 最大基线后 CTCAE 等级, 血细胞减少按人群自基线的恶化; 安全性分析组。

分析组: 安全性	<u>所有受试者</u>	<u>目标人群</u>	<u>其他受试者</u>
	32	13	19
中性粒细胞($\times 10E9/L$)			
未恶化	4 (12.5%)	3 (23.1%)	1 (5.3%)
1	3 (9.4%)	1 (7.7%)	2 (10.5%)
2	4 (12.5%)	2 (15.4%)	2 (10.5%)
3	8 (25.0%)	2 (15.4%)	6 (31.6%)
4	13 (40.6%)	5 (38.5%)	8 (42.1%)
[0184] 血小板($\times 10E9/L$)			
未恶化	5 (15.6%)	2 (15.4%)	3 (15.8%)
1	2 (6.3%)	1 (7.7%)	1 (5.3%)
2	7 (21.9%)	2 (15.4%)	5 (26.3%)
3	10 (31.3%)	5 (38.5%)	5 (26.3%)
4	8 (25.0%)	3 (23.1%)	5 (26.3%)
请注意: 恶化定义为基线后 CTCAE 等级升高。自基线恶化的那些实验室中, 等级 1-4 根据最大等级实验室对受试者进行了分类。			
请注意, 目标人群包括先前没有使用过 HMA 也没有使用过 Len 且在基线没有 del(5q)的受试者。			
数据根据 2018 年 5 月 10 日的快照(“第二个数据快照”)			

[0185] 观察结果(基于两个数据快照)

[0186] 研究的第1部分中的32名患者的安全性和有效性数据支持使用目前的每4周的7.5mg/kg的给药方案继续研究伊美司他钠。

[0187] 在第一个数据快照中,在ESA复发性/难治性的IPSS低/中度-1RBC输血依赖性MDS

患者中,在38%的患者中证实了8周RBC TI,在63%的患者中证实了红系HI。在16%的患者中观察到持久的24周TI,Hb持续升高。

[0188] 在第一个数据快照中,在13名没有del (5q) 且先前没有暴露于来那度胺或HMA的患者中观察到54%RBC TI(而总人群为38%),并且反应更持久(24周TI发生率为31%)。

[0189] 总体而言,在34%的所有患者中观察到8周TI,24周TI发生率为16%。到达TI的中位时间为8.0周。TI的中位持续时间为23.1周。

[0190] 对于那些未接受来那度胺/HMA且非del (5q) 的患者,8周和24周TI发生率分别为54%和31%。对于这些患者,TI的中位持续时间为42.9周。

[0191] 总体而言,在59%的所有患者中观察到TR (HI-E)。与基线相比,RBC输血负担的平均相对减少量为60%。

[0192] 这些结果支持伊美司他钠(7.5mg/kg/4周)在IPSS低/中度-1、TD、ESA复发性/难治性MDS中的进一步研究。在患有LR-MDS的RBC TD患者(中位数:6U/8周)中,伊美司他钠治疗可导致大多数患者的红系改善。

[0193] 对患有非del (5q) MDS且先前未暴露于HMA或来那度胺的13名受试者的目标人群重复了这项研究。在这个目标人群中,53.8%实现了8周RBC TI的主要终点,而不属于目标人群的其他受试者为21.1%。在目标人群中的反应比其他受试者更持久(中位持续时间,分别为42.9和13.9周),目标人群中有更多的受试者实现了24周RBC TI(30.8%相对于5.3%)。目标人群对血细胞减少症和其他不良事件表现出相当或更好的安全性,并且血细胞减少症在目标人群中似乎更快解决。

[0194] 尽管为了清楚理解的目的,已经通过说明和实例的方式对特定实施例进行了详细描述,但是根据本发明的教导,显而易见的是,可以在不脱离所附权利要求的精神或范围下对其进行某些改变和修改。

[0195] 因此,前面仅说明了本发明的原理。可以设计各种布置,尽管文中没有明确描述或示出,但是它们体现了本发明的原理,并且包括在其精神和范围内。此外,本文列举的所有实例和条件语言主要旨在帮助读者理解本发明的原理和发明人为进一步发展本领域所做出的构思,并且应解释为不限于这种具体列举的实例和条件。此外,本文中引用本发明的原理、方面和实施例及其特定实例的所有陈述旨在涵盖其结构和功能上的等同物。另外,预期这样的等同物包括当前已知的等同物和将来开发的等同物,即,开发的执行相同功能的任何元件,而与结构无关。因此,本发明的范围不旨在限于文中示出和描述的示例性实施例。相反,本发明的范围和精神由所附权利要求体现。

[0196] 本发明的编号实施例

[0197] 下面示出了本发明的示例性编号实施例:

[0198] 1.一种治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,其包括向有此需要的受试者施用有效量的端粒酶抑制剂,其中所述受试者未使用选自低甲基化剂(HMA)、来那度胺和其组合的药剂治疗。

[0199] 2.根据实施例1所述的方法,其中所述MDS是复发性或难治性MDS。

[0200] 3.根据实施例1或实施例2所述的方法,其中所述MDS是红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。

[0201] 4.根据实施例1-3中任一项所述的方法,其中所述受试者被分类为低或中度-

1IPSS风险MDS受试者。

- [0202] 5. 根据实施例1-4中任一项所述的方法,其中所述受试者是输血依赖性。
- [0203] 6. 根据实施例5所述的方法,其中所述输血依赖性受试者在施用所述端粒酶抑制剂前的8周内需要输血约4个单位或更多。
- [0204] 7. 根据实施例1-6中任一项所述的方法,其中所述受试者为非del5q人类患者。
- [0205] 8. 根据实施例1-7中任一项所述的方法,其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者,并且为非del5q。
- [0206] 9. 根据实施例1-8中任一项所述的方法,其中所述受试者未使用来那度胺治疗。
- [0207] 10. 根据实施例1-9中任一项所述的方法,其中所述HMA选自地西他滨和阿扎胞苷。
- [0208] 11. 根据实施例10所述的方法,其中所述受试者未使用地西他滨治疗。
- [0209] 12. 根据实施例10所述的方法,其中所述受试者未使用阿扎胞苷治疗。
- [0210] 13. 根据实施例1-12中任一项所述的方法,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他。
- [0211] 14. 根据实施例13所述的方法,其中所述伊美司他为伊美司他钠。
- [0212] 15. 根据实施例13所述的方法,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他,并且施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期,每个周期包括:
 - [0213] (a) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次;
 - [0214] (b) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每周一次,持续4周;
 - [0215] (c) 静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他,每三周一次;或
 - [0216] (d) 静脉内施用约0.5-9.4mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0217] 16. 根据实施例15所述的方法,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0218] 17. 根据实施例16所述的方法,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0219] 18. 根据实施例1所述的方法,其中所述MDS是复发性或难治性MDS,并且其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。
- [0220] 19. 根据实施例18所述的方法,其中所述受试者是输血依赖性。
- [0221] 20. 根据实施例18所述的方法,其中所述受试者为非del5q人类患者。
- [0222] 21. 根据实施例1-20中任一项所述的方法,其中所述受试者未使用选自低甲基化剂(HMA)和来那度胺的药剂治疗。
- [0223] 22. 一种在未使用选自低甲基化剂(HMA)、来那度胺和其组合的药剂治疗的受试者中治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的端粒酶抑制剂。
- [0224] 23. 根据实施例22所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述MDS是复发性或难治性MDS。
- [0225] 24. 根据实施例22或23所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述MDS是红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。
- [0226] 25. 根据实施例22-24中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。
- [0227] 26. 根据实施例22-25中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者是输血依赖性。
- [0228] 27. 根据实施例26所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述输血依赖性受试者在施用

所述端粒酶抑制剂前的8周内需要输血约4个单位或更多。

[0229] 28. 根据实施例22-27中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者为非de15q人类患者。

[0230] 29. 根据实施例22所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者,并且为非de15q。

[0231] 30. 根据实施例22-28中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者未使用来那度胺治疗。

[0232] 31. 根据实施例22-29或30中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述HMA选用地西他滨和阿扎胞苷。

[0233] 32. 根据实施例31所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者未使用地西他滨治疗。

[0234] 33. 根据实施例31所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者未使用阿扎胞苷治疗。

[0235] 34. 根据实施例22-33中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他。

[0236] 35. 根据实施例34所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述伊美司他是伊美司他钠。

[0237] 36. 根据实施例22-35中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述MDS是复发性或难治性MDS,并且其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。

[0238] 37. 根据实施例36所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者是输血依赖性。

[0239] 38. 根据实施例36所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者为非de15q人类患者。

[0240] 39. 根据实施例22-36中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他,其中所述使用包括施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期,每个周期包括:

[0241] (a) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次;

[0242] (b) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每周一次,持续4周;

[0243] (c) 静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他,每三周一次;或

[0244] (d) 静脉内施用约0.5-9.4mg/kg伊美司他,每四周一次。

[0245] 40. 根据实施例39所述使用的端粒酶抑制剂,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次。

[0246] 41. 根据实施例40所述使用的端粒酶抑制剂,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他,每四周一次。

[0247] 42. 根据实施例22-41中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者未使用选自低甲基化剂(HMA)和来那度胺的药剂治疗。

[0248] 43. 端粒酶抑制剂在未使用选自低甲基化剂(HMA)、来那度胺和其组合的药剂治疗的受试者中用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的用途。

[0249] 44. 根据实施例43所述的用途,其中所述MDS是复发性或难治性MDS。

[0250] 45. 根据实施例43或44所述的用途,其中所述MDS是红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。

[0251] 46. 根据实施例43-45中任一项所述的用途,其中所述受试者被分类为低或中度-

1IPSS风险MDS受试者。

[0252] 47. 根据实施例43-46中任一项所述的用途,其中所述受试者是输血依赖性。

[0253] 48. 根据实施例47所述的用途,其中所述输血依赖性受试者在施用所述端粒酶抑制剂前的8周内需要输血约4个单位或更多。

[0254] 49. 根据实施例43-48中任一项所述的用途,其中所述受试者为非del5q人类患者。

[0255] 50. 根据实施例43所述的用途,其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者并且为非del5q。

[0256] 51. 根据实施例43-49中任一项所述的用途,其中所述受试者未使用来那度胺治疗。

[0257] 52. 根据实施例43-50或51中任一项所述的用途,其中所述HMA选自地西他滨和阿扎胞苷。

[0258] 53. 根据实施例52所述的用途,其中所述受试者未使用地西他滨治疗。

[0259] 54. 根据实施例52所述的用途,其中所述受试者未使用阿扎胞苷治疗。

[0260] 55. 根据实施例43-54中任一项所述的用途,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他。

[0261] 56. 根据实施例55所述的用途,其中所述伊美司他是伊美司他钠。

[0262] 57. 根据实施例43-56中任一项所述的用途,其中所述MDS是复发性或难治性MDS,并且其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。

[0263] 58. 根据实施例57所述的用途,其中所述受试者是输血依赖性。

[0264] 59. 根据实施例57所述的用途,其中所述受试者为非del5q人类患者。

[0265] 60. 根据实施例43-59中任一项所述的用途,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他,其中所述使用包括施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期,每个周期包括:

[0266] (a) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次;

[0267] (b) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每周一次,持续4周;

[0268] (c) 静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他,每三周一次;或

[0269] (d) 静脉内施用约0.5-9.4mg/kg伊美司他,每四周一次。

[0270] 61. 根据实施例60所述的用途,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次。

[0271] 62. 根据实施例61所述的用途,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他,每四周一次。

[0272] 63. 根据实施例43-62中任一项所述的用途,其中所述受试者未使用选自低甲基化剂(HMA)和来那度胺的药剂治疗。

[0273] 64. 一种治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,其包括向有此需要的受试者施用有效量的端粒酶抑制剂,其中所述受试者为非del5q人类患者。

[0274] 65. 根据实施例64所述的方法,其中所述MDS是复发性或难治性MDS。

[0275] 66. 根据实施例64或实施例65所述的方法,其中所述MDS是红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。

[0276] 67. 根据实施例64-66中任一项所述的方法,其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。

[0277] 68. 根据实施例64-67中任一项所述的方法,其中所述受试者是输血依赖性。

- [0278] 69. 根据实施例68所述的方法,其中所述输血依赖性受试者在施用所述端粒酶抑制剂前的8周内需要输血约4个单位或更多。
- [0279] 70. 根据实施例64-69中任一项所述的方法,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他。
- [0280] 71. 根据实施例70所述的方法,其中所述伊美司他为伊美司他钠。
- [0281] 72. 根据实施例70所述的方法,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他,并且施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期,每个周期包括:
- [0282] (a) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次;
- [0283] (b) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每周一次,持续4周;
- [0284] (c) 静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他,每三周一次;或
- [0285] (d) 静脉内施用约0.5-9.4mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0286] 73. 根据实施例72所述的方法,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0287] 74. 根据实施例73所述的方法,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0288] 75. 根据实施例64所述的方法,其中所述MDS是复发性或难治性MDS,并且其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。
- [0289] 76. 根据实施例75所述的方法,其中所述受试者是输血依赖性。
- [0290] 77. 一种端粒酶抑制剂,其在非del5q人类患者的受试者中用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)。
- [0291] 78. 根据实施例77所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述MDS是复发性或难治性MDS。
- [0292] 79. 根据实施例77或78所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述MDS是红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。
- [0293] 80. 根据实施例77-79中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。
- [0294] 81. 根据实施例77-80中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者是输血依赖性。
- [0295] 82. 根据实施例81所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述输血依赖性受试者在施用所述端粒酶抑制剂前的8周内需要输血约4个单位或更多。
- [0296] 83. 根据实施例77-82中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他。
- [0297] 84. 根据实施例83所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述伊美司他是伊美司他钠。
- [0298] 85. 根据实施例77-84中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述MDS是复发性或难治性MDS,并且其中所述受试者被分类为低或中度-1IPSS风险MDS受试者。
- [0299] 86. 根据实施例85所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述受试者是输血依赖性。
- [0300] 87. 根据实施例77-86中任一项所述使用的端粒酶抑制剂,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他,其中所述使用包括施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期,每个周期包括:
- [0301] (a) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每四周一次;
- [0302] (b) 静脉内施用约7-10mg/kg伊美司他,每周一次,持续4周;
- [0303] (c) 静脉内施用约2.5-10mg/kg伊美司他,每三周一次;或

- [0304] (d) 静脉内施用约0.5–9.4mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0305] 88. 根据实施例87所述使用的端粒酶抑制剂,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7–10mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0306] 89. 根据实施例88所述使用的端粒酶抑制剂,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0307] 90. 端粒酶抑制剂在非de15q人类患者的受试者中治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的用途。
- [0308] 91. 根据实施例90所述的用途,其中所述MDS是复发性或难治性MDS。
- [0309] 92. 根据实施例90或91所述的用途,其中所述MDS是红细胞生成刺激剂(ESA)复发性/难治性MDS。
- [0310] 93. 根据实施例90–92中任一项所述的用途,其中所述受试者被分类为低或中度–1IPSS风险MDS受试者。
- [0311] 94. 根据实施例90–93中任一项所述的用途,其中所述受试者是输血依赖性。
- [0312] 95. 根据实施例94所述的用途,其中所述输血依赖性受试者在施用所述端粒酶抑制剂前的8周内需要输血约4个单位或更多。
- [0313] 96. 根据实施例90–95中任一项所述的用途,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他。
- [0314] 97. 根据实施例96所述的用途,其中所述伊美司他是伊美司他钠。
- [0315] 98. 根据实施例90–97中任一项所述的用途,其中所述MDS是复发性或难治性MDS,并且其中所述受试者被分类为低或中度–1IPSS风险MDS受试者。
- [0316] 99. 根据实施例98所述的用途,其中所述受试者是输血依赖性。
- [0317] 100. 根据实施例90–99中任一项所述的用途,其中所述端粒酶抑制剂是伊美司他,其中所述使用包括施用1、2、3、4、5、6、7、8或超过8个剂量周期,每个周期包括:
- [0318] (a) 静脉内施用约7–10mg/kg伊美司他,每四周一次;
- [0319] (b) 静脉内施用约7–10mg/kg伊美司他,每周一次,持续4周;
- [0320] (c) 静脉内施用约2.5–10mg/kg伊美司他,每三周一次;或
- [0321] (d) 静脉内施用约0.5–9.4mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0322] 101. 根据实施例100所述的用途,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7–10mg/kg伊美司他,每四周一次。
- [0323] 102. 根据实施例101所述的用途,其中每个剂量周期包括静脉内施用约7.5mg/kg伊美司他,每四周一次。

序列表

<110> 金斯瑞生物科技公司
<120> 治疗骨髓增生异常综合征的方法
<130> JBI5134W0PCT1
<140>
<141>
<150> 62/685,542
<151> 2018-06-15
<150> 62/595,329
<151> 2017-12-06
<150> 62/538,315
<151> 2017-07-28
<160> 1
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸
<400> 1
tagggtaga caa 13

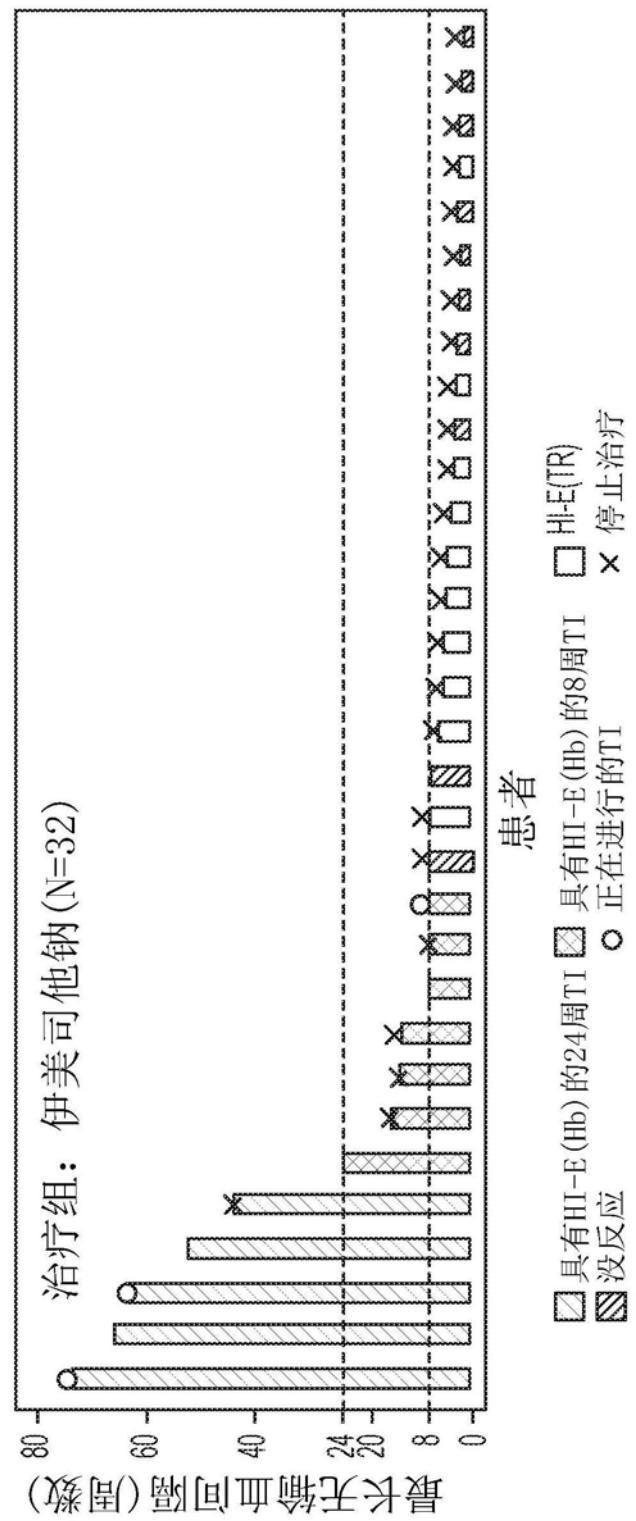


图1A

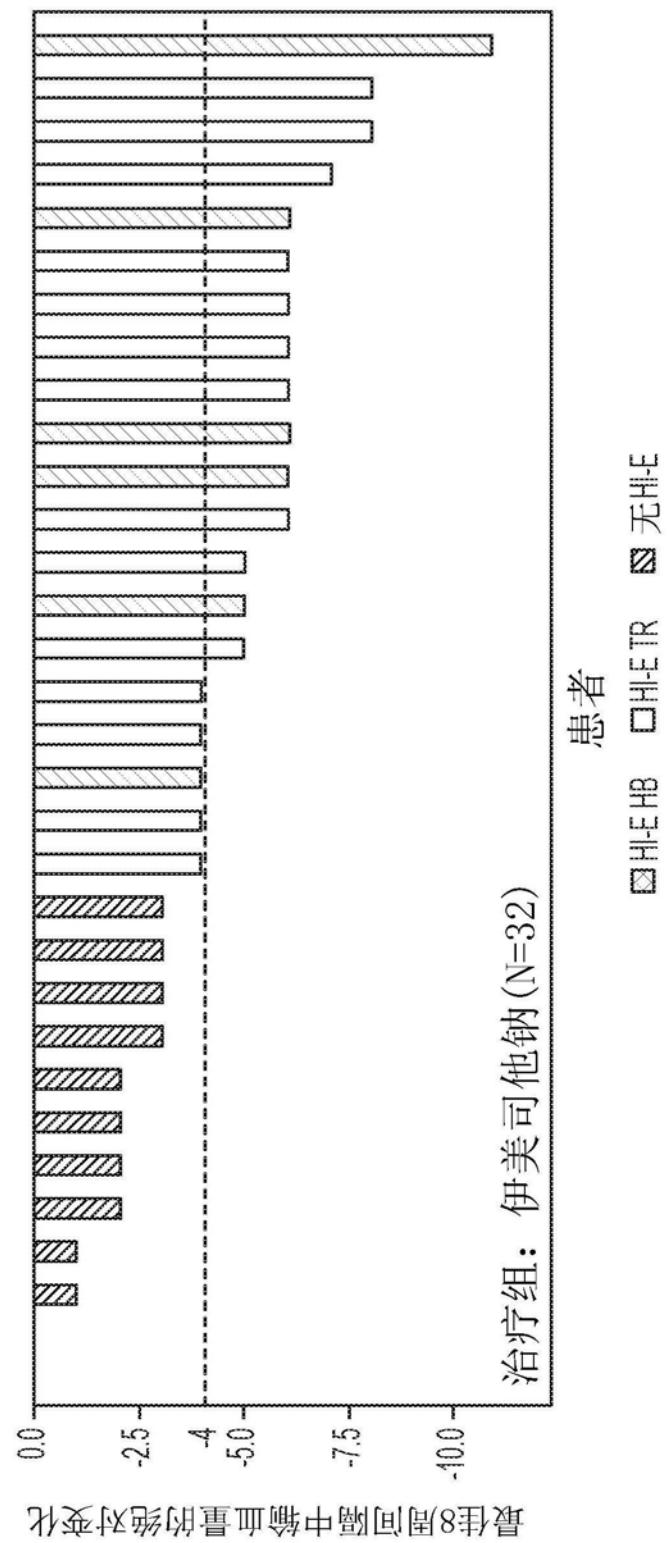


图1B

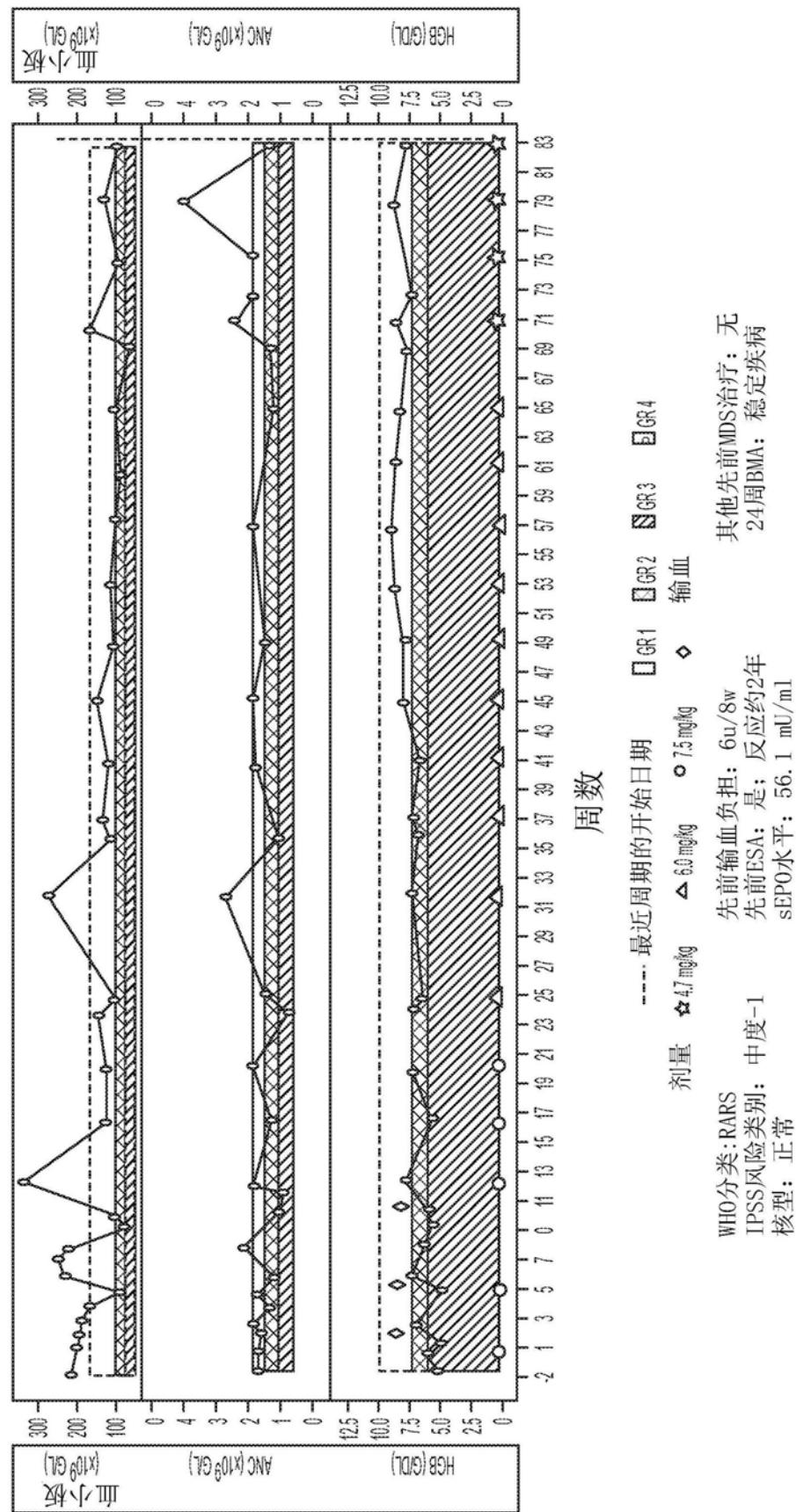


图2

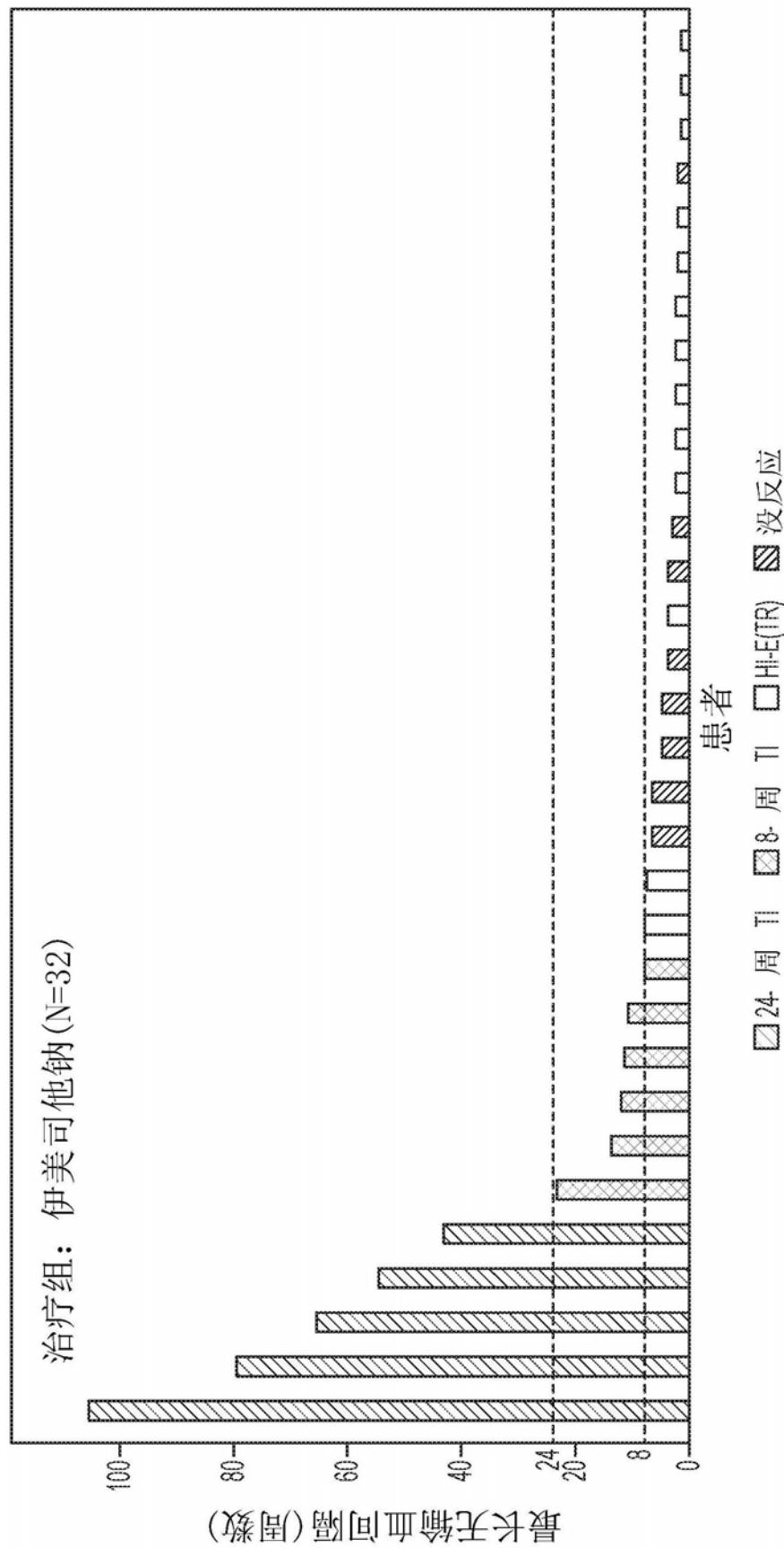


图3A

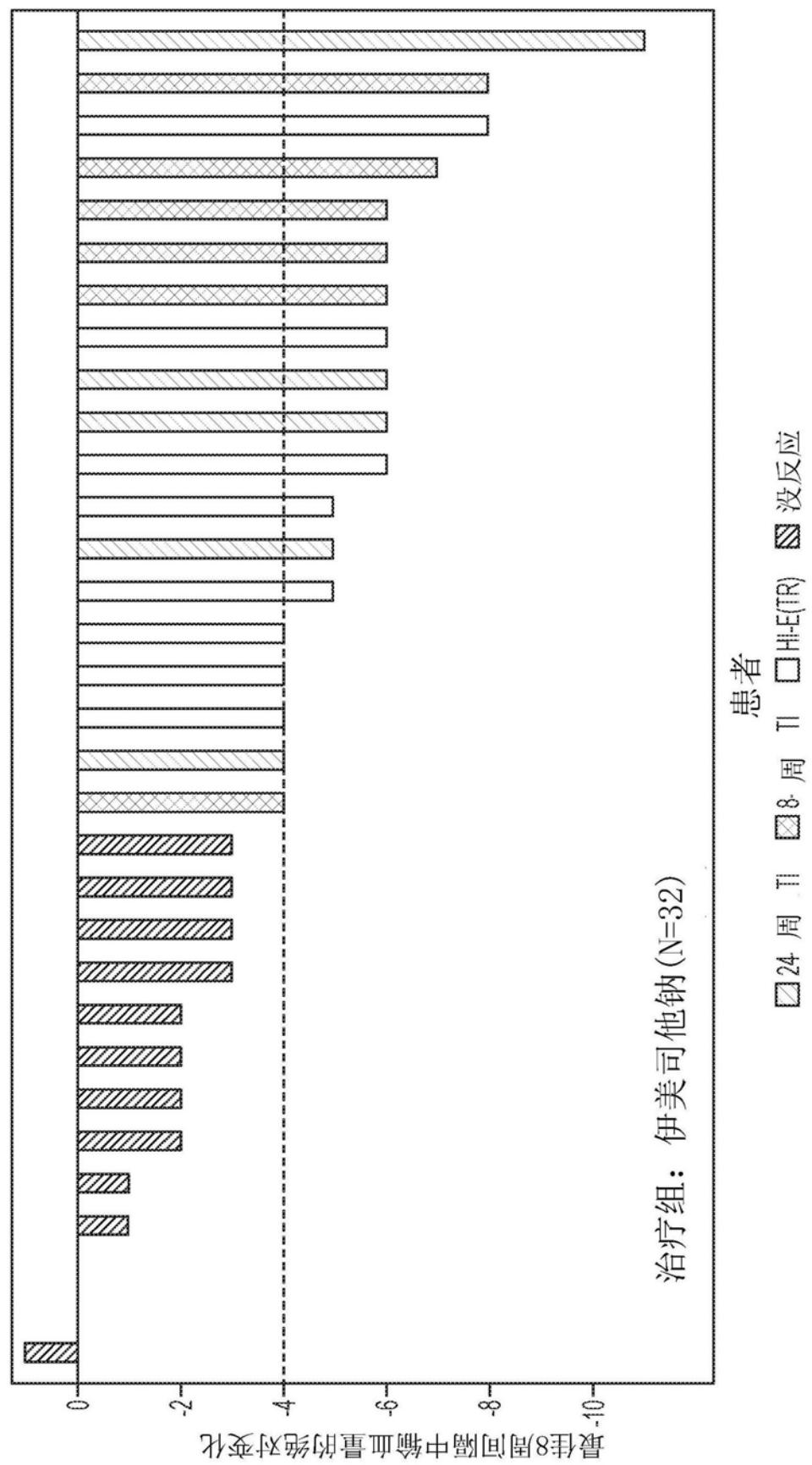


图3B

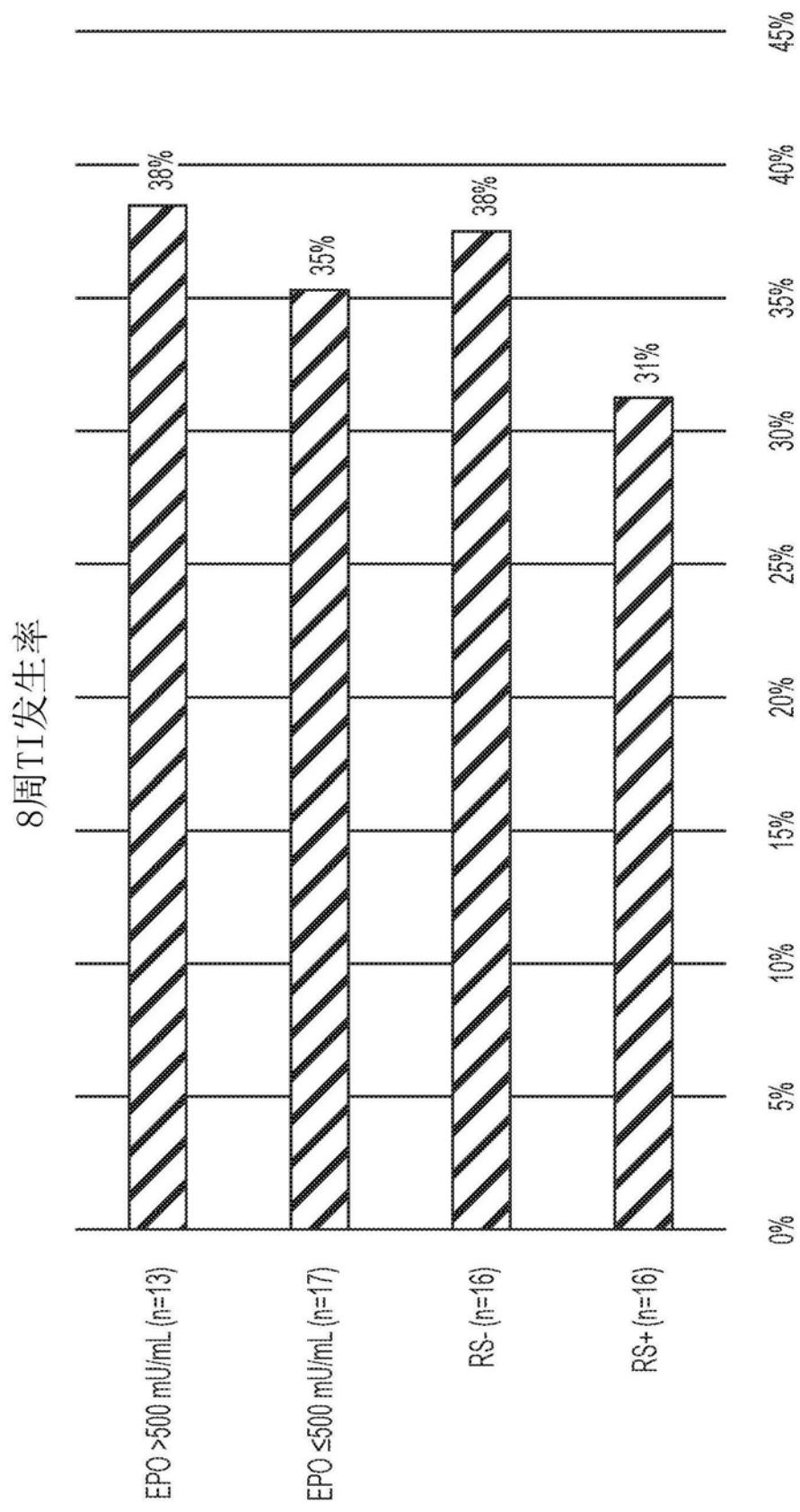


图4

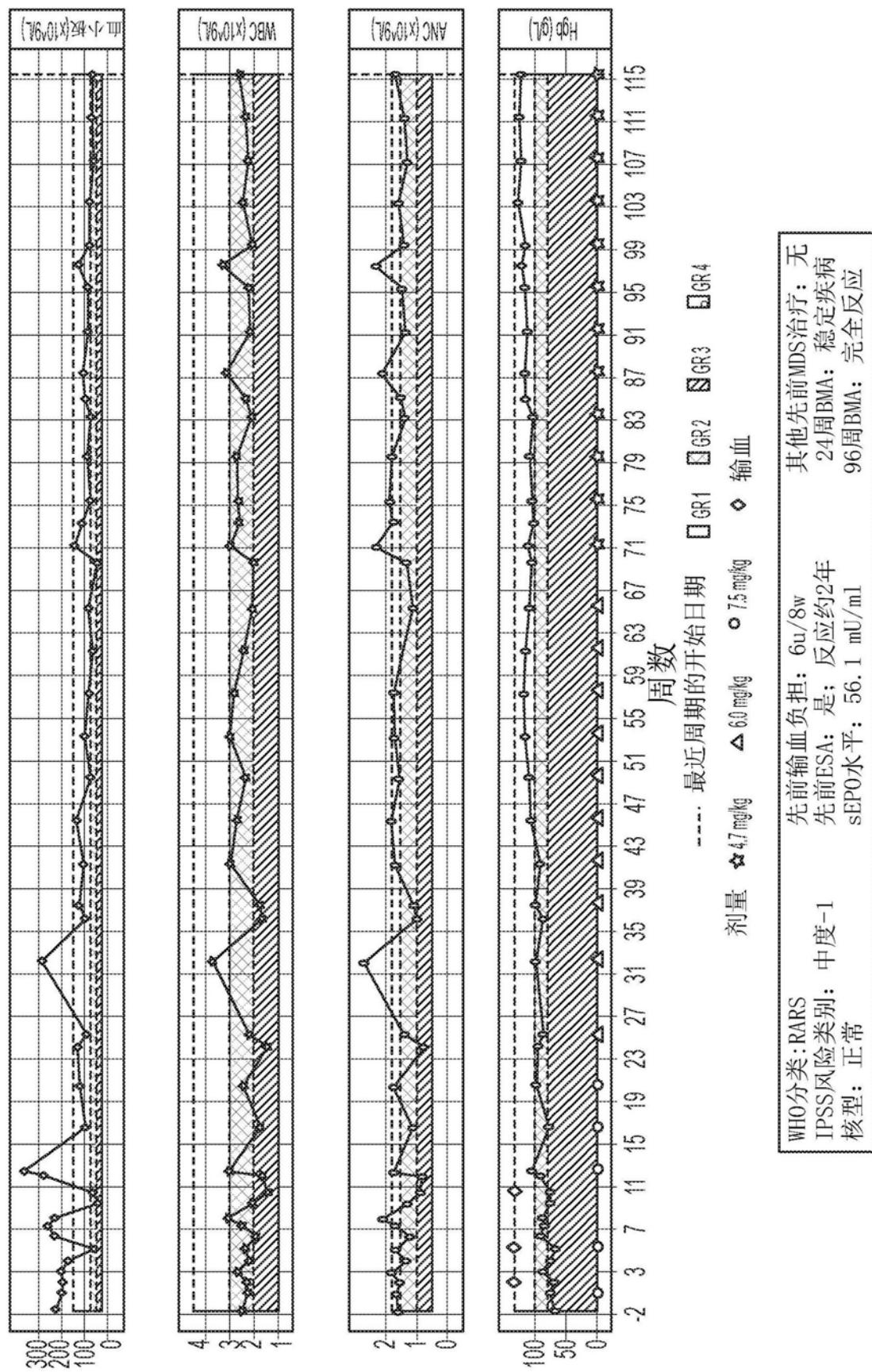


图5

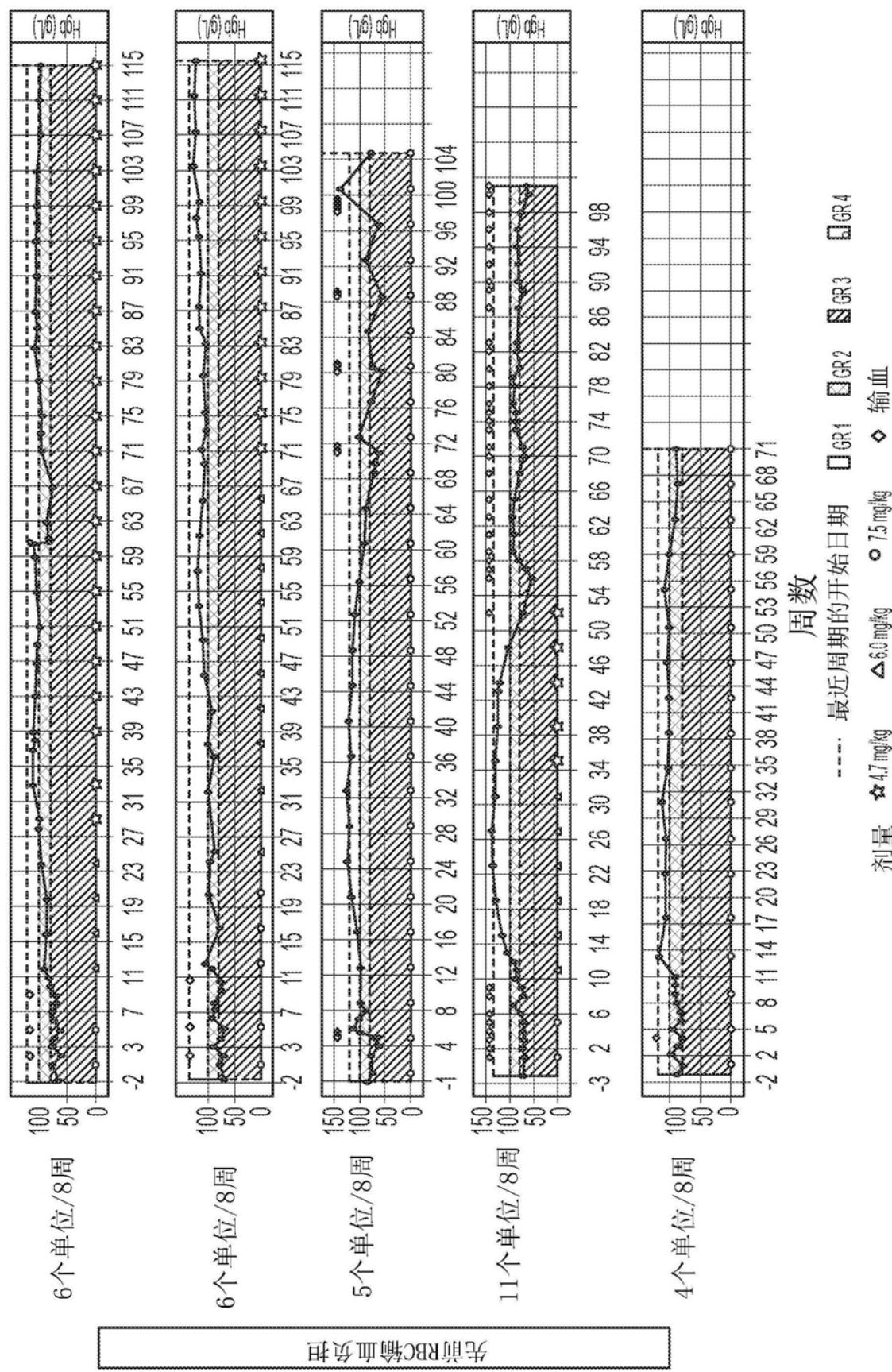


图6