

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年8月3日 (03.08.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/142996 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 45/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/071255

(22) 国际申请日: 2023年1月9日 (09.01.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210108382.4 2022年1月28日 (28.01.2022) CN

(71) 申请人: 上海岸阔医药科技有限公司(ONQUALITY PHARMACEUTICALS CHINA LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201112 (CN)。

(72) 发明人: 张诗宜(ZHANG, Shiyi); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201112 (CN)。 刘世岚(LIU, Shilan); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201112 (CN)。 吴诚光(WU, Chengguang); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201112 (CN)。

(74) 代理人: 上海巛石知识产权代理事务所(普通合伙)(SHANGHAI DIANSHI PARTNERS, P.C.); 中国上海市浦东新区盛夏路608号2号103室/张琤, 张怡, Shanghai 201210 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

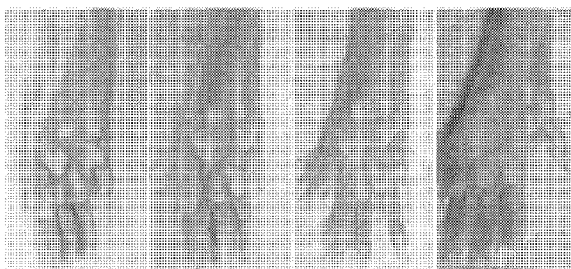
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: METHOD FOR PREVENTING OR TREATING DISEASE OR DISORDER ASSOCIATED WITH ANTINEOPLASTIC AGENT

(54) 发明名称: 预防或治疗与抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法



AA Level 0
BB Level 1
CC Level 2
DD Level 3

图1

0 级 1 级 2 级 3 级

(57) Abstract: A method for preventing, alleviating and/or treating a disease or disorder associated with administering an antineoplastic agent. The method comprises administering to a subject in need thereof a NO-NSAID compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 预防、缓解和/或治疗与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法, 所述方法包括向有需要的受试者施用NO-NSAID化合物或其药学上可接受的盐。



WO 2023/142996 A1

预防或治疗与抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法

技术领域

本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关疾病或病症的方法。

背景技术

抗肿瘤剂（例如，靶向抗肿瘤药物，化疗药物和/或免疫疗法，例如免疫检查点抑制剂等）经常会引起严重的副作用，特别是在皮肤，五官和胃肠道发生的副作用。这些抗肿瘤剂引起的严重副作用会损害患者的生活质量，引起患者用药的依从性和耐受性降低，导致停药或用药剂量不足，从而对治疗效果产生不利影响，甚至导致疾病进展加速，患者生存期缩短。

目前，尚没有有效的治疗方案来控制与施用抗肿瘤剂相关的副作用。因此，迫切需要能够成功控制该等副作用的治疗方案。

发明内容

本申请提供的化合物，药物组合物和方法有效解决了上述问题，能够有效地预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的副作用。

一方面，本申请提供了 NO-NSAID 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物包括一氧化氮（NO）释放部分和非甾体抗炎剂（NSAID）部分，且所述 NO 释放部分与所述非甾体抗炎剂部分之间共价直接连接或通过间隔基连接。

在某些实施方式中，所述非甾体抗炎剂部分包含环氧合酶（COX）抑制部分。

在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分包括能够减少所述 COX 表达的部分，和/或降低所述 COX 活性的部分。

在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分直接作用于所述 COX 蛋白和/或编码所述 COX 蛋白的核酸。

在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分能够抑制环氧合酶-1（COX-1）和/或环氧合酶-2（COX-2）。

在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分能够选择性抑制 COX-2。

在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分能够非选择性地抑制 COX-1 和 COX-2。

在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分包含选自下组的一种或多种分子，其前药，其活性衍生物和/或其活性代谢产物：对乙酰氨基酚 (acetaminophen)，阿西美辛 (acemetacin)，醋氯，芬酸 (aceclofenac)，氨洛芬 (alminoprofen)，阿芬酸 (arnfenac)，bendazac，苯诺沙洛芬 (benoxaprofen)，溴芬酸 (bromfenac)，丁氯芬酸 (bucloxic acid)，布替布芬 (butibufen)，卡洛芬 (carprofen)，辛美辛 (cinmetacin)，氯吡酸 (clopirac)，双氯芬酸 (diclofenac)，依托度酸 (etodolac)，联苯乙酸 (felbinac)，芬氯苯丙酸 (fenclozic acid)，芬布芬 (fenbufen)，氟丁苯丙胺 (fenoprofen)，fentiazac，氟诺沙洛芬 (flunoxaprofen)，氟比洛芬 (flurbiprofen)，布芬酸 (ibufenac)，布洛芬 (ibuprofen)，吲哚美辛 (indomethacin)，异芬唑酸 (isofezolac)，isoxepac，吲哚洛芬 (indoprofen)，酮洛芬 (ketoprofen)，lonazolac，洛索洛芬 (loxoprofen)，甲嗪酸 (metiazinic acid)，莫非唑酸 (mofezolac)，米洛芬 (miroprofen)，萘普生 (naproxen)，恶丙嗪 (oxaprozin)，pirozolac，普拉洛芬 (pranoprofen)，普罗替尼酸 (protizinic acid)，水杨酰胺 (salicylamide)，sulindac，舒洛芬 (suprofen)，suxibuzone，噻洛芬酸 (tiaprofenic acid)，托美汀 (tolmetin)，xenbucin，西莫洛芬 (ximoprofen)，zaltoprofen，zomepirac，阿司匹林 (aspirin)，acemetcin，bumadizon，卡洛芬酸 (carprofenac)，clidanac，二氟尼柳 (diflunisal)，氟尼酸 (enfenamic acid)，芬多沙 (fendosal)，氟芬那酸 (flufenamic acid)，氟尼辛 (flunixin)，龙胆酸 (gentisic acid)，酮咯酸 (ketorolac)，甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)，甲芬那酸 (mefenamic acid) 和美沙拉嗪 (mesalamine)。

在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分包含选自下组的一种或多种分子，其前药，其活性衍生物和/或其活性代谢产物：萘普生 (naproxen)，阿司匹林 (aspirin)，双氯芬酸 (diclofenac)，酮洛芬 (ketoprofen)，氟比洛芬 (flurbiprofen) 和布洛芬 (ibuprofen)。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分能够产生 NO^+ 、 NO^- 、 N_2O 、 NO 、 N_2O_3 、 NO_2 、 NO_3^- 和 NO_2^- 之中的至少一种。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分直接或者间接产生 NO。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分包括有机分子、无机分子和/或高分子或纳米材料。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分包括选自下组的成分：硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、丁二醇单硝酸酯、季戊四醇四硝酸酯、硝酸异山梨酯、三硝乙醇胺、尼可地尔、硝二羟甲丁醇、5-氨基-3-(4-吗啉基)-1,2,3-恶二唑、亚硝酸异戊酯、3,3-二(氨乙基)-1-羟基-2-羰基-1-三氮烯 (NOC-18)、磺基亲核复合体二钠盐 (Sulfo NONOate disodium salt)、S-亚硝基谷胱

甘肽 (S-Nitrosoglutathione)、S-亚硝基-N-乙酰青霉胺 (S-Nitroso-N-acetylpenicillamine)、4-苯基-3-咪唑 (4-Phenyl-3-furoxan carbonitrile)、(±)-(E)-4-乙基-2-(E)-肟基-5-硝基-3-己酰胺 ((±)-(E)-4-Ethyl-2-[(E)-hydroxyimino]-5-nitro-3-hexenamide)、链脲菌素 (Streptozocin)、NG-羟基-L-精氨酸合乙酸 (NG-Hydroxy-L-arginine acetate salt)、O₂-(2,4-二硝基苯基) 1-[(4-乙氧基羰基)哌嗪-1-基]1,2-二醇二氮烯-1-鎓 (O₂-(2,4-Dinitrophenyl) 1-[(4-ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]diazene-1-ium-1,2-diolate)、N-亚硝基二丁胺、3-吗啉-斯得酮亚胺 (3-morpholinopyrrolidine (SIN-1))、林西多明 (Linsidomine)、吗多明 (Molsidomine)、3-(4-乙酰苯基)悉尼酮 (3-(4-acetylphenyl)sydnone)、二乙胺亲核复合体/AM (Diethylamine NONOate/AM) 和 Itramin。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分包括选自下组的成分：硝酰配合物、亚硝酰配合物 (Metal nitrosyl complex)、金属亚硝氨基络合物、硝酸盐和亚硝酸盐。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分包括选自下组的成分：S-亚硝基硫醇纳米硅球、S-亚硝基乙二硫醇甲壳素和寡聚丙二胺接枝壳聚糖 NONOate。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分具备小于或等于 2000 道尔顿、小于或等于 1500 道尔顿、小于或等于 1200 道尔顿、小于或等于 1000 道尔顿、小于或等于 900 道尔顿、小于或等于 800 道尔顿、小于或等于 700 道尔顿、小于或等于 600 道尔顿、小于或等于 500 道尔顿、小于或等于 400 道尔顿、小于或等于 300 道尔顿、小于或等于 200 道尔顿和/或小于或等于 100 道尔顿的分子量。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分具有下述的一个或多个基团：偶氮鎓二醇盐、羟基二氮烯磺酸、S-亚硝基硫醇、咪唑氮氧、肟、N-亚硝胺、N-羟基胍、硝酸盐、亚硝酸盐、硝酸酯、亚硝酸酯、斯得酮亚胺、斯得酮、恶三唑-5-亚胺、恶三唑-5-酮、羟胺、二氧二氮杂环丁烯、N-羟基亚硝胺、N-亚硝亚胺、羟基脲和金属亚硝氨基络合物。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分包括-NO₂ 或-ONO₂。

在某些实施方式中，在所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分之间通过可裂解连接子连接。

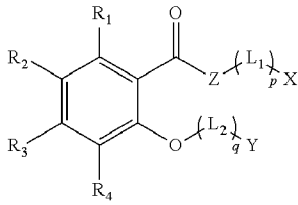
在某些实施方式中，在所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分之间通过包含酯键和/或二硫键的连接子连接。

在某些实施方式中，在所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分之间包含间隔基。

在某些实施方式中，所述间隔基包含：一个或多个任选取代的-CH₂-，任选取代的苯基和/或它们的组合。

在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物还包含 H₂S 释放部分。

在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物包含式 (1) 所示的结构：



(1)，其中：

Z 为 O 或 NH，

R₁, R₂, R₃ 和 R₄ 各自独立地为 H, 卤素, NO₂, N₃, C₁-C₁₀ 烷基, OR, OC(O)R, N(R)₂, NH-C(O)R, S(O)R 或 N=N-R, 其中每个 R 各自独立地为 C₁-C₁₀ 烷基或芳香基；

L₁ 包含选自下组的结构：-C(O)-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-C(O)-, -(CH₂)_m-C(O)O-, -(CH₂)_m-OC(O)O-, -C(O)-(CH₂)_m-O-, -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, -OC(O)-(CH₂)_m-O-, -OC(O)-(CH₂)_m-C(O)-和-OC(O)-(CH₂)_m-C(O)O-, 其中 m 为 1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7；

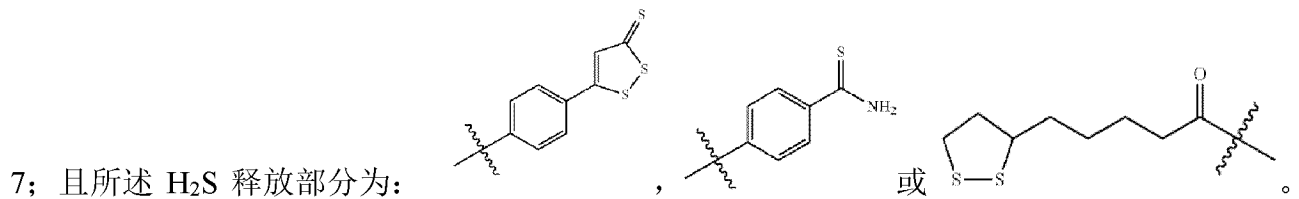
L₂ 包含选自下组的结构：-C(O)-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-C(O)-, -(CH₂)_m-C(O)O-, -(CH₂)_m-OC(O)O-, -C(O)-(CH₂)_m-O-, -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, -OC(O)-(CH₂)_m-O-, -OC(O)-(CH₂)_m-C(O)-和-OC(O)-(CH₂)_m-C(O)O-, 其中 m 为 1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7；

P 和 q 各自独立地为 0 或 1；

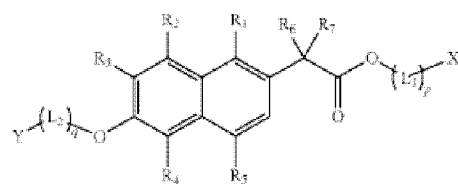
X 为所述 H₂S 释放部分或所述 NO 释放部分；

Y 为所述 NO 释放部分或所述 H₂S 释放部分，且所述 Y 与所述 X 不同时为所述 NO 释放部分且不同时为所述 H₂S 释放部分；

所述 NO 释放部分为 -C(O)-(CH₂)_n-ONO₂ 或 -(CH₂)_n-ONO₂，其中 n 为 1, 2, 3, 4, 5, 6 或



在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物包含式 (2) 所示的结构：

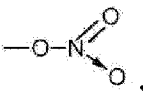
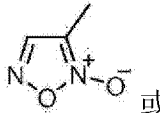
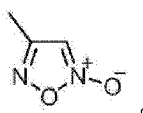


(2)，其中：

p 和 q 各自独立地为 0 或 1；

L₁ 和 L₂ 各自独立地包含选自下组的结构：-C(O)-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-C(O)-, -(CH₂)_m-C(O)O-, -(CH₂)_m-OC(O)O-, -C(O)-(CH₂)_m-O-, -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, -OC(O)-(CH₂)_m-

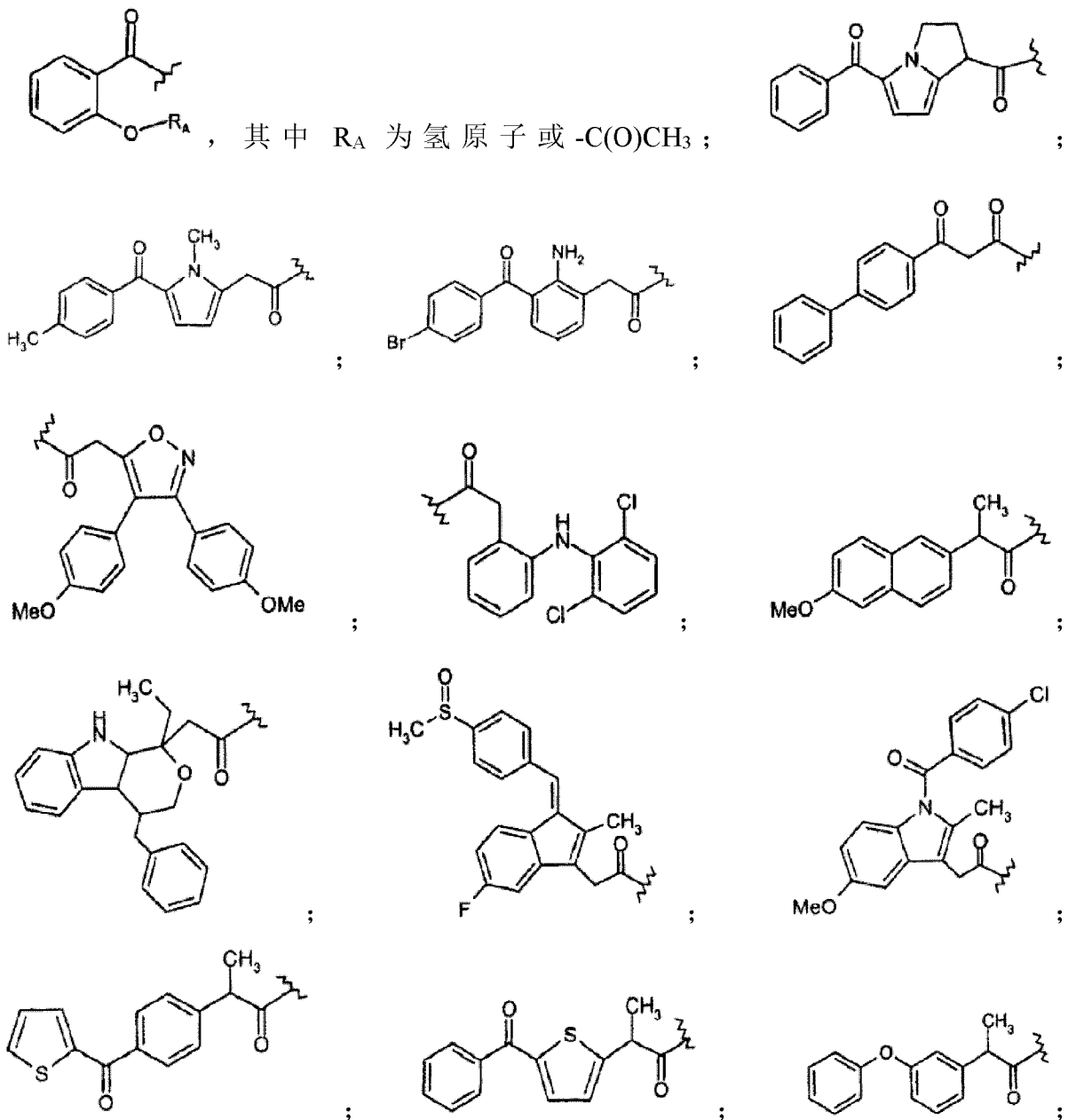
Z 为 O, N, S, C,  或 , A 为 O, N, S 或 C; 且

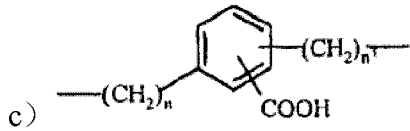
Y 为 ,  或 .

在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (3) 所示的结构:

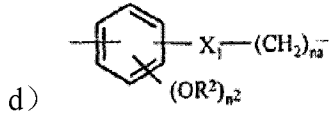
M-X-Y-ONO₂ (3),

其中 M 为选自下组的结构:

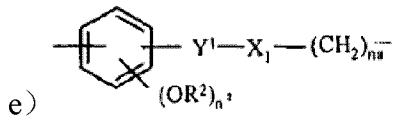




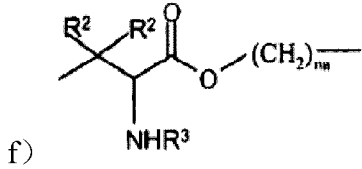
，其中 n 为选自 0-20 的整数，n' 为 1-20 的整数；



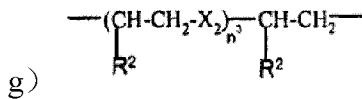
，其中 X₁ 为 -OCO- 或 -COO-，并且 R² 是 H 或 CH₃，n_a 是 1-20 的整数，n² 是 0-2 的整数；

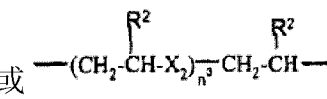


，其中 Y¹ 是 -CH₂-CH₂-(CH₂)n²-，或 -CH=CH-(CH₂)n²-，X₁，n_a，n² 和 R² 的定义同上；



，其中 n_a 和 R² 的定义同上，R³ 是 H 或 -COCH₃；或

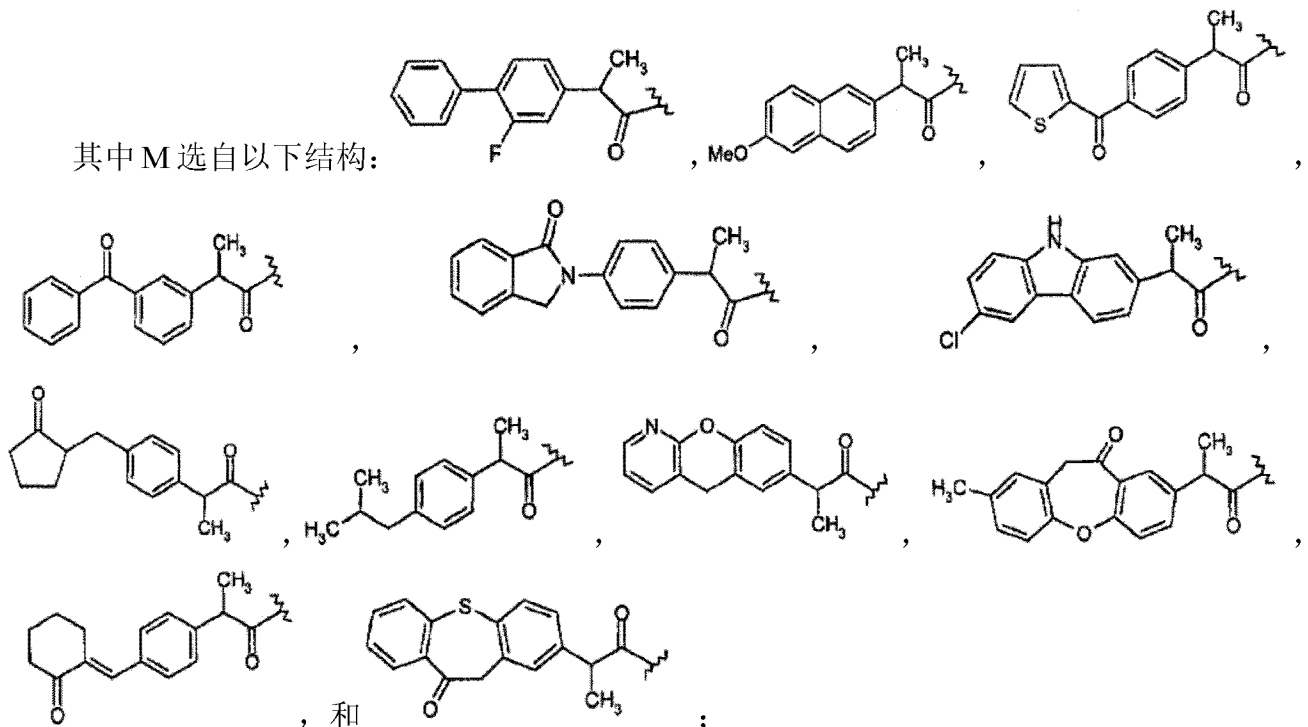


，或 ，其中 X₂ 是 -O- 或 -S-，n³ 是 1-6 的整数，R² 的定义同上。

在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物包含式 (3) 所示的结构：

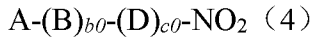
M-X-Y-ONO₂ (3)，

其中 M 选自以下结构：



X 是-O-; Y 是直链或支链的 C₁-C₁₀ 亚烷基。

在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (4) 所示的结构:



其中:

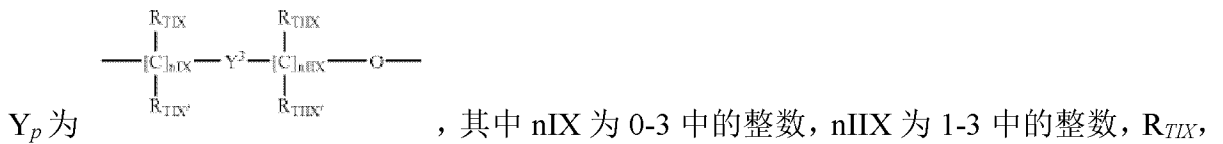
c₀ 为 0 或 1, b₀ 为 0 或 1, 且 c₀ 与 b₀ 种至少有 1 个不为 1;

A 为 R-T₁-, 其中 R-T₁-是式 R-T₁-OH 的自由基或前体药物乙酰水杨酸, 其中 T₁=(CO), R 是乙酰水杨酸的剩余基团;

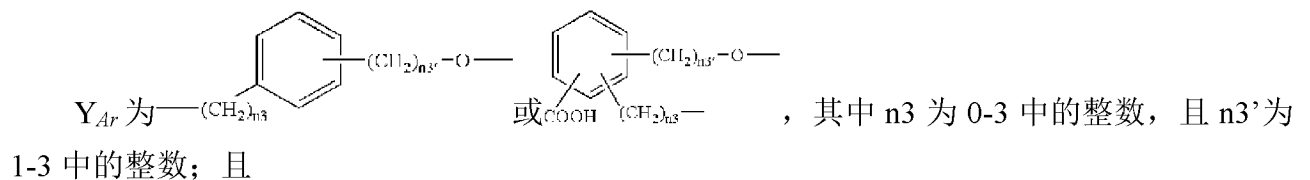
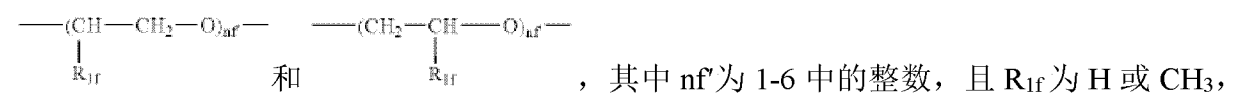
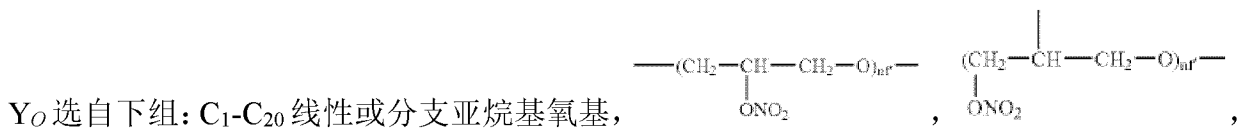
B 为 T_B-X₂-T_{BI}-, T_B 为 X, T_{BI} 为(CO)或 X, X 为 O, S, N 或 NR_{1C}, R_{1C} 为 H 或具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基; X₂ 为选自以下的式 H-X₂-H 化合物的基团: 羟基酸, 没食子酸, 阿魏酸, 龙胆酸, 柠檬酸, 咖啡酸, 对香豆酸和香草酸;

D 为二价基团: -T_c-Y-, 其中当 b₀ 为 1 时, T_{BI} 为 X 时 T_c 为(CO), 或者 T_{BI} 为(CO)时 T_c 为 X, 且 X 为 O, S, N 或 NR_{1C}, R_{1C} 为 H 或具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基; 当 b₀ 为 0 时, T_c=X, 且 X 为 O, S, N 或 NR_{1C}, R_{1C} 为 H 或具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基;

Y 为 Y_p, Y_O 或 Y_{Ar},

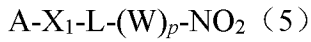


R_{TIX'}, R_{TIIX} 和 R_{TIII'}各自独立地为 H 或者线性或分支的 C₁-C₄ 烷基, Y³ 为含有一个或两个氮原子的饱和的, 不饱和的或芳香杂环且具有 6 个原子;



当 b₀ 为 1 时, c₀ 为 1 且 Y 为 Y_O, 或者当 b₀ 为 0 时, c₀ 为 1 且 Y 为 Y_p 或 Y_{Ar}。

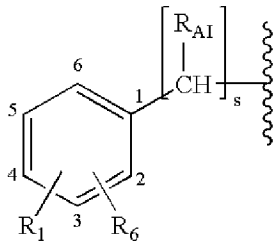
在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (5) 所示的结构:



其中:

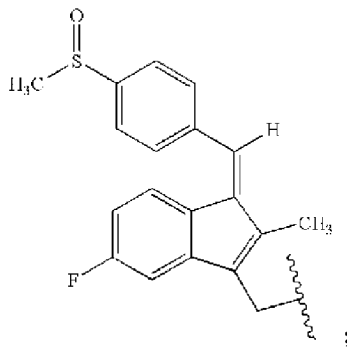
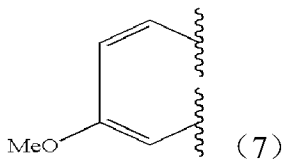
p 为 0 或 1;

A 为 R-T₁, 其中 R 为前药的残基并具有下式:



R₁ 为 OCOR₃, NHCOR₃, OH, CH₂CH(CH₃)₂, 苯基, 苯甲酰基或 4,6-二氯苯氨基, R₃ 为 C₁-C₅ 线性或分支的残基; R₆ 为 H 或卤素;

或者, 当 R₁ 和 R₆ 位于式 (6) 的芳香环上相邻的 4 位和 5 位时, 形成式 (7) 的结构:

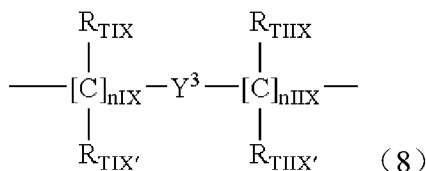


或者, R 具有下式的结构:

T₁ 为(CO)_t 或(X)_{t'}, 其中 X 为 O, S 或 NR_{1c}, R_{1c} 为 H 或具有 1-5 个碳原子的直链或支链烷基, t 和 t' 为 0 或 1, 当 t' 为 0 时 t 为 1, 且当 t' 为 1 时 t 为 0;

X₁ 为-T_B-Y-T_{BI}, 其中 T_B 与 T_{BI} 可相同或不同, 当 t 为 0 时 T_B 为(CO), 当 t' 为 0 时 T_B 为 X, X 如上所述; T_{BI} 为(CO)_{tx} 或(X)_{txx}, 其中 tx 和 txx 为 0 或 1, 当 txx 为 0 时 tx 为 1, 当 txx 为 1 时 tx 为 0, X 如上所述;

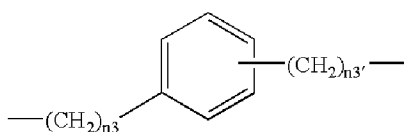
Y 是选自下述的二价连接基团:



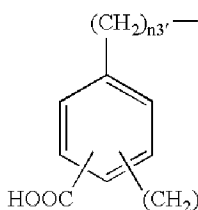
其中：n_{IX} 为 0-3 的整数，n_{IIIX} 为 1-3 的整数，R_{TIX}，R_{TIX'}，R_{TIIIX} 和 R_{TIIIX'}各自独立地选自 H 和 C₁-C₄ 直链或支链烷基；Y³ 为具有 5 个或 6 个原子的饱和，不饱和或芳香杂环且含有 1 或 2 个氮原子；

C₁-C₂₀ 直链或支链亚烷基，其任选地被选自下组的取代基取代：NHCOR₃，-NH₂ 和 -OH，R₃ 为 C₁-C₅ 线性或分支的残基；

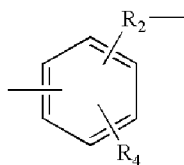
具有 5-7 个碳原子的亚环烷基，其任选地被 C₁-C₂₀ 直链或支链亚烷基侧链取代，所述 C₁-C₂₀ 直链或支链亚烷基任选地被选自下组的取代基取代：NHCOR₃，-NH₂ 和 -OH，R₃ 为 C₁-C₅ 线性或分支的残基，其中所述亚环烷基环中的 1 个或多个碳原子任选地被杂原子替代；



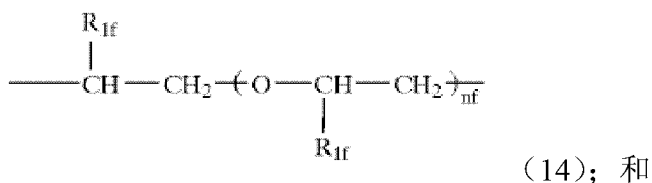
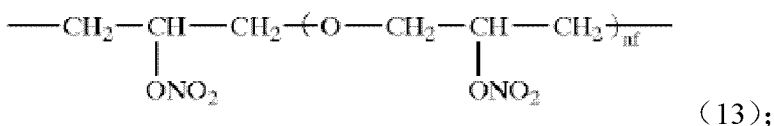
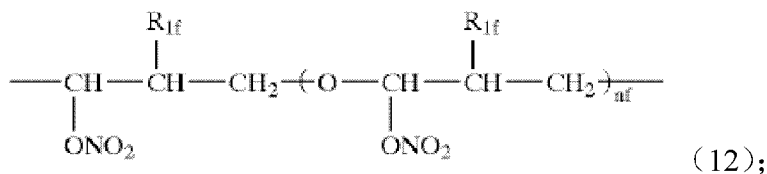
(9)，其中 n₃ 为 0-3 的整数，且 n_{3'} 为 1-3 的整数；

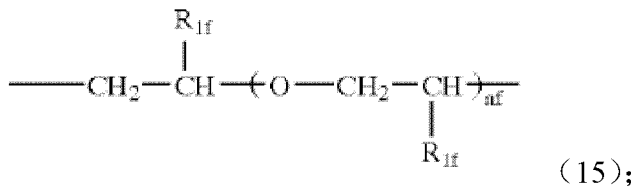


(10)，其中 n₃ 为 0-3 的整数，且 n_{3'} 为 1-3 的整数；



(11)，其中 R₄ 为羟基，氢或 R₅O，R₅ 为 C₁-C₁₀ 直链或支链或环状烷基，R₂ 为 C₂-C₁₀ 直链或支链的含有一个或多个双键的亚烯基；





其中 R_{1f} 为 H 或 CH₃，且 nf 为 0-6 的整数；

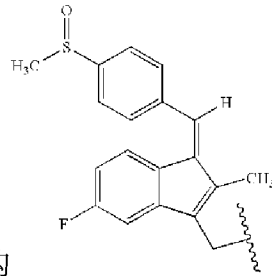
L 为共价键，CO 或 X，X 如上所述；且

W 为 Y_TO，Y_T 与 Y 的含义相同，且式 (5) 的化合物中 Y 与 Y_T 可相同或不同。

在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物包含式 (5) 所示的结构：

A-X₁-L-(W)_p-NO₂ (5)，其中：

所述 p 为 0 或 1，



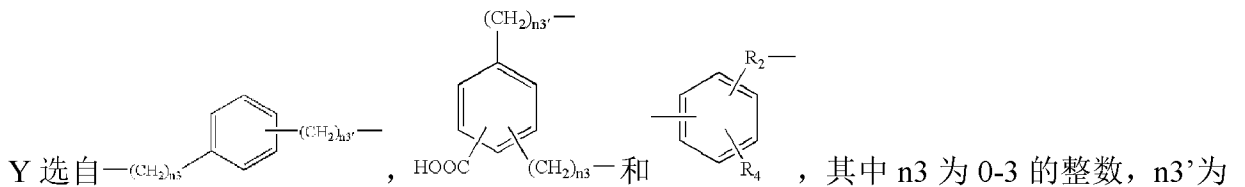
A 为 R-T₁-，其中 R 具有结构

T₁ 为 (CO)_t 或 (X)_{t'}，t 和 t' 为 0 或 1，当 t 为 1 时 t' 为 0，且当 t 为 0 时 t' 为 1；

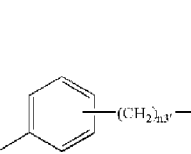
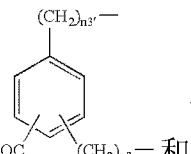
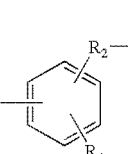
X₁ 为 -T_B-Y-T_{B1}-，其中 T_B 和 T_{B1} 相同或不同，当 t 为 0 时 T_B 为 (CO)，当 t' 为 0 时 T_B 为 X；

T_{B1} 为 (CO)_{tx} 或 (X)_{txx}，其中 tx 和 txx 各自独立地为 0 或 1，当 txx 为 0 时 tx 为 1，且当 txx 为 1 时 tx 为 0；

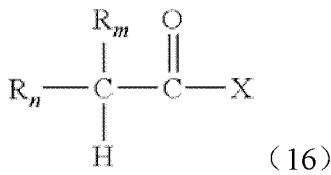
X 为 O，S 或 NR_{1C}，R_{1C} 为 H 或者具有 1-5 个碳原子的直链或支链烷基；



L 为共价键，CO 或 X，X 为 O，S 或 NR_{1C}，R_{1C} 为 H 或者具有 1-5 个碳原子的直链或支链烷基；且

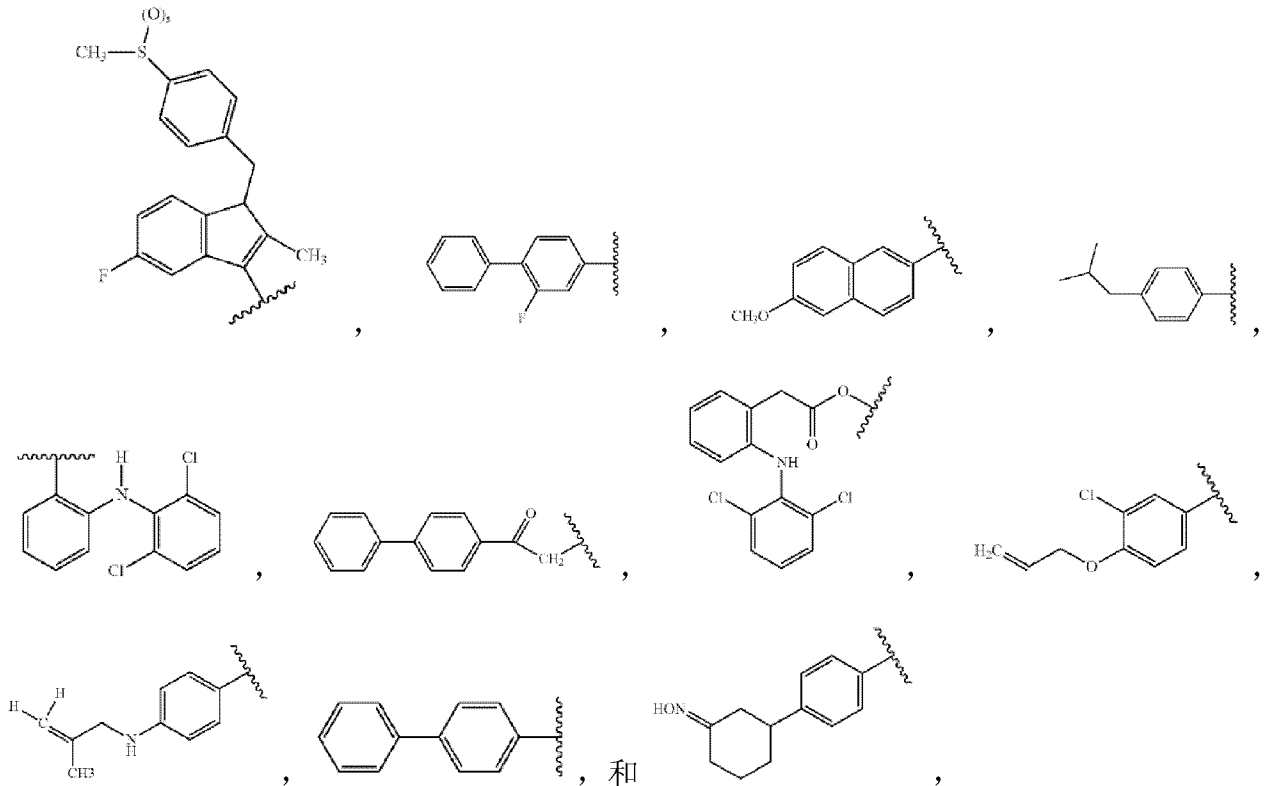
W 为 Y_TO, Y_T 选自 $-(CH_2)_{n_3}-$, ,  和  , 其中 n₃ 为 0-3 的整数, n₃' 为 0-3 的整数, R₄ 为羟基, 氢或 R₅O-烷氧基, 其中 R₅ 为 C₁-C₁₀ 直链, 支链或环状烷基, R₂ 为 C₂-C₁₀ 直链或直链亚烯基且任选地包含一个或多个双键。

在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (16) 所示的结构:



其中 R_m 为 H 或低级烷基,

R_n 为选自下组的结构:



s 为 0 或 1,

X 为 -Y-(CR₄R₄')_o-C(R₄)(ONO₂)-(CR₄R₄')_q-(T)_o-(W)_q(T)_o-(CR₄R₄')_o-R₅;

每个 R₄ 和 R₄' 各自独立地为氢, 低级烷基, -OH, -CH₂OH, -ONO₂, -NO₂ 或 -CH₂ONO₂, 或者 R₄ 和 R₄' 与和它们相连的碳原子一起形成环烷基或杂环;

W 为共价键或羰基;

每个 T 独立地为氧, $(S(O)_o)_o$ 或 NR_j ;

R_j 为氢, 烷基, 芳基, 杂环, 烷基羰基, 烷基芳基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 磺酰氨基, N-烷基磺酰氨基, N,N-二芳基磺酰胺基, N-芳基磺酰胺基, N-烷基-N-芳基磺酰胺基, 甲酰胺基和/或羟基;

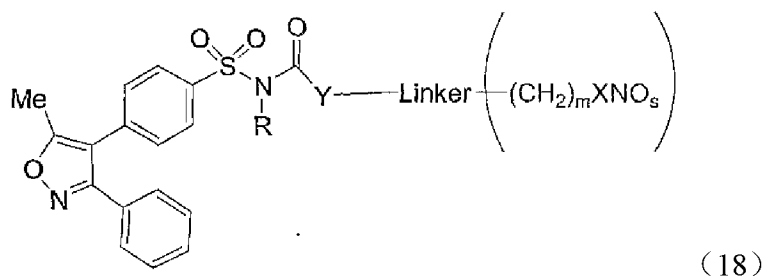
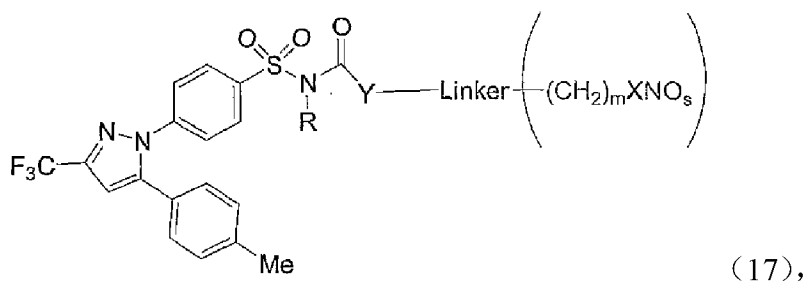
每个 q 独立地为 1, 2 或 3;

每个 o 独立地为 0, 1 或 2;

Y 为氧或硫; 且

R_5 为氢, 羟基, 烷基, 芳基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 羧酸酯, 烷基羰基, 芳基羰基, 甲酰胺基, 烷氧基烷基, 烷氧基芳基, 环烷基和/或杂环。

在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (17) 或式 (18) 所示的结构:



每个 s 各自独立地为 1 或 2; k 为 1, 2, 3 或 4; 每个 m 各自独立地为 0, 1, 2, 3 或 4; 每个 X 各自独立地为 O 或 S;

Y 为键, S, O 或 NR_1 , 其中 R_1 为氢或 C_1 - C_6 烷基;

R 为氢或 C_1 - C_6 烷基;

所述 Linker 为连接子, 其选自下组:

- 1) $-(CH_2)_n$, n 为 0, 1, 2, 3 或 4;
- 2) C_3 - C_6 环烷基, 其任选地被选自下组的基团取代: 卤素, C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 烷氧基, 羟基, NO, CO_2 , CF_3 , CN, CH_2COOH , CH_2COO - C_{1-3} 烷基和 C_1 - C_3 硫代烷基;
- 3) 芳基, 所述芳基选自苯基和萘基, 所述芳基任选地被选自下组的基团取代: 卤素, C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 烷氧基, 羟基, NO_2 , CO_2 , CF_3 , CN, CH_2COOH , CH_2COO - C_{1-3} 烷基和 C_1 - C_3 硫代烷基; 和

4) 杂芳基, 所述杂芳基任选地被选自下组的基团取代: 卤素, C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 羟基, NO₂, CO₂, CF₃, CN, CH₂COOH, CH₂COO-C₁₋₃ 烷基和 C₁-C₃ 硫代烷基。

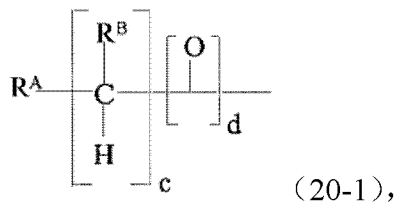
在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (19) 所示的结构:

A-T-Y-ONO₂ (19), 其中:

A 为选自下组的药物: (A-OH 或 AH) 的残基: 非甾体抗炎药, 镇痛药, 退热药和 COX-2 抑制剂;

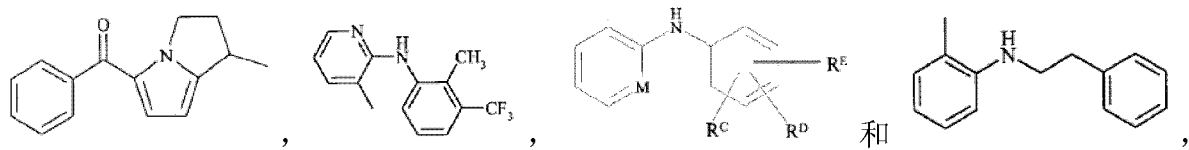
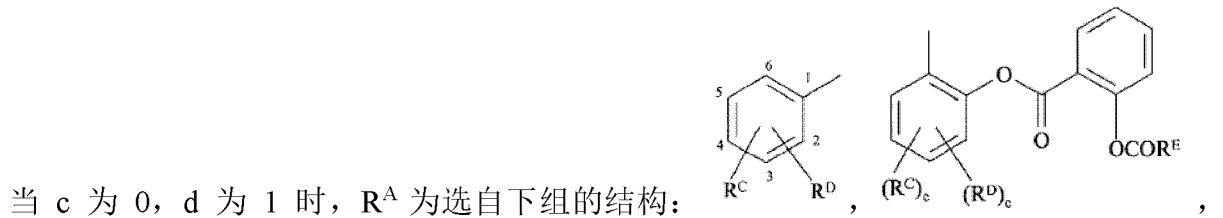
T 为-O-, -NH-, -S-, -CO-或-(CH₂)_{n1}OCO-, 其中 n1 是 1 至 20 的整数;

A 选自由以下组成的组:



其中 c 和 d 各自独立地为 0 或 1,

R^B 选自: H, 直链或支链 C₁-C₁₂ 烷基和 C₂-C₁₂ 烯基;



R^c 选自下组: H, 卤素, 氨基, R^ECONH-和-OCOR^E,

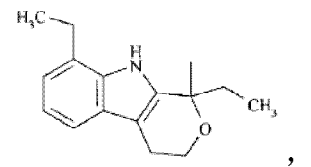
R^D 选自下组: H, OH, 卤素, 直链或支链 C₁-C₄ 烷基, 直链或支链 C₁-C₄ 烷氧基, 三氟甲基, 氨基和单-或二-(C₁-C₄)烷基氨基,

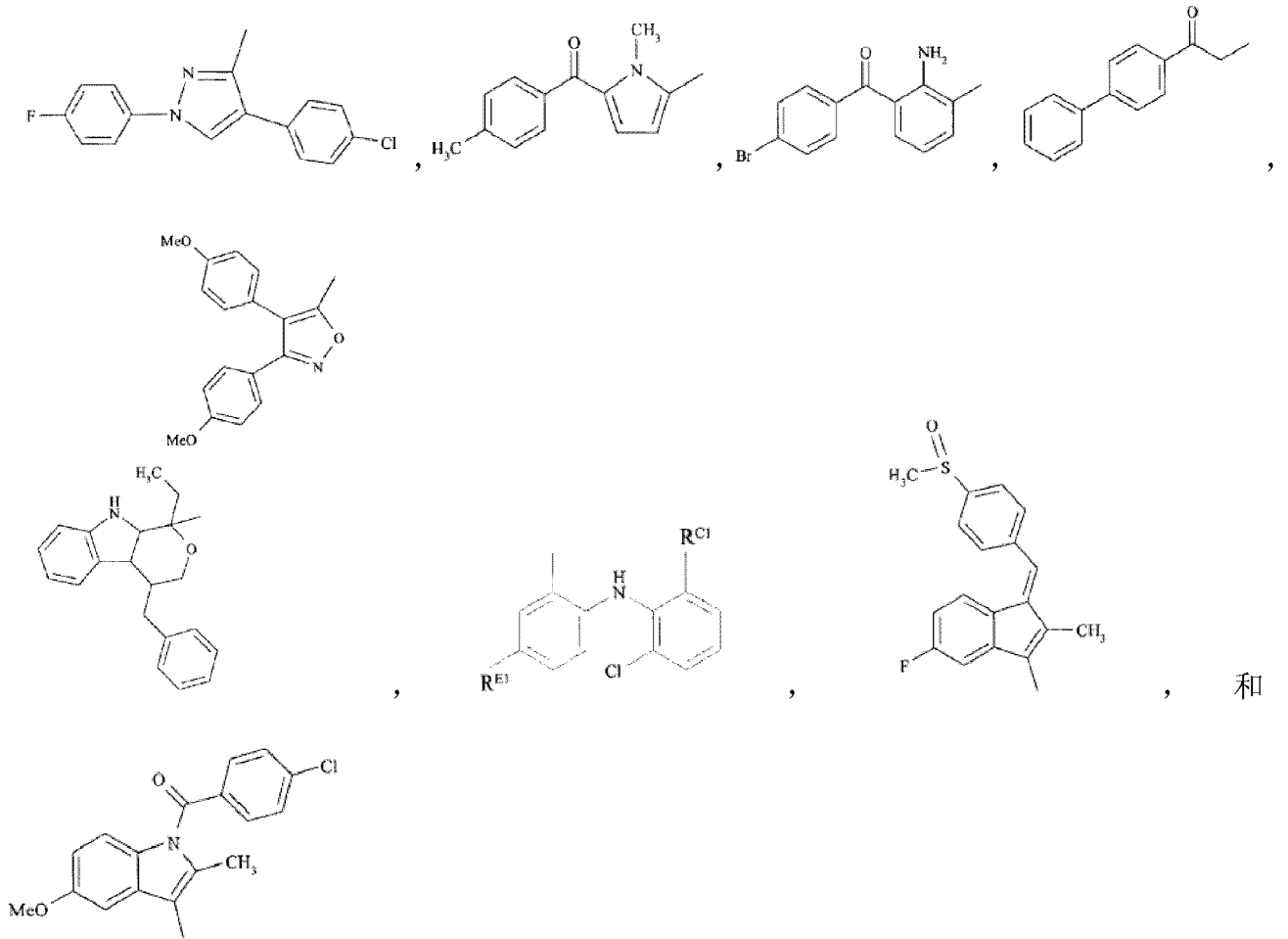
R^E 选自 H 和直链或支链 C₁-C₅ 烷基,

e 为 0 或 1,

M 为 C 或 N;

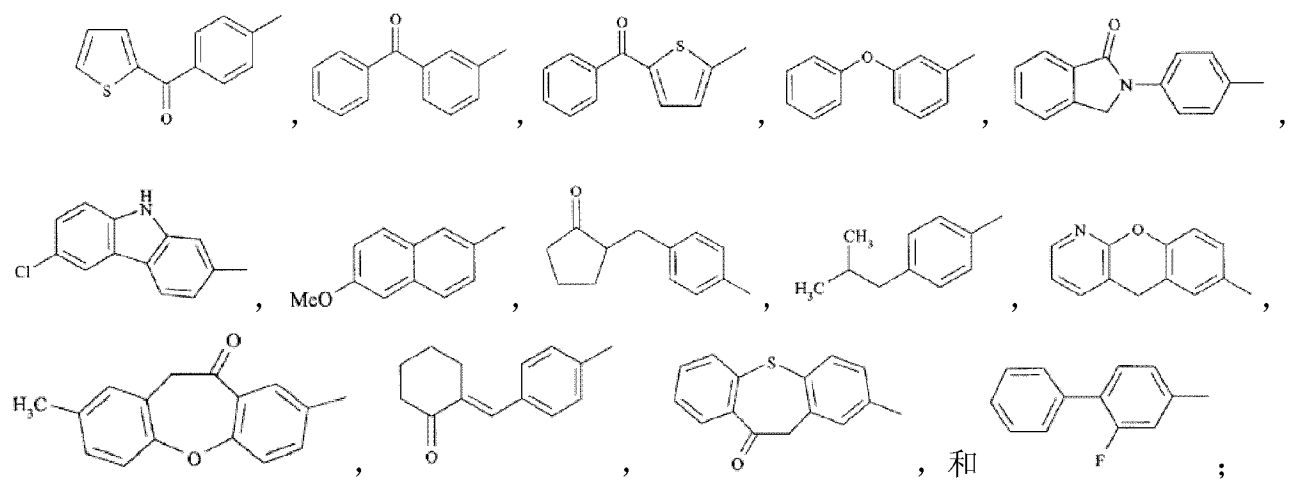
当 c 为 1, d 为 1, R^B 为氢时, R^A 为选自下组的结构:



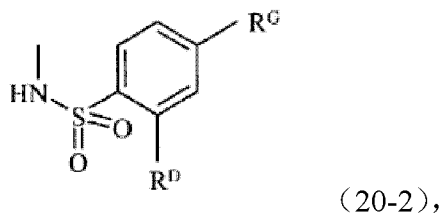
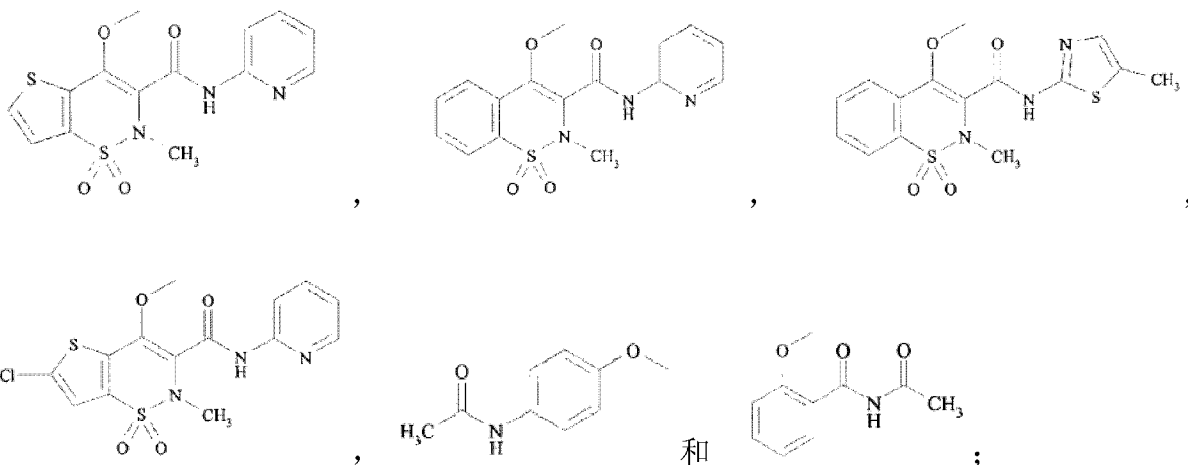


其中 R^{E1} 为 H 或 CH₃, 且 R^{C1} 为 Cl 或 F;

当 c 为 1, d 为 1, R^B 为 CH₃ 时, R^A 为选自下组的结构:

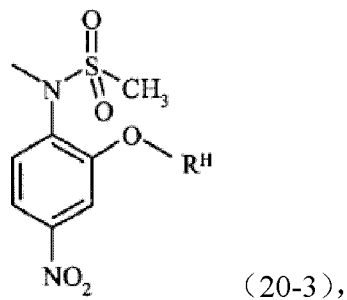
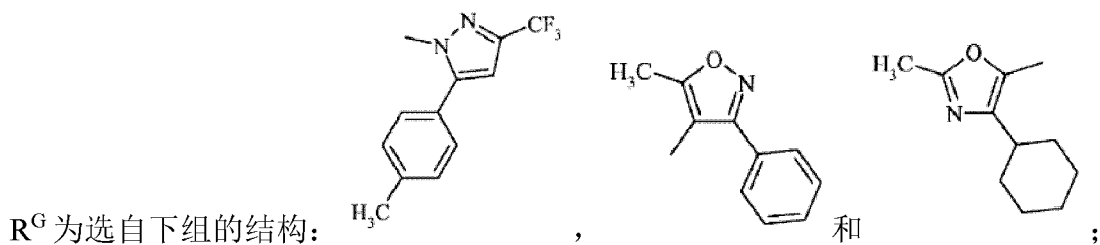


当 c 为 0, d 为 0 时, R^A 为选自下组的结构:

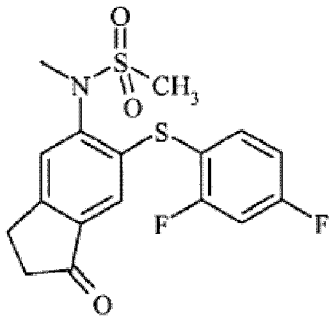


其中:

R^D 如上所述,



其中 R^H 为苯基或环己基;



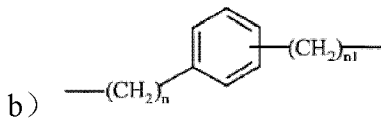
(20-4),

Y 是具有以下含义的二价基团:

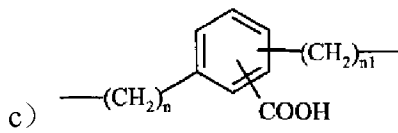
a)

-直链或支链 C₁-C₂₀ 亚烷基;

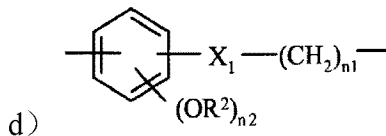
-亚环烷基, 该亚环烷基的环中有 5 至 7 个碳原子, 该环任选地被侧链 R¹ 取代, 其中 R¹ 为具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基;



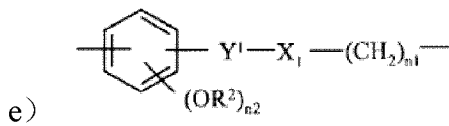
, 其中 n 为 0-20 的整数, 且 n1 为 1-20 的整数;



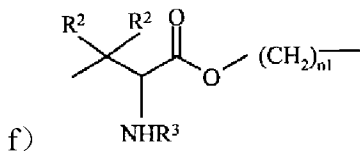
, 其中 n 为 0-20 的整数, 且 n1 为 1-20 的整数;



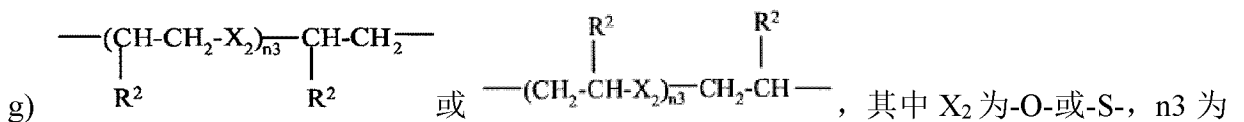
, n1 为 1-20 的整数, 且 n2 为 0-2 的整数, X₁ 为 -OCO- 或 -COO-, 且 R² 为 H 或 CH₃;



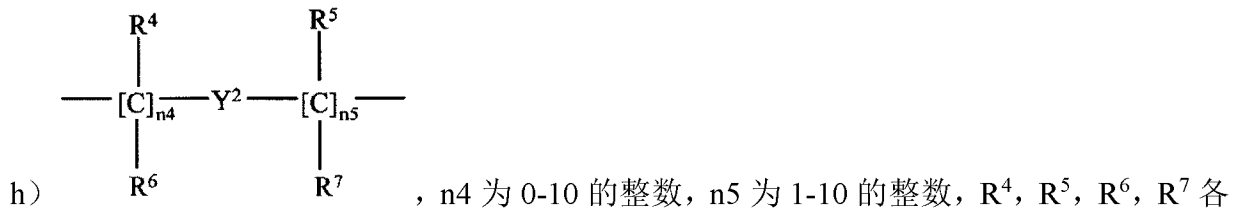
, 其中 n₁, n₂, R² 和 X₁ 如上所述, Y¹ 为 -CH₂-CH₂- 或 -CH=CH-(CH₂)_{n2}-;



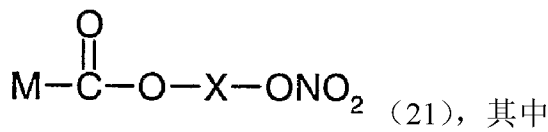
, 其中 n₁ 和 R² 如上所述, R³ 为 H 或 COCH₃;



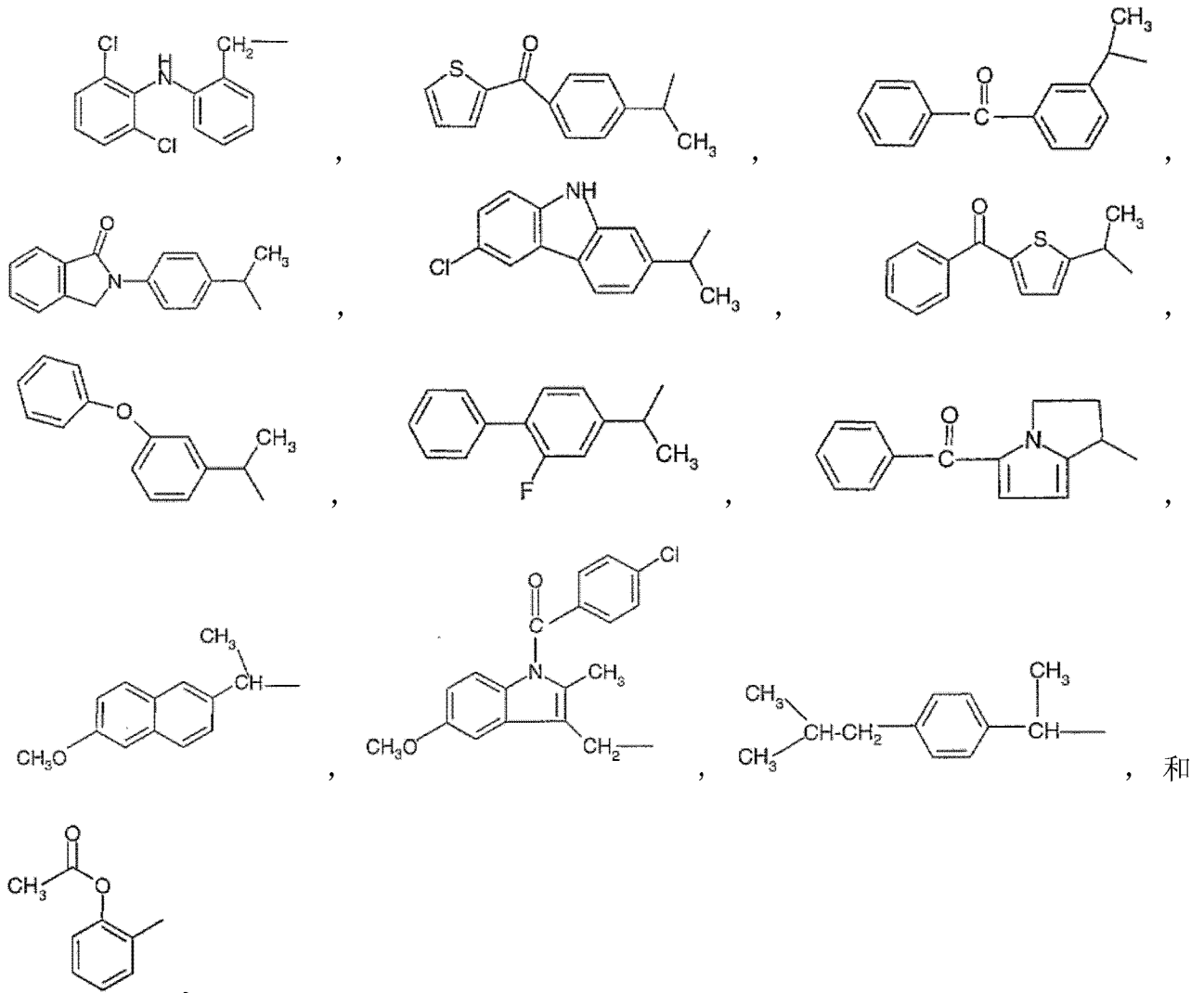
1-6 的整数, R² 如上所述;



在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (21) 所示的结构:



X 为连接子, M 为选自下组的结构:



在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包括选自下组的化合物:

中的分子。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂靶向蛋白质和/或核酸分子。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂靶向肿瘤相关抗原。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂靶向选自下组的一个或多个靶标：VEGF，EGFR，EGFR1，EGFR2，EGFR3，EGFR4，HER2，HER3，HER4，VEGFR，VEGFR1，VEGFR2，VEGFR3，VEGFR4，PDGFR，PDGFR α ，PDGFR β ，KIT，c-Kit，Ret，Raf，Raf-1，Abl，FGFR，FGFR1，MET，c-MET，Tie2，Src，c-Src，AXL，Ret，BCR-ABL，CSF-1R，FGFR，FGFR1，FGFR2，FGFR3，FGFR4，mTOR，TORC，BRaf，MEK，MEK1，MEK2，ALK，ABL，CDK，JAK，PI3K，NTRK，MSI，HDAC，FAK，PYK2，以及它们的突变体。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂抑制选自下组的一个或多个靶标的活性：VEGF，EGFR，EGFR1，EGFR2，EGFR3，EGFR4，HER2，HER3，HER4，VEGFR，VEGFR1，VEGFR2，VEGFR3，VEGFR4，PDGFR，PDGFR α ，PDGFR β ，KIT，c-Kit，Ret，Raf，Raf-1，Abl，FGFR，FGFR1，MET，c-MET，Tie2，Src，c-Src，AXL，Ret，BCR-ABL，CSF-1R，FGFR，FGFR1，FGFR2，FGFR3，FGFR4，mTOR，TORC，BRaf，MEK，MEK1，MEK2，ALK，ABL，CDK，JAK，PI3K，NTRK，MSI，HDAC，FAK，PYK2，以及它们的突变体。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂降低选自下组的一个或多个靶标的表达：VEGF，EGFR，EGFR1，EGFR2，EGFR3，EGFR4，HER2，HER3，HER4，VEGFR，VEGFR1，VEGFR2，VEGFR3，VEGFR4，PDGFR，PDGFR α ，PDGFR β ，KIT，c-Kit，Ret，Raf，Raf-1，Abl，FGFR，FGFR1，MET，c-MET，Tie2，Src，c-Src，AXL，Ret，BCR-ABL，CSF-1R，FGFR，FGFR1，FGFR2，FGFR3，FGFR4，mTOR，TORC，BRaf，MEK，MEK1，MEK2，ALK，ABL，CDK，JAK，PI3K，NTRK，MSI，HDAC，FAK，PYK2，以及它们的突变体。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂包括激素，信号转导抑制剂，基因表达调节剂，细胞凋亡诱导剂，血管生成抑制剂和/或毒素递送分子。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂为酪氨酸酶抑制剂。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂为 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂。

在某些实施方式中，所述 VEGFR 抑制剂可抑制 VEGFR1、VEGFR2 和/或 VEGFR3。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂为 EGFR 抑制剂。在某些实施方式中，所述靶向治疗剂为 BRAF 抑制剂。在某些实施方式中，所述靶向治疗剂为 PDGFR 抑制剂。在某些实施方式中，所述靶向治疗剂为 FGFR 抑制剂。在某些实施方式中，所述靶向治疗剂为 mTOR 抑制剂。在某些实施方式中，所述靶向治疗剂为 HER2 抑制剂。在某些实施方式中，所述靶向

治疗剂选自下组中的一种或多种：阿法替尼，达克替尼，奥希替尼，EAI045，吉非替尼，阿莫替尼，吡罗替尼，布加替尼，来那替尼，奥木替尼，博舒替尼，埃克替尼，凡德他尼，拉帕替尼，阿氟替尼，BPI-7711，莫波替尼，多维替尼，佐立替尼，瓦利替尼，奥布替尼，拉布替尼，布鲁替尼依鲁替尼，达沙替尼，pirtobrutinib，tolebrutinib，rilzabrutinib，fenebrutinib，evobrutinib，司美替尼（selumetinib），tivozanib，dovitinib，索凡替尼，binimetinib，cobimetinib，trametinib，瑞戈非尼（regorafenib），GSK-1120212，alpelisib，duvelisib，copanlisib，idelalisib，去甲替林，inavolisib，dactolisib，apitolisib，parsaclisib，buparlisib，rigosertib，enzastaurin，paxalisib，leniolisib，ipatasertib，zotarolimus，sirolimus，依维莫司，temsirolimus，索拉非尼（sorafenib），阿帕替尼（apatinib），乐伐替尼（lenvatinib），舒尼替尼（sunitinib），卡博替尼（cabozantinib），阿昔替尼（axitinib），尼达尼布（nintedanib），brivanib，vatalanib，呋喹替尼（fruquintinib），达拉非尼（dabrafenib），威罗非尼（vemurafenib），恩科拉非尼（encorafenib），pazopanib，crizotinib，panobinostat，erlotinib，rituximab，panitumumab，cetuximab，erfonrilmab，efactinib，cadonilimab，ramucirumab，bevacizumab，安罗替尼（anlotinib），ponatinib，法米替尼（famitinib），厄达替尼（erdafitinib），AZD4547，英菲格拉替尼（infigratinib，在本申请中也称为英飞替尼），BCD-217，amivantamab，MCLA-129，EMB-01，LY3164530，JNJ-61186372，抗EGFR及cMet双特异性抗体，GB263，它们的可药用盐以及它们的任意组合。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂与一种或多种其它疗法联合施用。

在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂为化疗剂。

在某些实施方式中，所述化疗剂包括嘧啶核苷类似物和/或其前药。

在某些实施方式中，所述化疗剂包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨（Capecitabine）、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷、替加氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin（NUC-1031）、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、长春新碱和5-FU药物前体。

在某些实施方式中，所述5-FU药物前体包括喃氟啶、5'-脱氧氟尿苷、氟尿苷、2'-脱氧氟尿苷、氟尿苷的药物前体衍生物、2'-脱氧氟尿苷的药物前体衍生物、三氟-甲基-2'-脱氧氟尿苷、6-氮杂尿苷和/或3-脱氮杂尿苷。

在某些实施方式中，所述化疗剂与一种或多种其它疗法联合施用。

在某些实施方式中，所述一种或多种其它疗法包括一种或多种其它抗肿瘤疗法。

在某些实施方式中，所述疾病或病症是由施用所述抗肿瘤剂引起的。

在某些实施方式中，所述疾病或病症在施用所述抗肿瘤剂之后出现或加重。

在某些实施方式中，在施用所述抗肿瘤剂之前，所述受试者未患有所述疾病或病症。

在某些实施方式中，所述疾病或病症包括上皮组织疾病或病症。

在某些实施方式中，所述上皮组织疾病或病症包括与内皮细胞病变相关的疾病或病症，和/或与上皮细胞病变相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，所述内皮细胞包括血管内皮细胞。

在某些实施方式中，所述上皮细胞包括皮肤上皮细胞，口腔上皮细胞，鼻腔上皮细胞，胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。

在某些实施方式中，所述疾病或病症包括皮肤疾病或病症，五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症。

在某些实施方式中，所述皮肤疾病或病症包括脱发症，体臭，大疱性皮炎，皮肤干燥，湿疹，多形性红斑，红皮病，脂肪萎缩症，发色改变，毛发质地异常，多毛症（hirsutism），多汗症（hyperhidrosis），角化过度症，肥大症（hypertrichosis），少汗症（hypohidrosis），脂肥大，指甲改变，指甲变色，指甲丢失，指甲隆起，皮肤疼痛，手足综合征，光敏感性，瘙痒症，紫癜，痤疮样皮疹，斑丘疹，头皮疼痛，皮肤萎缩，皮肤色素沉着过多（skin hyperpigmentation），皮肤色素减退（skin hypopigmentation），皮肤硬结，皮肤溃疡，Stevens-Johnson 综合征，皮下气肿，毛细血管扩张，中毒性表皮坏死，皮疹和/或荨麻疹。

在某些实施方式中，所述皮肤疾病或病症为手足综合征。

在某些实施方式中，所述皮肤疾病或病症的严重程度为依据 NCI-CTCAE 中的第 1 级或其以上，第 2 级或其以上，第 3 级或其以上，第 4 级或其以上，或者第 5 级。

在某些实施方式中，所述受试者包括癌症患者。

在某些实施方式中，所述疾病或病症的患处与癌症的患处不同。

在某些实施方式中，所述药物基本上不影响所述抗肿瘤剂的治疗效果。

在某些实施方式中，所述药物被制备为适用于局部给药。

在某些实施方式中，所述药物被制备为适用于透皮给药。

在某些实施方式中，所述药物被制备为乳膏，洗液，凝胶，软膏，油膏，喷剂，脂质体制剂，擦剂和/或气雾剂。

在某些实施方式中，所述药物的给药部位和所述抗肿瘤剂的给药部位不同。

在某些实施方式中，所述药物的给药部位不为癌症的发生部位或癌症的潜在转移部位。

在某些实施方式中，所述药物的给药方式和所述抗肿瘤剂的给药方式不同。

在某些实施方式中，所述药物中，所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 0.005% w/w 至约

40% w/w。

在某些实施方式中，所述药物中，所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 0.5% w/w 至约 10% w/w。

另一方面，本申请提供了一种预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的 NO-NSAID 化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面，本申请提供了 NO-NSAID 化合物或其药学上可接受的盐，其用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种药物组合，其包含：1) 抗肿瘤剂；以及 2) NO-NSAID 化合物。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，所述抗肿瘤剂与所述 NO-NSAID 化合物彼此不混合。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，所述抗肿瘤剂与所述 NO-NSAID 化合物各自独立地存在于单独的容器中。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，所述 NO-NSAID 化合物被制备为适用于透皮给药。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，所述 NO-NSAID 化合物被制备为软膏剂。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 0.005% w/w 至约 40% w/w。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 0.5% w/w 至约 10% w/w。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，2) 中的所述 NO-NSAID 化合物能够预防，缓解和/或治疗与 1) 中的所述抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，2) 中的所述 NO-NSAID 化合物基本上不影响 1) 中的所述抗肿瘤剂的治疗效果。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，在施用 1) 的所述抗肿瘤剂之前、同时或者之后施用 2) 的所述 NO-NSAID 化合物。

另一方面，本申请提供了 NO 释放剂和 NSAID 在制备药物中的用途，所述药物用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病

或病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的 NO 释放剂和 NSAID。

另一方面，本申请提供了一种药物组合，其包含：1) 抗肿瘤剂；2) NO 释放剂；以及 3) NSAID。

本领域技术人员能够从下文的详细描述中容易地洞察到本申请的其它方面和优势。下文的详细描述中仅显示和描述了本申请的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的，本申请的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行改动而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地，本申请的附图和说明书中的描述仅仅是示例性的，而非为限制性的。

附图说明

本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述过的示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明如下：

图 1 显示的是大鼠手足综合征的模型。

图 2 显示的是经本申请的药物或药物组合治疗后的的大鼠爪子情况。

图 3 显示的是各组大鼠爪子的病理学检测结果。

图 4 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 5 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 6 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 7 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 8 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 9 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 10 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 11 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 12 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 13 显示的是各组药物施用后的疼痛测定效果，Blank 即空白对照。

图 14 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 15 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 16 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 17 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 18 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 19 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 20 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 21 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 22 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 23 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 24 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

图 25 显示的是各组药物的细胞毒性缓解效果。

具体实施方式

以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

术语定义

在本申请中，术语“NSAID”通常指“非甾体抗炎药”。术语“非甾体”用于将这些药物与甾体类药物区分开，所述甾体类药物的众多作用中包括阻抑花生四烯酸(eicosanoid-depressing)、抗炎作用等。作为止痛药，NSAID 是独特的，因为它们是非麻醉性的。NSAID 包括阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)和萘普生(naproxen)等。大多数 NSAID 用作酶即环氧合酶的非选择性抑制剂，抑制环氧合酶-1(COX-1)和环氧合酶-2(COX-2)同工酶。环氧合酶催化由花生四烯酸(本身是通过磷脂酶 A2 从细胞磷脂双层衍生的)形成前列腺素和血栓烷。

在本申请中，术语“NO-NSAID 化合物”通常是指一种 NSAID 衍生物，其能够释放一氧化氮(NO)。例如，所述 NO-NSAID 化合物可以包括所述 NSAID 的硝基氧基衍生物。

在本申请中，术语“间隔基”通常是指将一个化合物或其部分与另一个化合物或其部分间隔开的基团。例如，所述间隔基可以为将一个化合物或其部分与另一个化合物或其部分连接起来的化学键、基团或连接子。

在本申请中，术语“环氧合酶(COX)抑制部分”通常是指能够在体内和/或体外降低环氧合酶的活性和/或功能的分子或其部分。

在本申请中，术语“环氧合酶(COX)”又被称为前列腺素内过氧化物合酶(PTGS)，通常是指一种酶(例如同工酶家族，EC 1.14.99.1)，其能够从花生四烯酸中形成前列腺素，包括血栓素和前列腺素，如前列环素酸。其为动物型血红素过氧化物酶家族的成员，也称为前列腺素 G/H 合酶。所述 COX 催化的特定反应是从花生四烯酸通过短寿命的前列腺素 G2 中间体转化为前列腺素 H2。所述 COX 可包括 COX-1 和 COX-2。其中，对 COX-2 同工酶具有特异

性的那些被称为 COX-2 选择性抑制剂。COX-1 和 COX-2 具有相似的分子量, 分别约为 70kDa 和 72kDa, 二者具有 65% 的氨基酸序列同源性和几乎相同的催化位点。这两种蛋白质都具有三个结构域: 一个 N 端 EGF 样结构域、一个小的 4 螺旋膜锚和一个核心血红素过氧化物酶催化结构域。两者都形成二聚体。其中, COX-1 中 523 位的异亮氨酸被 COX-2 中的缬氨酸取代。COX-2 中较小的 Val523 残基允许进入酶中的疏水侧袋 (Ile523 空间阻碍)。与该替代位点结合的分子, 能够被认为是 COX-2 的选择性抑制剂。

在本申请中, 术语“VEGFR”通常是指血管内皮生长因子受体 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), 属于酪氨酸激酶受体 Receptor tyrosine kinases (RTKs) 家族。据报道其包括三种主要的亚型, 分别为 VEGFR1, VEGFR2 和 VEGFR3。其中 VEGFR1 和 VEGFR2 主要分布在肿瘤血管内皮表面, 调解肿瘤血管的生成, VEGFR3 主要分布于淋巴内皮表面, 调解肿瘤淋巴管的生成。据报道 VEGFR2 是血管新生和有丝分裂过程主要的 VEGF 信号转导受体。VEGF 家族包括 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E 和胎盘生长因子 (PGF)。据报道 VEGF-A 与 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合, 可以调节几乎所有的对 VEGF 的细胞应答。VEGFR-2 在内皮细胞上的激活导致细胞的增殖, 迁移, 存活率增加以及血管通透性的提高 (参见 Waldner, Maximilian J. 等人, *The Journal of Experimental Medicine* 207.13, 2010)。VEGFR 的表达或其激酶活性的增加与一系列人类癌症相关。

在本申请中, 术语“VEGF”通常是指血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor), 据报道, 其被认为是病理性血管生成信号通路所需的关键内皮细胞特异性生长因子, VEGF 受体酪氨酸激酶信号通路的抑制阻断了肿瘤生长中新血管的形成, 导致血管生成肿瘤的停滞或消退 (参见 Gerald McMahon, *The Oncologist* 2000, 5:3-10)。

在本申请中, 术语“VEGFR 抑制剂”通常是指本领域中已知的或将来发现的任何能够引起 VEGFR 的表达、数量或活性降低的物质或试剂, 包括任何当其被施用至受试者时, 导致了受试者中与 VEGFR 活性相关的生物活性的抑制 (包括任何 VEGFR 与其天然配体结合产生的下游生物效应的抑制) 的任何物质。在某些实施方式中, VEGFR 抑制剂可以包括在治疗癌症过程中任何能够阻断 VEGFR 活性或其任何下游生物效应的试剂。例如, 所述 VEGFR 抑制剂可用于治疗肿瘤。例如, 所述 VEGFR 抑制剂可以直接抑制 VEGFR 的一种或多种功能。例如, 所述 VEGFR 抑制剂可以与编码 VEGFR 的核酸序列结合。例如, 所述 VEGFR 抑制剂可以降低 VEGFR 蛋白的转录水平。

在本申请中, 术语“VEGF 抑制剂”通常是指本领域中已知的或将来发现的任何能够引起 VEGF 的表达、数量或活性降低的物质或试剂, 包括任何当其被施用至受试者时, 导致了受

试者中与 VEGF 活性相关的生物活性的抑制的任何物质。在某些实施方式中，VEGF 抑制剂可以包括任何能够阻断 VEGF 活性或其任何下游生物效应的试剂。在某些实施方式中，VEGF 抑制剂可以包括在治疗癌症过程中任何能够阻断 VEGF 活性或其任何下游生物效应的试剂。例如，所述 VEGF 抑制剂可用于治疗肿瘤。例如，所述 VEGF 抑制剂可以直接抑制 VEGF 的一种或多种功能。例如，所述 VEGF 抑制剂可以与编码 VEGF 的核酸序列结合。例如，所述 VEGF 抑制剂可以降低 VEGF 蛋白的转录水平。

在本申请中，无论在体内还是体外，检测和/或评价所述 VEGF 和/或 VEGFR 被抑制的水平的方法在本领域是常见的，并且所述方法也可用于鉴定、标准、筛选和/或评价本申请所述的 VEGF 抑制剂和/或 VEGFR 抑制剂。

在本申请中，术语“肿瘤”通常是指机体在各种致癌因子作用下，局部组织细胞增生所形成的新生物，由于这种新生物多呈占位性块状凸起，也称赘生物。根据新生物的细胞特性及对机体的危害程度，又将肿瘤分为良性肿瘤和恶性肿瘤两类，癌症是恶性肿瘤的总称。所述的肿瘤可以选自下组：上皮的恶性肿瘤（上皮来源的癌）、肺癌（例如，非小细胞肺癌）、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、结肠癌、肠道癌、前列腺癌、胰腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、食管癌、头颈部癌、胃癌和喉癌。例如，所述肿瘤可以为肝癌、肾癌、结直肠癌、胃癌、食道癌或甲状腺癌。

例如，所述 VEGFR 抑制剂可包括小分子 VEGFR 抑制剂、特异性结合 VEGFR 的蛋白大分子、抑制 VEGFR 蛋白表达的 RNAi 和/或抑制 VEGFR 蛋白表达的反义寡核苷酸。

在本申请中，术语“小分子 VEGFR 抑制剂”可以包括与 VEGFR 可逆或不可逆结合的小分子 VEGFR 抑制剂或者是特异性结合突变的 VEGFR 的小分子 VEGFR 抑制剂。例如，所述小分子 VEGFR 抑制剂可以包括瑞格非尼、普纳替尼、卡博替尼、乐伐替尼、索拉非尼、阿帕替尼、阿西替尼、尼达尼布、凡德他尼、舒尼替尼、米喹妥林、替沃扎尼、呋喹替尼、西地尼布、布立尼布、多纳非尼、索凡替尼、安罗替尼、法米替尼、Tesevatinib、Vorolanib、莫特塞尼、Linifanib、Semaxanib、多韦替尼、orantinib、瓦它尼丁、替拉替尼、Glesatinib、德立替尼、Ilorasertib、Rebastinib、Golvatinib、Foretinib、ningetinib、Tafetinib、Altiratinib、TAS-115、Chiauranib、Henatinib、4SC-203、AAL-993、ACTB-1003、AEE-788、AMG-628、沙蟾蜍精、BAW2881、BIBF-1202、BMS-690514、BMS-794833、CEP-11981、CEP-5214、CP-547632、CYC116、DW532、ENMD-2076、FIIN-1、GFB-204、BFH-772、BMS599626、BMS690514、PP 121、MGCD 265 类似物、AC480、Ki 8751、KRN 633、WHI-P 154、TAK593、JI 101、AZD-2932、SCR-1481B1、异甘草素、JNJ-26483327、KI-20227、LY2457546、ODM-203、OSI-930、

PF-00337210、CGP41231、R1530、RAF265、SAR131675、Semaxinib、SIM010603、SKLB1002、SKLB610、SU 5205、SU11652、SU14813、SU-1498、SU-4312、SU5402、T-1840383、丹参酮 IIA、TAS-115、TG 100572、TG 100801、TG100572 HCl、Toceranib、酪氨酸磷酸化抑制剂 A9、Tesevatinib、XL-844、XL999、ZD4190 HCl、ZM-306416、ZM323881 HCl、ABT-510、NVP-ACC789、ADT-OH、BMS-645737、EG 00229、XL-820、SGI-7079、内皮抑素（Endostatin）和/或紫杉叶素。

在本申请中，术语“特异性结合”通常是指在复杂混合物中，所述 VEGFR 抑制剂可以特异性地识别并结合 VEGFR，而基本上不识别或结合该复杂混合物中的其他组分。例如，所述抑制剂与 VEGFR 的亲和力可以为与其他非特异性结合组分的亲和力的至少 2 倍（例如，至少 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍或更多）。在某些实施方式中，所述 VEGFR 抑制剂与 VEGFR 结合的平衡解离常数的数值小于或等于 10^{-6} （例如，可以小于或等于 10^{-7} M、小于或等于 10^{-8} M、小于或等于 10^{-9} M、小于或等于 10^{-10} M 或更小）。

在本申请中，所述特异性结合 VEGFR 的蛋白大分子可以是针对 VEGFR 的抗体、抗体变体、融合蛋白、衍生物或其片段。例如，其可以是特异性结合 VEGFR 的抗体或其抗原结合片段。

在本申请中，所述抗体通常是指一种能够特异性识别和/或中和特定抗原的多肽分子。例如，抗体可包含通过二硫键相互连接的至少两条重（H）链和两条轻（L）链组成的免疫球蛋白，并且包括任何包含其抗原结合部分的分子。术语“抗体”可包括单克隆抗体、抗体片段或抗体衍生物，包括但不限于人抗体（全人源抗体）、人源化抗体、嵌合抗体、单链抗体（例如，scFv），以及与抗原结合的抗体片段（例如，Fab、Fab'和（Fab）₂ 片段）。其中，所述嵌合抗体可以为重链或轻链氨基酸序列的一部分与来自于一个物种的抗体中相应氨基酸序列同源，或者属于特定的类别，而该链的其余区段则与另一物种中的相应序列同源的抗体。其中，所述人源化抗体可以指一种嵌合抗体，其含有较少的来自非人免疫球蛋白的序列，从而降低异种抗体引入到人类中时的免疫原性，同时保持抗体的完全抗原结合亲和力和特异性。其中，所述全人源抗体可以指包含对应于由人或人免疫细胞产生的、或从例如利用人源抗体库的转基因非人动物等非人来源衍生的抗体的氨基酸序列，或者其他编码人源抗体的序列的抗体。

在本申请中，所述抗原结合片段抗体可以为发挥特异性结合抗原功能的一个或多个片段。抗体的抗原结合功能可通过抗体的全长片段来实现。抗体的抗原结合功能也可通过以下来实现：包括 Fv、ScFv、dsFv、Fab、Fab'或 F(ab')₂ 的片段的重链，或者，包括 Fv、ScFv、dsFv、

Fab、Fab'或F(ab')₂的片段的轻链。(1) Fab片段,即由VL、VH、CL和CH结构域组成的一价片段;(2) F(ab')₂片段,包含通过铰链区处的二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;(3)由VH和CH结构域组成的Fd片段;(4)由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;(5)由VH结构域组成的dAb片段(Ward等,(1989) Nature 341: 544-546);(6)分离的互补决定区(CDR);(7)可任选地通过接头连接的两个或以上分离的CDR的组合;(8)骆驼化单域抗体(Camelized single domain antibody),包含两个重链可变区而不含有轻链的抗体和(9)纳米抗体,包含重链可变区、CH2和CH3。此外,还可包括由VL和VH配对形成的一价单链分子Fv(scFv)(参见Bird等(1988) Science 242: 423-426;以及Huston等(1988) Proc.Natl.Acad.Sci. 85: 5879-5883)。所述“抗原结合部分”还可包括免疫球蛋白融合蛋白,所述融合蛋白包含选自以下的结合结构域:(1)与免疫球蛋白铰链区多肽融合的结合结构域多肽;(2)与铰链区融合的免疫球蛋白重链CH2恒定区;和(3)与CH2恒定区融合的免疫球蛋白重链CH3恒定区。

例如,所述特异性结合VEGFR的蛋白大分子可以为雷莫芦单抗,其抗原结合片段或其功能性变体。

在本申请中,术语“VEGF捕获剂”通常是指能够通过结合VEGF而将其捕获的试剂。例如,所述VEGF捕获剂可以选自下组:贝伐珠单抗和阿柏西普。

在本申请中,术语“降低VEGF表达量的试剂”通常是指能够直接或间接降低受试者中VEGF表达量的物质。例如,所述降低VEGF表达量的试剂可以选自下组:坦西莫斯(Temsirolimus)和沙利度胺(Thalidomide)。

在本申请中,术语“RNAi”通常是指RNA干扰(RNA interference),其通常是外源或内源的双链RNA分子或小分子RNA,一般通过靶向mRNA并将其特异性降解而抑制目标基因的表达或翻译。通常,RNAi包括两种小分子RNA:微型RNA(miRNA)和小干扰RNA(siRNA),这些小RNA能够结合其他mRNA分子,进而提高或降低其活性,例如阻止mRNA被翻译成蛋白质。在真核动物中,RNAi途径通过RNaseIII酶(例如,Dicer、DCL或Drosha)将长的双链RNA(dsRNA)切割成为长度为约20-23个核苷酸的siRNA双链片段。每个siRNA被拆分成两个单链RNA(ssRNA),即过客(passenger)链和引导(guide)链。过客(passenger)链被降解,而引导链整合进RNA诱导的沉默复合物(RISC)。当引导链与mRNA分子互补时,RISC切割该mRNA分子,从而导致该mRNA分子的降解。

在本申请中,抑制VEGFR蛋白表达的RNAi可以通过靶向编码VEGFR的mRNA,从而将该mRNA特异性降解来抑制VEGFR的表达或翻译。在本申请中,抑制VEGF蛋白表达的

RNAi 可以通过靶向编码 VEGF 的 mRNA，从而将该 mRNA 特异性降解来抑制 VEGF 的表达或翻译。

在本申请中，术语“寡核苷酸”通常是指核糖核酸（RNA）或脱氧核糖核酸（DNA）或其任何模拟物或结构修饰的核酸的低聚物或聚合物。所述寡核苷酸可包括由天然存在的核碱基、糖和共价核苷（主链）间键组成的寡核苷酸，以及具有类似功能的非天然存在的寡核苷酸。经过修饰或取代的寡核苷酸通常优于天然形式，因为其具有例如增强的细胞摄取、对靶核酸的增强的亲和性以及核酸酶存在下的增加的稳定性。

在本申请中，术语“反义寡核苷酸”通常是指具有允许与靶核酸的对应区域或片段至少部分地杂交的核碱基序列的单链寡核苷酸。在本申请中，所述反义寡核苷酸可包含约 8 至约 50 个核碱基。

在本申请中，所述 VEGFR 抑制剂可抑制 VEGFR1、VEGFR2 和/或 VEGFR3。例如，所述 VEGFR 抑制剂可抑制 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3 中的一种、两种或三种。

在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂可包括雷莫芦单抗、贝伐珠单抗、瑞格非尼、普纳替尼、卡博替尼、乐伐替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿帕替尼、阿西替尼、尼达尼布、凡德他尼、舒尼替尼、米哌妥林、替沃扎尼、呋喹替尼、西地尼布、布立尼布、多纳非尼、索凡替尼、安罗替尼、法米替尼、Tesevatinib、Vorolanib、莫特塞尼、Linifanib、Semaxinib、多韦替尼、orantinib、瓦它尼丁、替拉替尼、Glesatinib、德立替尼、Ilorasertib、Rebastinib、Golvatinib、Foretinib、ningetinib、Tafetinib、Altiratinib、TAS-115、Chiauranib、Henatinib、4SC-203、AAL-993、ACTB-1003、AEE-788、AMG-628、沙蟾蜍精、BAW2881、BIBF-1202、BMS-690514、BMS-794833、CEP-11981、CEP-5214、CP-547632、CYC116、DW532、ENMD-2076、FIIN-1、GFB-204、BFH-772、BMS599626、BMS690514、PP 121、MGCD 265 类似物、AC480、Ki 8751、KRN 633、WHI-P 154、TAK593、JI 101、AZD-2932、SCR-1481B1、异甘草素、JNJ-26483327、KI-20227、LY2457546、ODM-203、OSI-930、PF-00337210、CGP41231、R1530、RAF265、SAR131675、Semaxinib、SIM010603、SKLB1002、SKLB610、SU 5205、SU11652、SU14813、SU-1498、SU-4312、SU5402、T-1840383、丹参酮 IIA、TAS-115、TG 100572、TG 100801、TG100572 HCl、Toceranib、酪氨酸磷酸化抑制剂 A9、Tesevatinib、XL-844、XL999、ZD4190 HCl、ZM-306416、ZM323881 HCl、ABT-510、NVP-ACC789、ADT-OH、BMS-645737、EG 00229、XL-820、SGI-7079、内皮抑素（Endostatin）、紫杉叶素、阿柏西普、和/或，上述物质的可药用盐。

在本申请中，所述“可药用盐”可以指所述化合物在药学上可接受的盐。在某些实施方式

中，所述可药用盐可以选自下组：索拉非尼甲苯磺酸盐、舒尼替尼苹果酸盐、帕唑帕尼盐酸盐和 Dovitinib (TKI258) 乳酸盐。

在本申请中，所述 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂可以与一种或多种其他疗法联合施用。在某些实施方式中，所述一种或多种其他疗法可以包括一种或多种其他抗肿瘤疗法。例如，所述其他抗肿瘤疗法可以包括细胞毒抗癌剂、免疫治疗抗癌剂和/或激素治疗抗癌剂。所述其他抗肿瘤疗法也可以包括放射治疗或手术治疗。

在本申请中，在将 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂与其他抗肿瘤疗法组合使用的情况下，它们可以同时施用于受试者，或者以一定间隔分开施用。例如，所述其他抗肿瘤疗法可以是单一药剂的一部分，其与所述的 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂混合成为单一组合物。又例如，所述其他抗肿瘤疗法可以是单独的药剂，其与所述的 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂分别施用。在本申请中，如果所述其他抗肿瘤疗法与所述 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂作为单一组合物，所述 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂可以以相对于总剂量约 1-99% (例如约 5-95%、约 1%、约 5%、约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%或约 99%) 的剂量水平存在和/或被施用。

在本申请中，术语“皮肤疾病或病症”通常是指皮肤（包括毛发和甲）的形态、结构和/或功能发生的病理性变化。例如，所述所述皮肤疾病或病症可包括但不限于皮疹、手足综合征、瘙痒、红斑、皮肤干燥、脱发、甲沟炎、色素沉积紊乱等。

在本申请中，术语“皮疹”通常是指会影响皮肤颜色、外观或纹理的皮肤变化。皮疹可以仅局限在在身体的一部分，或影响整个皮肤。皮疹还包括荨麻疹。

在本申请中，术语“手足综合征”又称为 Hand Foot Syndrome (HFS)，或 Palmar Plantar Erythrodysesthesia (PPE) 或 Hand-foot skin reaction (HFSR, 手足皮肤反应)，其是由哈佛医学院新英格兰戴肯尼斯医院的 Jacob Lokich 和 Cery Moor 于 1984 年首次描述的。典型的临床表现呈进展性，临床主要表现为指（趾）热、痛、红斑性肿胀，严重者发展至脱屑、溃疡和剧烈疼痛等。HFS 的病理表现主要包括，例如基底角质细胞空泡变性、皮肤血管周围淋巴细胞浸润、角质细胞凋亡和皮肤水肿等。例如，HFS 可包括手掌、足底感觉迟钝或化疗引起的肢端红斑等。肿瘤患者在接受化疗或者分子靶向治疗（如 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂）的过程中可能出现相应症状。

手足综合征 (HFS) 目前有多种分级方法，其中以美国国立癌症研究所 (NCI) 分级标准较为常用，该分级将手足综合征分为 3 级：1 级为轻微的皮肤改变或皮炎伴感觉异常（如指纹消失、色素沉着、红斑、脱皮、感觉异常、感觉迟钝、皮肤麻木等），但不影响日常活动；

2级为皮肤改变同1级，并伴疼痛，轻度影响日常活动，皮肤表面完整；3级为溃疡性皮炎或皮肤改变伴剧烈疼痛，严重影响日常生活，具有明显的组织破坏，（如脱屑、水疱、出血、水肿等）。

此外，世界卫生组织（WHO）对HFS的分级则为4级：1级为手和脚感觉迟钝、感觉异常或刺痛感；2级为在持物和走路时的不舒适、无痛肿胀或红斑；3级为疼痛的红斑和水肿的手掌和脚底，甲周的红斑和肿胀；4级为脱皮、溃烂、起疱及剧烈的疼痛。

在本申请中，术语“红斑”通常是指真皮乳头层毛细血管网局限性或全身性扩张而产生局部的或全身性的红色斑疹。

在本申请中，术语“甲沟炎”通常是指指（趾）甲周围软组织的感染性病变，通常是细菌通过甲旁皮肤的微小破损侵袭至皮下并发生繁殖引起的，临床表现为患处红肿疼痛，伴炎性渗出及肉芽组织增生等。

在本申请中，术语“色素沉积紊乱”通常是指皮肤比正常情况下颜色更浅或更深、产生斑点或变色的病症。色素沉积不足（hypopigmentation）是由于身体无法产生足够多的色素，色素沉积过度（hyperpigmentation）是由于身体产生过多的色素。

在本申请中，术语“五官疾病或病症”通常是指耳、眉、眼、鼻、口等器官的形态、结构和/或功能发生的病理性变化。例如，所述五官疾病或病症可包括但不限于口腔溃疡（oral Mucositis）、口干（dry mouth）、鼻衄（epistaxis）、鼻咽炎和/或唇炎。

在本申请中，术语“鼻咽炎”通常是指鼻咽部黏膜、黏膜下和淋巴组织的炎症反应，可分为急性鼻咽炎和慢性鼻咽炎。症状包括但不限于鼻咽干燥不适，有黏稠分泌物不易咳出，常伴有恶心，严重者有声嘶、咽痛、头痛、头晕、乏力、消化不良、低热等局部或全身症状。鼻咽部检查见黏膜慢性充血、增生、肥厚，覆以分泌物或干痂等。

在本申请中，术语“唇炎”通常是指发生于唇部的炎症性疾病或病症。例如，其可包括口周皮肤、朱红边界、和/或唇粘膜的炎症等。根据病程可分为急性唇炎和慢性唇炎，根据临床症状特征可分为糜烂性唇炎、湿疹性唇炎、脱屑性唇炎，根据病因病理可分为慢性非特异性唇炎、腺性唇炎、良性淋巴增生性唇炎、肉芽肿性唇炎、梅-罗综合征、光化性唇炎和变态反应性唇炎等。

在本申请中，术语“胃肠道疾病或病症”通常是指胃或肠道组织（例如，从胃幽门至肛门的消化管组织）的形态、结构和/或功能发生的病理性变化。例如，所述胃肠道疾病或病症可包括但不限于腹泻（diarrhea）、呕吐（vomitting）、恶心（nausea）、厌食（anorexia）、便秘（constipation）和/或腹痛（abdominal pain）等。

在本申请中，术语“上皮组织”包括一层或多层覆盖整个身体的自由和封闭表面的细胞，包括皮肤、粘液、腔、浆液和腺体空间。所有上皮层都包含两个特殊的结构域：面向粘膜（或腔）空间的顶端结构域和面向浆膜（或深层）空间的基底外侧膜。因此，上皮组织的重要功能是为提供适当的屏障功以分离和控制这两个空间之间的许多生理过程。上皮组织包括上皮细胞以及内皮细胞。

在本申请中，术语“上皮组织疾病或病症”通常是指上皮细胞和/或内皮细胞病变引起的疾病或病症。例如，所述上皮组织疾病或病症可以包括皮疹、痤疮、皮肤瘙痒、脱发、毛发改变、红斑、皮肤脱落（skin exfoliation）、疱疹、多毛症、色素沉着（hyper-pigmentation）、指甲疾病（nail disorders）、甲沟炎及甲裂、皮肤干燥、超敏反应、黏膜炎、鼻咽炎、鼻出血、口腔干燥、唇炎、口腔溃疡和/或胃肠道粘膜损伤。又例如，所述上皮组织疾病或病症还可以包括皮肤上皮细胞疾病或病症（例如，皮疹、痤疮、酒糟鼻、异位性皮炎、接触性皮炎、脂溢性皮炎、狼疮、硬皮病、天疱疮、色素沉淀、黑斑病、白癜风、荨麻疹、体癣、皮肤瘙痒、脱发、毛发改变、红斑、甲沟炎及甲裂、皮肤干燥、超敏反应以及牛皮癣）、口腔上皮细胞疾病或病症（例如，天疱疮、唇疱疹、疱疹性口炎、肉芽肿性唇炎、口腔溃疡、类天疱疮、舍格林氏综合征、贝赫切特综合征以及口腔结节病等）、鼻腔上皮细胞疾病或病症（鼻衄、鼻窦炎、鼻疝以及鼻息肉等）、胃上皮细胞疾病或病症（例如，胃炎、肠化生、胃穿孔、胃瘘、胃溃疡以及胃肠道息肉）和/或小肠上皮细胞疾病或病症（例如，肠炎、克罗恩病、肠穿孔、肠瘘、肠溃疡、溃疡性结肠炎以及 NSAIDs 肠病）。

在本申请中，术语“一氧化氮释放部分”通常是指任何能够贡献、产生和/或释放一氧化氮产生的物质。在某些实施方式中，一氧化氮释放部分可以直接贡献、生产和/或释放一氧化氮。例如，一氧化氮释放部分可以通过刺激其他物质来贡献、生产和/或释放一氧化氮。例如，一氧化氮释放部分可以作为化学反应或酶催化反应的反应物，通过该等反应贡献、生产和/或释放一氧化氮。在某些实施方式中，一氧化氮释放部分可以作为化学反应或酶催化反应的催化剂，通过该等反应来刺激其他物质贡献、生产和/或释放一氧化氮。一氧化氮释放部分也可以包括一氧化氮本身。

在本申请中，术语“有机分子”通常是指含碳元素的化合物，且不包含碳的氧化物、碳酸、碳酸盐、氰、氰化物、氧氰、氰酸盐、硫氰、金属碳化物等。

在本申请中，术语“高分子”通常是指分子量为大于 2000 道尔顿、大于 3000 道尔顿、大于 4000 道尔顿、大于 5000 道尔顿、大于 6000 道尔顿、大于 7000 道尔顿、大于 8000 道尔顿、大于 9000 道尔顿、大于 10000 道尔顿、大于 12000 道尔顿、大于 15000 道尔顿或大于

20000 道尔顿的任何化合物。

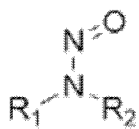
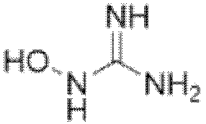
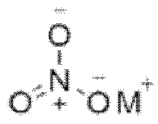
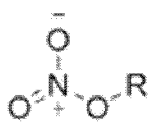

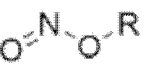
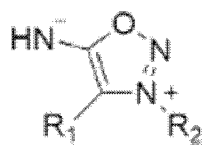
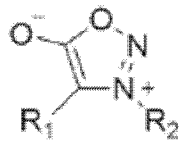
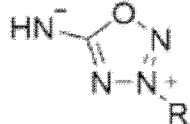
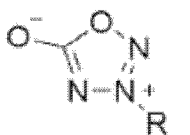

在本申请中，术语“小分子”通常是指分子量小于或等于 2000 道尔顿、小于或等于 1500 道尔顿、小于或等于 1200 道尔顿、小于或等于 1000 道尔顿、小于或等于 900 道尔顿、小于或等于 800 道尔顿、小于或等于 700 道尔顿、小于或等于 600 道尔顿、小于或等于 500 道尔顿、小于或等于 400 道尔顿、小于或等于 300 道尔顿、小于或等于 200 道尔顿或小于或等于 100 道尔顿的分子量的任何化合物。

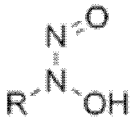
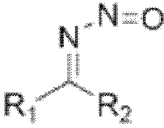
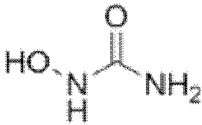
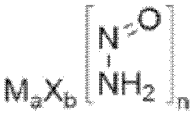
在本申请中，所述一氧化氮释放部分可以具有下述的一个或多个基团：偶氮鎓二醇盐、羟基二氮烯磺酸、S-亚硝基硫醇、呋咱氮氧、肟、N-亚硝胺、N-羟基胍、偶氮鎓二醇盐、硝酸盐、亚硝酸盐、硝酸酯、亚硝酸酯、斯得酮亚胺、斯得酮、恶三唑-5-亚胺、恶三唑-5-酮、羟胺、二氧二氮杂环丁烯、N-羟基亚硝胺、N-亚硝亚胺、羟基脲和金属亚硝氨基络合物。

例如，所述一氧化氮释放部分可以具有选自表 1 的一个或多个基团：

表 1

序号	化合物名称	化合物结构	说明
1	偶氮鎓二醇盐		其中，R、R ₁ 、R ₂ 可以为有机化合物基团； M 可以为金属阳离子； X 可以为无机阴离子； a、b、n 可以为正整数
2	偶氮鎓二醇酯		
3	羟基二氮烯磺酸		
4	S-亚硝基硫醇		
5	呋咱氮氧		
6	肟		

7	N-亚硝胺	
8	N-羟基胍	
9	硝酸盐	
10	硝酸酯	
11	亚硝酸盐	
12	亚硝酸酯	
13	斯得酮亚胺	
14	斯得酮	
15	恶三唑-5-亚胺	
16	恶三唑-5-酮	
17	羟胺	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$
18	二氧二氮杂环丁烯	

19	N-羟基亚硝胺		
20	N-亚硝亚胺		
21	N-羟基脲		
22	金属亚硝胺基络合物		

在本申请中，术语“预防”可以与“预防性治疗”互换地使用。在本申请中“预防”通常是指通过预先采取某些措施而防止疾病或其一种或多种症状的发作，复发或扩散。在本申请中，术语“治疗”通常是指消除或改善疾病，或缓解与疾病相关的一种或多种症状。

在本申请中，术语“受试者”通常是指需要接受疾病的诊断、预后、改善、预防和/或治疗的人或非人动物（包括哺乳动物，啮齿类动物和禽类动物等）。例如，所述受试者可以为家畜动物（例如，牛、猪、羊、鸡、兔或马），或啮齿类动物（例如，大鼠和小鼠），或灵长类动物（例如，大猩猩和猴子），或家养动物（例如，狗和猫）。

在本申请中，术语“有效量”通常是指可以缓解或者消除受试者的疾病或症状，或者可以预防性地抑制或防止疾病或症状发生的药物的量。通常，可根据受试者的体重、年龄、性别、饮食、排泄速率、过往病史、现用治疗、给药时间、剂型、给药方法、给药途径、药物组合、所述受试者的健康状况和交叉感染的潜力、过敏、超敏和副作用、和/或上皮（或内皮）组织疾病发展的程度等来确定具体的有效量。本领域技术人员（例如，医生或兽医）可根据这些或其它条件或要求按比例降低或升高剂量。

本申请中，所述“基本上不影响”可以指，效果相当，或者不产生显著的劣势。例如，对任意的受试者，所导致的肿瘤体积减少的程度是相同的，或者，减少的程度不小于约 5%、不小于约 4%、不小于约 3%、不小于约 2%、不小于约 1%、不小于约 0.5%、不小于约 0.1%、不小于约 0.01%、不小于约 0.001%或更小。

在本申请中，术语“易患有”通常是指受试者具备较大概率患有所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。例如，所述较大概率可以指与健康的受试者相比，一个受试者患有所述与施

用 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂相关的疾病或病症的概率提高了大约至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 150%、至少 200%或更多。

在本申请中，术语“皮肤组织特征”通常是指能够反映皮肤疾病或病症的特征。例如，所述特征可以包括能够反映与施用所述抗肿瘤剂相关的皮肤疾病或病症的特征。例如，所述特征可以包括能够反映与施用抗肿瘤剂相关的皮疹、与施用抗肿瘤剂相关的手足综合征、与施用抗肿瘤剂相关的皮肤瘙痒、与施用抗肿瘤剂相关的皮肤红斑和/或紫癜、与施用抗肿瘤剂相关的皮肤干燥和/或皲裂、与施用抗肿瘤剂相关的脱发、与施用抗肿瘤剂相关的甲沟炎，和/或，与施用抗肿瘤剂相关的色素沉积紊乱的特征。例如，所述特征可以包括红斑面积和程度、紫癜面积和程度、丘疹数量与程度、脓疱数量与程度、结节数量与程度、皮肤肿胀范围与程度、皮肤溃疡程度、皮肤干燥程度、皮肤皲裂程度、皮肤角化程度、皮肤苔藓化程度、皮肤脱屑面积与程度、皮肤紧绷状态、皮肤瘙痒程度、真皮与皮下交界处血管炎症程度、皮肤组织的坏死程度、皮肤糜烂溃疡程度、网状青斑面积、皮肤色素沉着程度、水疱与大疱数量、毛发脱失部位/面积/程度、皮肤肉芽增生程度、皮肤脂溢程度，毛囊炎程度、甲周红肿程度、甲周脓肿程度、甲周皮肤色素沉着、甲床萎缩程度、甲板变薄或肥厚、甲板颜色异常、甲横纹、甲纵脊、甲翼状赘肉等。

在本申请中，术语“五官特征”通常是指能够反映五官疾病或病症的特征。例如，所述特征可以包括能够反映与施用所述抗肿瘤剂相关的五官疾病或病症的特征。例如，所述特征可以包括能够反映与施用抗肿瘤剂相关的口腔溃疡、与施用抗肿瘤剂相关的口干、与施用抗肿瘤剂相关的鼻衄、与施用抗肿瘤剂相关的鼻咽炎，和/或，与施用抗肿瘤剂相关的唇炎的特征。例如，所述特征可以包括口腔黏膜充血程度、口腔黏膜水肿程度、口腔黏膜疱疹程度、口腔黏膜溃疡程度、口腔黏膜下层腺周缺损程度、舌腺/舌下腺/腮腺等唾液腺体萎缩程度、口干程度、龋齿程度、舌肿胀程度、舌周齿痕程度、鼻血发生频率、鼻血量、口咽和鼻咽部黏膜水肿程度、口咽和鼻咽部黏膜疱疹程度、口咽和鼻咽部黏膜溃疡程度、口咽和鼻咽部黏膜增生程度、口咽及鼻咽部滤泡增生程度、唇及唇周肿胀程度、唇及唇周疱疹程度、唇及唇周红斑程度、唇及唇周皮肤脱屑程度、唇及唇周皮肤苔藓化程度和唇及唇周皮肤糜烂程度等。

在本申请中，术语“胃肠道特征”通常是指能够反映胃肠道疾病或病症的特征。例如，所述特征可以包括能够反映与施用所述抗肿瘤剂相关的胃肠道疾病或病症的特征。例如，所述特征可以包括能够反映与施用抗肿瘤剂相关的食管黏膜炎、与施用抗肿瘤剂相关的胃黏膜炎、与施用抗肿瘤剂相关的胃溃疡、与施用抗肿瘤剂相关的腹泻、与施用抗肿瘤剂相关的呕吐、

与施用抗肿瘤剂相关的恶心、与施用抗肿瘤剂相关的厌食、与施用抗肿瘤剂相关的便秘，和/或，与施用抗肿瘤剂相关的腹痛的特征。例如，所述特征可以包括食欲减退程度、胃脘暖气程度、吞咽困难程度、胸骨后烧灼感程度、胸骨后疼痛程度、上腹部疼痛的时间（空腹或饱腹时）和程度、腹胀程度、腹泻程度、排便次数、排便时间、便前腹痛、里急后重、粪便异常（如黑血便、鲜血便、粘液便、粘液脓血便、稀水样便、蛋花汤样便等）、呕吐频次、呕吐物情况、呕血情况、恶心、营养不良程度、微量元素缺乏程度等。

在本申请中，术语“基本不含癌细胞的部位”通常是指受试者中癌细胞含量低至基本上被认为不含癌细胞的组织器官或部位。例如，所述基本上不含可以指所述癌细胞的数量占该部位的总细胞数量的 0.01% 以下，例如，0.005% 以下，0.001% 以下，0.0001% 以下，0.00001% 以下或更低。

在本申请中，术语“非癌症部位”通常是指受试者中非癌症病灶且非癌症转移区域的部位。例如，所述癌症病灶可以为癌症的原发部位。例如，所述癌症转移区域可以为与原发部位肿瘤类型相同的肿瘤的所在区域。例如，所述癌症转移区域可以经淋巴道转移、血管转移或种植性转移而形成。

在本申请中，术语“一 (a)”和“一个 (an)”和“所述 (the)”和“至少一种”以及相似指示词的使用应理解为包括单数和复数。除非在本文中另有说明或者与上下文明显矛盾，当使用的术语“至少一种”后接一项或多项列举项（例如，“至少一种 A 和 B”）时，应理解为表示选自所列项的一项（A 或 B）或者所列项中两项或多项的任意组合（A 和 B）。

在本申请中，除非另有注明，术语“包含”、“具有”、“包括”以及“含有”都应理解为开放性术语（即，意思是“包括，但不限于”）。然而，在本申请中，“包含”的表述应被理解为也记载了“由...组成”，“具有”或者“为”等封闭式表述。

本申请中，术语“EGFR”通常是指表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor)，也称为 ErbB1 或 HER1，其是由 c-erbB1 原癌基因编码的 170kDa 的跨膜糖蛋白。EGFR 是受体酪氨酸激酶 (RTK) 的人表皮生长因子受体 (HER) 家族的成员，该家族还包括 HER2 (ErbB2)、HER3 (ErbB3) 和 HER4 (ErbB4)。EGFR 信号通过配体结合引发，随后通过诱导受体与其他 ErbB 家族成员的构象变化、同二聚化或异二聚化、以及受体的反式自磷酸化等（参见，Ferguson 等人，*Annu Rev Biophys*, 37: 353-73, 2008），来启动信号转导级联，从而最终影响多种细胞功能（例如，细胞增殖和存活）。EGFR 的表达或其激酶活性的增加与一系列人类癌症相关（参见，Mendelsohn 等人，*Oncogene* 19: 6550-6565, 2000；GrUnwald 等人，*J Natl Cancer Inst* 95: 851-67, 2003；Mendelsohn 等人，*Semin Oncol* 33: 369-85, 2006）。已知在众多癌症，

如脑胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌等中发现了 EGFR 的表达升高。

本申请中，术语“EGFR 被抑制”包括任何原因导致的（例如，由治疗引起的或者由受试者自身身体状况造成的）EGFR 活性、表达或者数量的降低。在一些实施方式中，EGFR 被抑制通常是指 EGFR 的活性或者数量降低至少 10%。在一些实施方式中，EGFR 被抑制通常是指 EGFR 的活性或者数量降低至少 20%、40%、50%、80%、90%、95%或更多。在一些实施方式中，所述的降低是与同类受试者（例如，同样的正常人或者同类型的患者）中的标准值相比较的。在一些实施方式中，所述的降低是与相同受试者一段时间之前的数值相比较的。

本申请中，术语“EGFR 抑制剂”通常是指本领域中已知的或将来发现的任何 EGFR 抑制剂，包括任何当其被施用至受试者时，导致了受试者中与 EGFR 活性相关的生物活性的抑制（包括任何 EGFR 与其天然配体结合产生的下游生物效应的抑制）的任何物质。在一些实施方式中，EGFR 抑制剂包括在治疗癌症过程中任何能够阻断 EGFR 活性或其任何下游生物效应的试剂。

本申请中，术语“小分子 EGFR 抑制剂”可以包括与 EGFR 可逆结合的小分子 EGFR 抑制剂（例如，吉非替尼、厄洛替尼、Sapitinib 和埃克替尼），与 EGFR 不可逆结合的小分子 EGFR 抑制剂（例如，阿法替尼、Dacomitinib、拉帕替尼（Lapatinib，例如 Tykerb®、GW572016 GlaxoSmithKline）、凡德替尼（Vandetanib，例如 ZACTIMA™ ZD6474）、乐伐替尼、卡奈替尼、伐利替尼和来那替尼）和/或特异性结合突变型 EGFR 的小分子 EGFR 抑制剂（例如，奥希替尼、那扎替尼、诺司替尼、奥木替尼（奥木替尼）、艾维替尼和 EAI045）。

本申请中使用的术语“药学上可接受的”通常是指在合理的医学判断范围内适宜用于与人和动物的组织接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应或者其他问题或并发症，具有合理的收益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。在一些实施方式中，药学上可接受的化合物、材料、组合物和/或剂型指由管理机构批准（如美国食品药品监督管理局、中国食品药品监督管理局或欧洲药品局）或者列于普遍认可的药典中（如美国药典、中国药典或欧洲药典）的用于动物（更特别地用于人）的那些。

发明详述

一方面，本申请提供了一种 NO-NSAID 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的 NO-NSAID 化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面，本申请提供了一种 NO-NSAID 化合物或其药学上可接受的盐，其用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种药物组合，其包含：1) 抗肿瘤剂；以及 2) NO-NSAID 化合物。

另一方面，本申请提供了 NO 释放剂和 NSAID 在制备药物中的用途，所述药物用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的 NO 释放剂和 NSAID。

另一方面，本申请提供了一种药物组合，其包含：1) 抗肿瘤剂；2) NO 释放剂；以及 3) NSAID。

NO-NSAID

在本申请的任一方面，所述 NO-NSAID 化合物可以包括一氧化氮 (NO) 释放部分和非甾体抗炎剂 (NSAID) 部分，且所述 NO 释放部分与所述非甾体抗炎剂部分之间可以共价直接连接或通过间隔基连接。

例如，在所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分之间可以通过可裂解连接子连接。在某些实施方式中，在所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分之间通过包含酯键和/或二硫键的连接子连接。

例如，在所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分之间可以包含间隔基。在某些实施方式中，所述间隔基包含：一个或多个任选取代的-CH₂-，任选取代的苯基和/或它们的组合。例如，所述间隔基可以包含/可以是：一个或多个-CH₂-，一个或多个取代的-CH₂-，一个或多个苯基，一个或多个取代的苯基，或者它们的任意组合。

所述非甾体抗炎剂 (NSAID) 部分可包含环氧合酶 (COX) 抑制部分。所述 (COX) 抑制部分可包括与 COX 可逆结合的小分子 COX 抑制部分和/或与 COX 不可逆结合的小分子 COX 抑制部分。所述小分子 COX 抑制部分可以具有小于或等于 2000 道尔顿、小于或等于 1500 道尔顿、小于或等于 1200 道尔顿、小于或等于 1000 道尔顿、小于或等于 900 道尔顿、小于或等于 800 道尔顿、小于或等于 700 道尔顿、小于或等于 600 道尔顿、小于或等于 500 道尔顿、小于或等于 400 道尔顿、小于或等于 300 道尔顿、小于或等于 200 道尔顿和/或小于或等于 100 道尔顿的分子量。

在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分包括能够减少所述 COX 表达的部分，和/或降低所述 COX 活性的部分。例如，所述 COX 抑制部分可直接作用于所述 COX 蛋白和/或编码所

述 COX 蛋白的核酸。例如，所述 COX 抑制部分能够抑制环氧合酶-1 (COX-1) 和/或环氧合酶-2 (COX-2)。在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分选择性抑制 COX-2。在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分能够非选择性地抑制 COX-1 和 COX-2。

例如，所述 COX 抑制部分可包含选自下组的一种或多种分子，其前药，其活性衍生物和/或其活性代谢产物：对乙酰氨基酚 (acetaminophen)，阿西美辛 (acemetacin)，醋氯，芬酸 (aceclofenac)，氨洛芬 (alminoprofen)，阿芬酸 (arnfenac)，bendazac，苯诺沙洛芬 (benoxaprofen)，溴芬酸 (bromfenac)，丁氯芬酸 (bucloxic acid)，布替布芬 (butibufen)，卡洛芬 (carprofen)，辛美辛 (cinmetacin)，氯吡酸 (clopirac)，双氯芬酸 (diclofenac)，依托度酸 (etodolac)，联苯乙酸 (felbinac)，芬氯苯丙酸 (fenclozic acid)，芬布芬 (fenbufen)，氟丁苯丙胺 (fenoprofen)，fentiazac，氟诺沙洛芬 (flunoxaprofen)，氟比洛芬 (flurbiprofen)，布芬酸 (ibufenac)，布洛芬 (ibuprofen)，吲哚美辛 (indomethacin)，异芬唑酸 (isofezolac)，isoxepac，吲哚洛芬 (indoprofen)，酮洛芬 (ketoprofen)，lonazolac，洛索洛芬 (loxoprofen)，甲嗪酸 (metiazinic acid)，莫非唑酸 (mofezolac)，米洛芬 (miroprofen)，萘普生 (naproxen)，恶丙嗪 (oxaprozin)，pirozolac，普拉洛芬 (pranoprofen)，普罗替尼酸 (protizinic acid)，水杨酰胺 (salicylamide)，sulindac，舒洛芬 (suprofen)，suxibuzone，噻洛芬酸 (tiaprofenic acid)，托美汀 (tolmetin)，xenbucin，西莫洛芬 (ximoprofen)，zaltoprofen，zomepirac，阿司匹林 (aspirin)，acemetcin，bumadizon，卡洛芬酸 (carprofenac)，clidanac，二氟尼柳 (diflunisal)，氟尼酸 (enfenamic acid)，芬多沙 (fendosal)，氟芬那酸 (flufenamic acid)，氟尼辛 (flunixin)，龙胆酸 (gentisic acid)，酮咯酸 (ketorolac)，甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)，甲芬那酸 (mefenamic acid) 和美沙拉嗪 (mesalamine)。

在某些实施方式中，所述 COX 抑制部分包含选自下组的一种或多种分子，其前药，其活性衍生物和/或其活性代谢产物：萘普生 (naproxen)，阿司匹林 (aspirin)，双氯芬酸 (diclofenac)，酮洛芬 (ketoprofen)，氟比洛芬 (flurbiprofen) 和布洛芬 (ibuprofen)。

根据本申请的任一方面，所述 NO 释放部分能够产生 NO^+ 、 NO^- 、 N_2O 、 NO 、 N_2O_3 、 NO_2 、 NO_3 和 NO_2^- 之中的至少一种。例如，所述 NO 释放部分可直接或者间接产生 NO。例如，所述 NO 释放部分可包括有机分子、无机分子和/或高分子或纳米材料。

在某些实施方式中，所述 NO 释放部分可包括选自下组的成分：硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、丁二醇单硝酸酯、季戊四醇四硝酸酯、硝酸异山梨酯、三硝乙醇胺、尼可地尔、硝二羟甲丁醇、5-氨基-3-(4-吗啉基)-1,2,3-恶二唑、亚硝酸异戊酯、3,3-二(氨乙基)-1-羟基-2-羰基-1-三氮烯 (NOC-18)、磺基亲核复合体二钠盐 (Sulfo NONOate disodium salt)、S-亚硝基谷

胱甘肽 (S-Nitrosoglutathione)、S-亚硝基-N-乙酰青霉胺 (S-Nitroso-N-acetylpenicillamine)、4-苯基-3-呋腈 (4-Phenyl-3-furoxan carbonitrile)、(±)-(E)-4-乙基-2-(E)-肟基-5-硝基-3-己酰胺 ((±)-(E)-4-Ethyl-2-[(E)-hydroxyimino]-5-nitro-3-hexenamide)、链脲菌素 (Streptozocin)、NG-羟基-L-精氨酸合乙酸 (NG-Hydroxy-L-arginine acetate salt)、O₂-(2,4-二硝基苯基) 1-[(4-乙氧基羰基)哌嗪-1-基]1,2-二醇二氮烯-1-鎓 (O₂-(2,4-Dinitrophenyl) 1-[(4-ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]diazene-1-ium-1,2-diolate)、N-亚硝基二丁胺、3-吗啉-斯得酮亚胺 (3-morpholinopyrrolidone (SIN-1))、林西多明 (Linsidomine)、吗多明 (Molsidomine)、3-(4-乙酰苯基)悉尼酮 (3-(4-acetylphenyl)sydnone)、二乙胺亲核复合体/AM (Diethylamine NONOate/AM) 和 Itramin。

例如, 所述 NO 释放部分可包括选自下组的成分: 硝酰配合物、亚硝酰配合物 (Metal nitrosyl complex)、金属亚硝氨基络合物、硝酸盐和亚硝酸盐。

在某些实施方式中, 所述 NO 释放部分包括选自下组的成分: S-亚硝基硫醇纳米硅球、S-亚硝基乙二硫醇甲壳素和寡聚丙二胺接枝壳聚糖 NONOate。

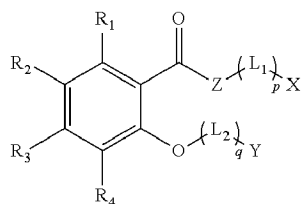
在某些实施方式中, 所述 NO 释放部分具备小于或等于 2000 道尔顿、小于或等于 1500 道尔顿、小于或等于 1200 道尔顿、小于或等于 1000 道尔顿、小于或等于 900 道尔顿、小于或等于 800 道尔顿、小于或等于 700 道尔顿、小于或等于 600 道尔顿、小于或等于 500 道尔顿、小于或等于 400 道尔顿、小于或等于 300 道尔顿、小于或等于 200 道尔顿和/或小于或等于 100 道尔顿的分子量。

例如, 所述 NO 释放部分可具有下述的一个或多个基团: 偶氮鎓二醇盐、羟基二氮烯磺酸、S-亚硝基硫醇、呋喃氮氧、肟、N-亚硝胺、N-羟基胍、硝酸盐、亚硝酸盐、硝酸酯、亚硝酸酯、斯得酮亚胺、斯得酮、恶三唑-5-亚胺、恶三唑-5-酮、羟胺、二氧二氮杂环丁烯、N-羟基亚硝胺、N-亚硝亚胺、羟基脲和金属亚硝氨基络合物。

在某些实施方式中, 所述 NO 释放部分可包括 -NO₂ 或 -ONO₂。

在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物还包含 H₂S 释放部分。例如, 其可以是 WO2013025790A2 中记载的 NO-NSAID 化合物。

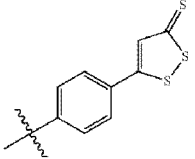
在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (1) 所示的结构:

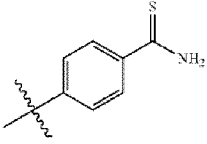
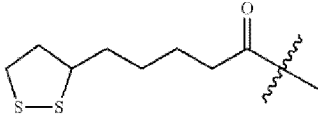


(1), 其中:

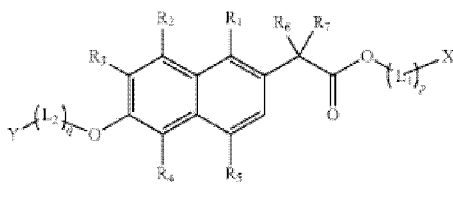
Z 为 O 或 NH; R₁, R₂, R₃ 和 R₄ 各自独立地为 H, 卤素, NO₂, N₃, C₁-C₁₀ 烷基, OR, OC(O)R, N(R)₂, NH-C(O)R, S(O)R 或 N=N-R, 其中每个 R 各自独立地为 C₁-C₁₀ 烷基或芳

香基; L₁ 包含选自下组的结构: -C(O)-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-C(O)-, -(CH₂)_m-C(O)O-, -(CH₂)_m-OC(O)O-, -C(O)-(CH₂)_m-O-, -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, -OC(O)-(CH₂)_m-O-, -OC(O)-(CH₂)_m-C(O)-和-OC(O)-(CH₂)_m-C(O)O-, 其中 m 为 1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7; L₂ 包含选自下组的结构: -C(O)-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-C(O)-, -(CH₂)_m-C(O)O-, -(CH₂)_m-OC(O)O-, -C(O)-(CH₂)_m-O-, -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, -OC(O)-(CH₂)_m-O-, -OC(O)-(CH₂)_m-C(O)-和-OC(O)-(CH₂)_m-C(O)O-, 其中 m 为 1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7; P 和 q 各自独立地为 0 或 1; X 为所述 H₂S 释放部分或所述 NO 释放部分; Y 为所述 NO 释放部分或所述 H₂S 释放部分, 且所述 Y 与所述 X 不同时为所述 NO 释放部分且不同时为所述 H₂S 释放部分; 所述 NO 释放部分为-C(O)-(CH₂)_n-ONO₂ 或

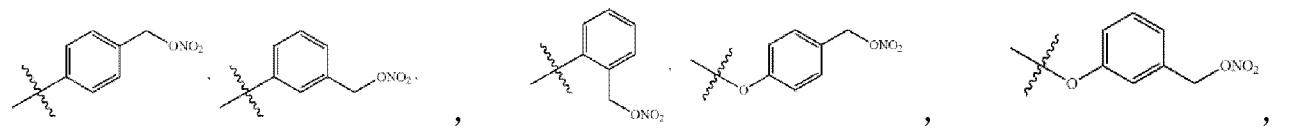
-(CH₂)_n-ONO₂, 其中 n 为 1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7; 且所述 H₂S 释放部分为:  ,

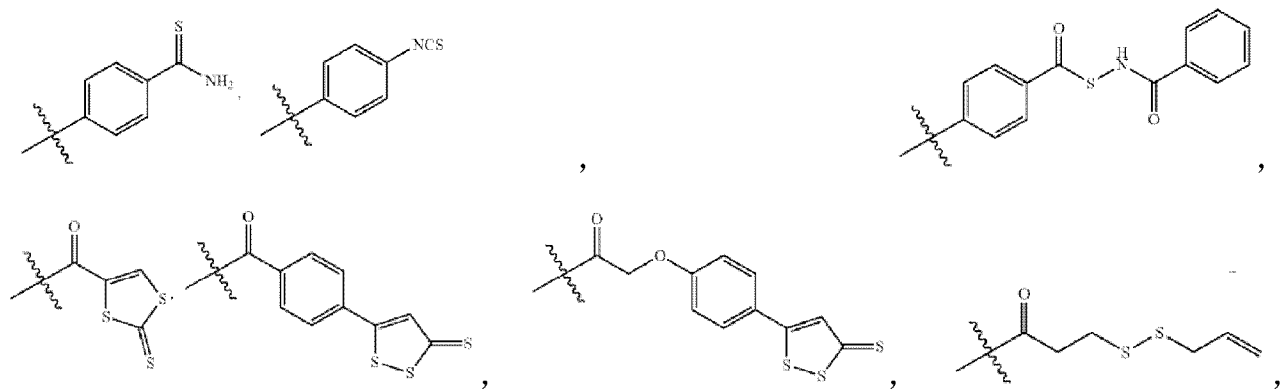
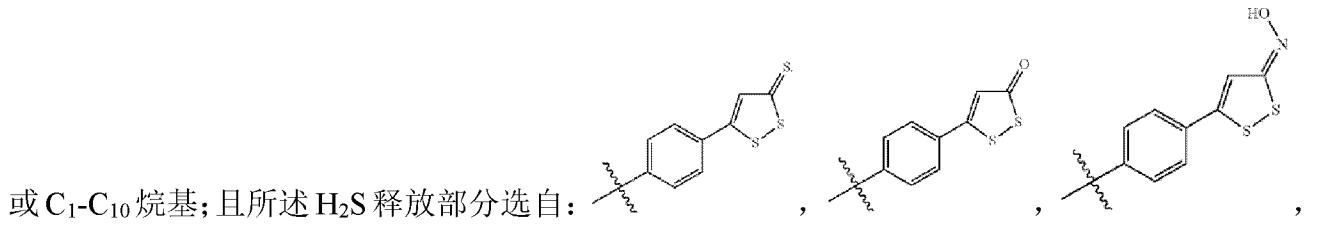
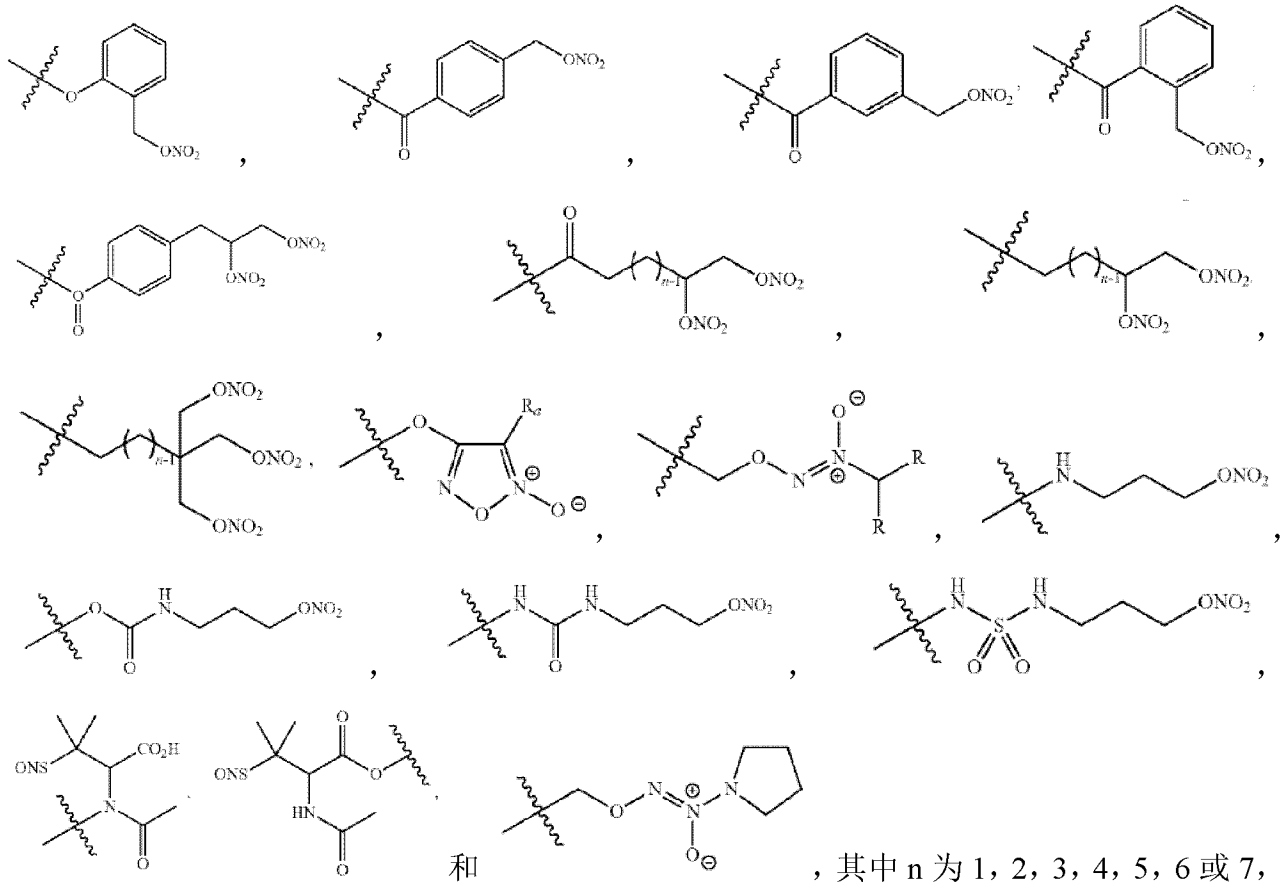
 或  。例如, 所述 NO-NSAID 化合物可以为 US9688607B2 中记载的 NO-NSAID 化合物。

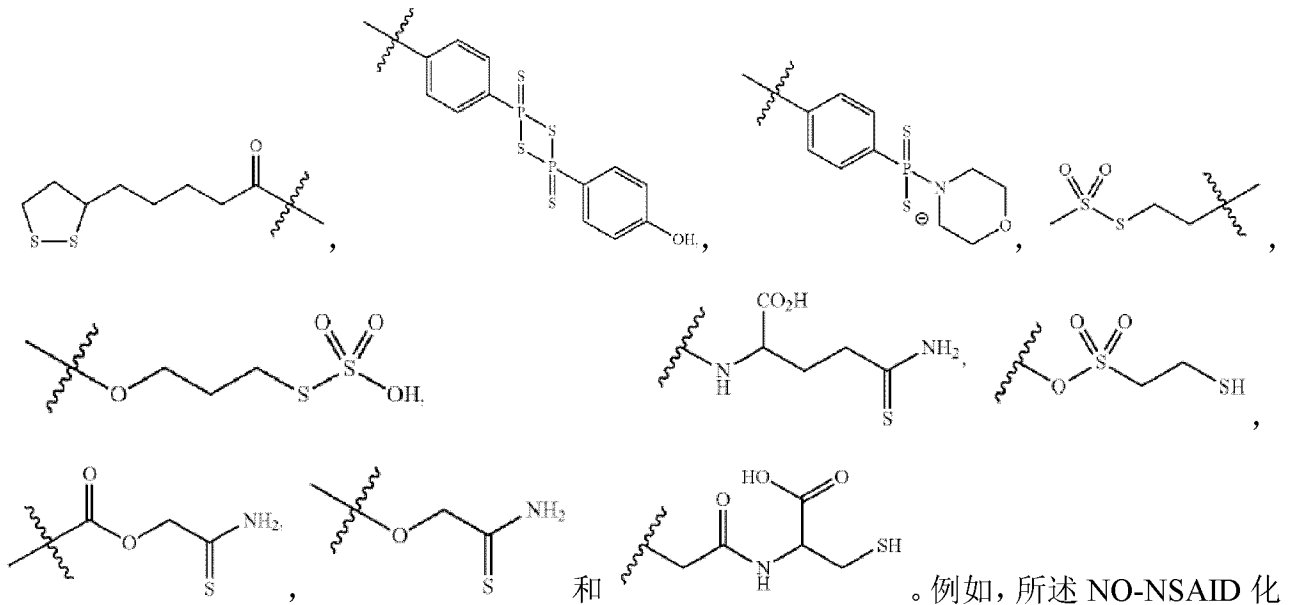
例如, 所述 NO-NSAID 化合物可以包含式 (2) 所示的结构:



p 和 q 各自独立地为 0 或 1; L₁ 和 L₂ 各自独立地包含选自下组的结构: -C(O)-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-C(O)-, -(CH₂)_m-C(O)O-, -(CH₂)_m-OC(O)O-, -C(O)-(CH₂)_m-O-, -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, -OC(O)-(CH₂)_m-O-, -OC(O)-(CH₂)_m-C(O)-和-OC(O)-(CH₂)_m-C(O)O-, 其中 m 为 1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7; X 为所述 H₂S 释放部分或所述 NO 释放部分; Y 为所述 NO 释放部分或所述 H₂S 释放部分, 且所述 Y 与所述 X 不同时为所述 NO 释放部分且不同时为所述 H₂S 释放部分; 所述 NO 释放部分选自: -NO, -C(O)-(CH₂)_n-ONO₂, -O-(CH₂)_n-ONO₂, -(CH₂)_n-ONO₂, -C(O)-CH₂-C(CH₃)₂-SNO , -NH-CH₂-C(CH₃)₂-SNO , -CH₂-C(CH₃)₂-SNO,

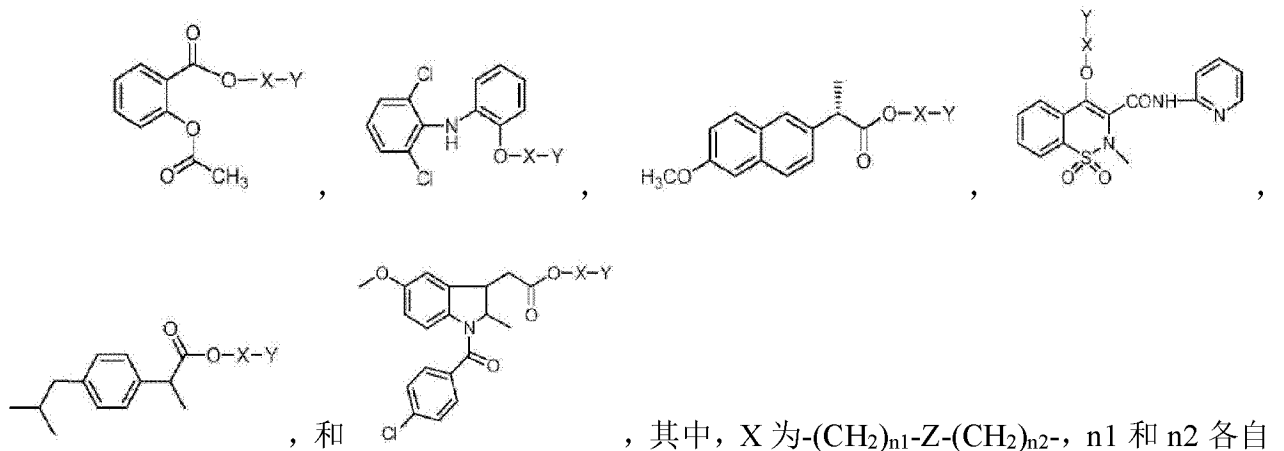






例如，所述 NO-NSAID 化合物可以为 US10450260B2 中记载的化合物。

在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物包含选自下组的结构：



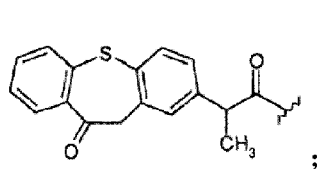
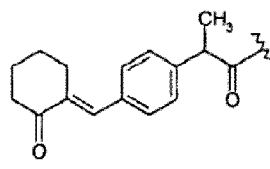
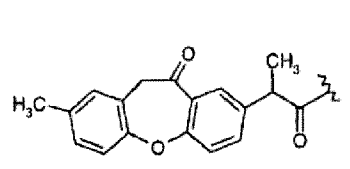
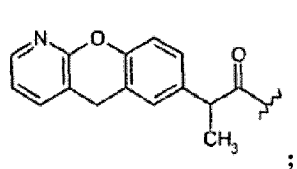
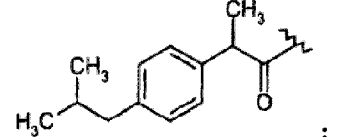
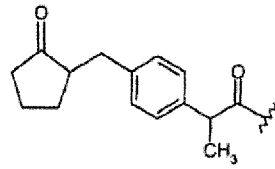
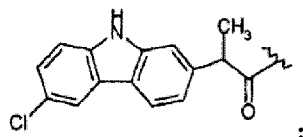
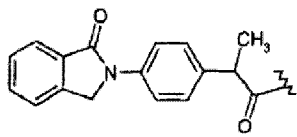
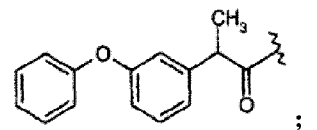
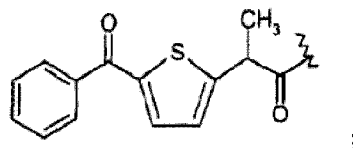
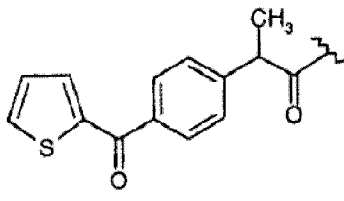
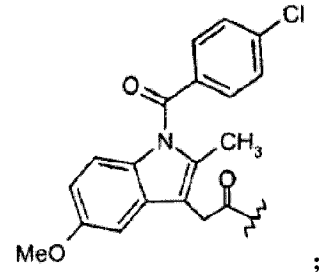
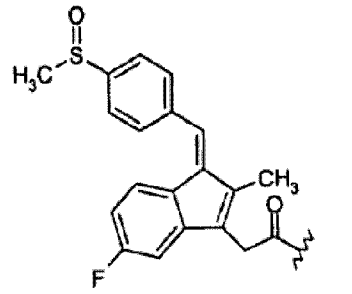
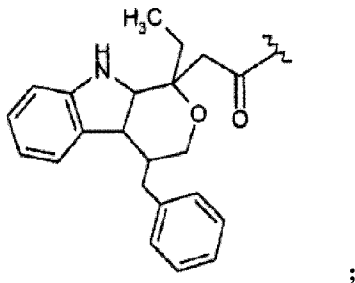
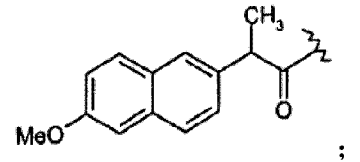
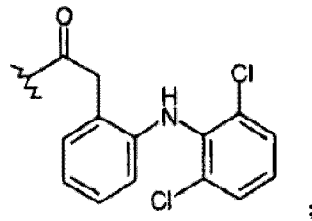
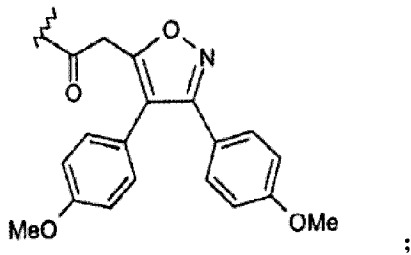
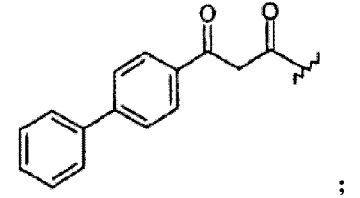
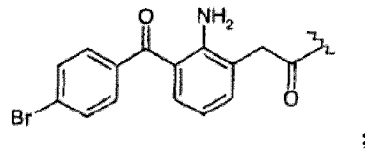
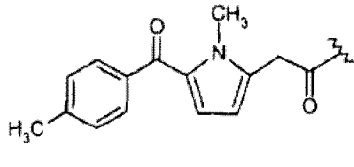
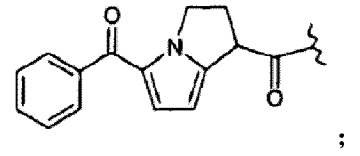
且 Y 为 ，其中 X 为 $-(CH_2)_{n1}-Z-(CH_2)_{n2}-$ ，n1 和 n2 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4 或 5；Z 为 O, N, S, C, ，A 为 O, N, S 或 C；

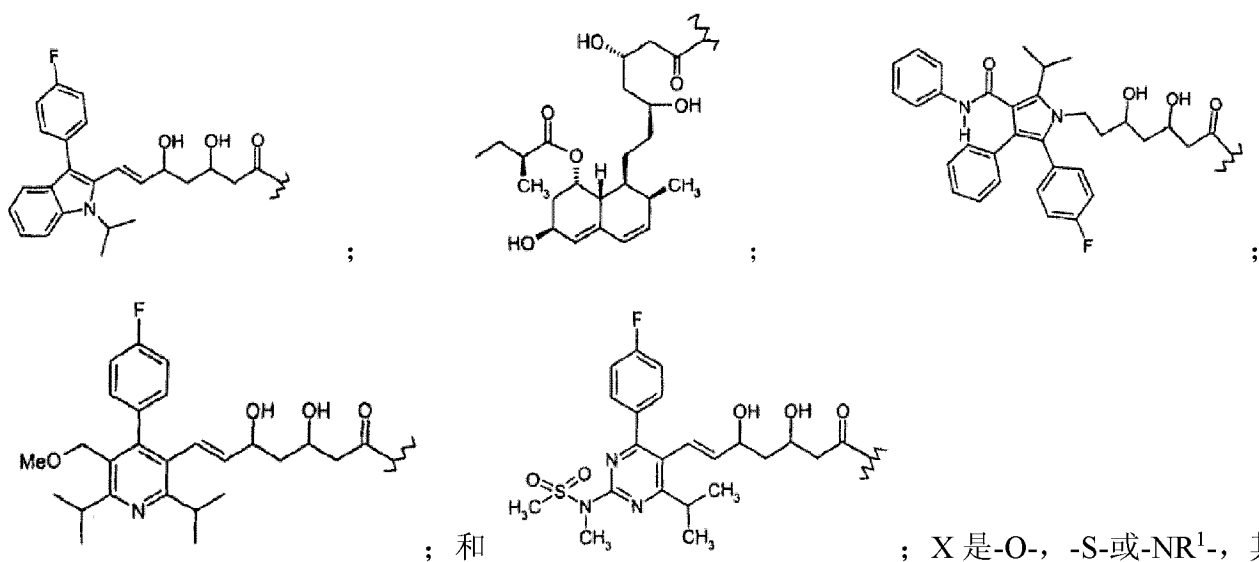
且 Y 为 。

在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物包含式 (3) 所示的结构：



其中 M 为选自下组的结构：





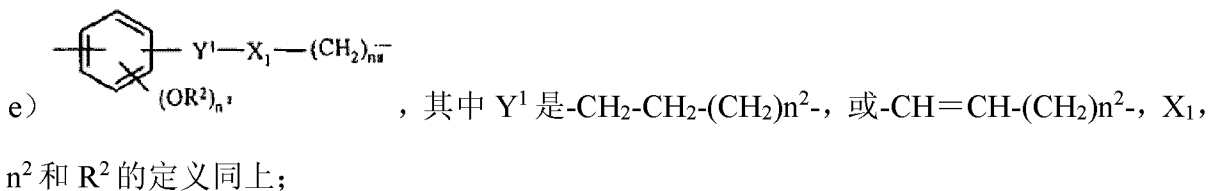
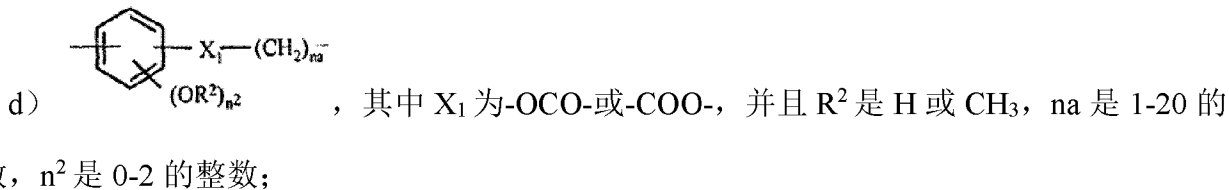
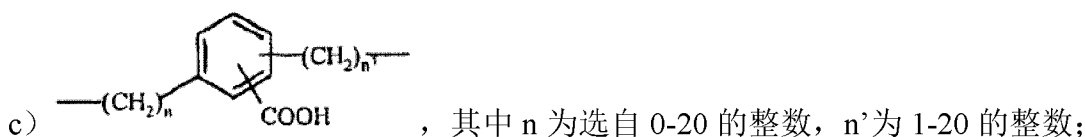
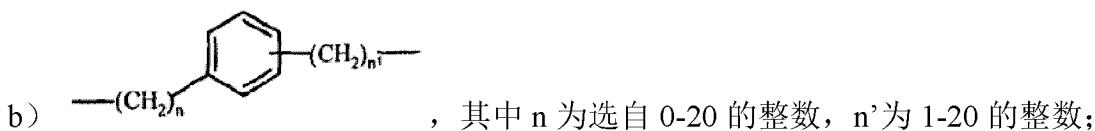
中 R¹ 是 H 或者是直链或支链的 C₁-C₆ 烷基;

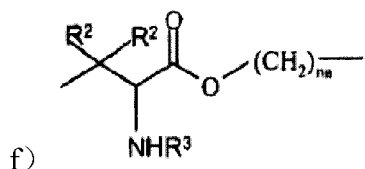
Y 是具有如下定义的二价基团:

a)

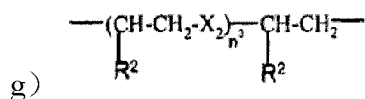
-直链或支链的 C₁-C₂₀ 亚烷基, 其任选地被一个或多个选自下组的取代基取代: 卤素, 羟基, -ONO₂, -OC(O)(C₁-C₁₀ 烷基)-ONO₂ 和 -O(C₁-C₁₀ 烷基)-ONO₂;

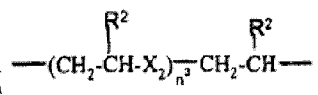
-C₅-C₇ 亚环烷基, 其任选地被直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基取代;



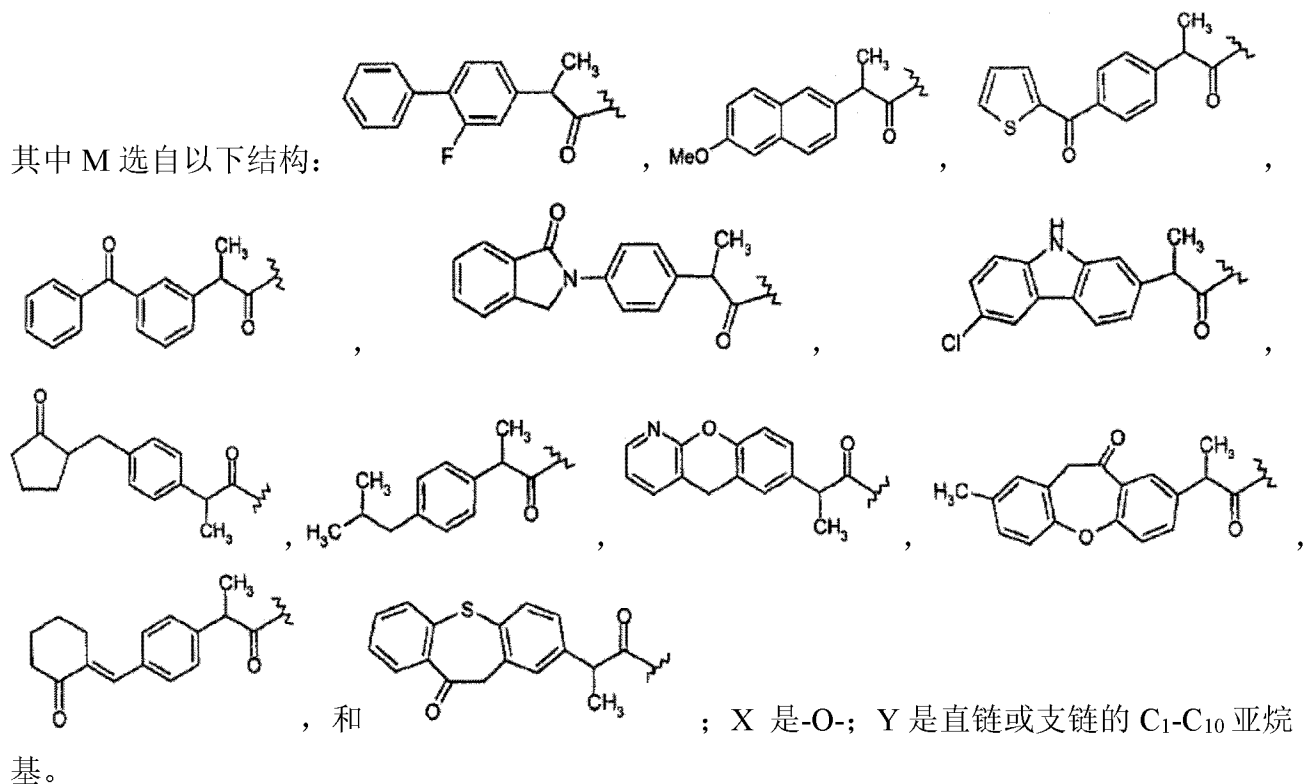


，其中 na 和 R² 的定义同上，R³ 是 H 或 -COCH₃；或



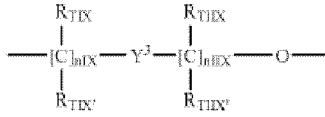
，或 ，其中 X₂ 是 -O- 或 -S-，n³ 是 1-6 的整数，R² 的定义同上。

在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物包含式 (3) 所示的结构：M-X-Y-ONO₂ (3)，



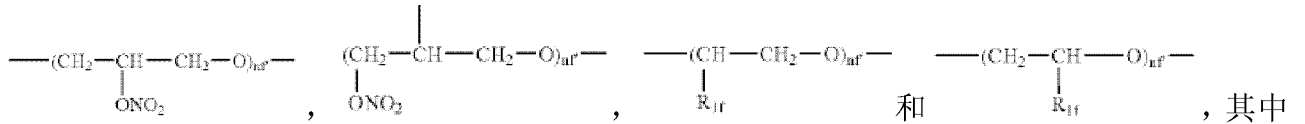
例如，所述 NO-NSAID 化合物可包含式 (4) 所示的结构：A-(B)_{b0}-(D)_{c0}-NO₂ (4)

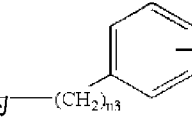
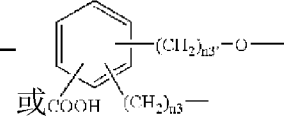
其中：c₀ 为 0 或 1，b₀ 为 0 或 1，且 c₀ 与 b₀ 种至少有 1 个不为 1；A 为 R-T₁-，其中 R-T₁- 是式 R-T₁-OH 的自由基或前体药物乙酰水杨酸，其中 T₁=(CO)，R 是乙酰水杨酸的剩余基团；B 为 T_B-X₂-T_{BI}-，T_B 为 X，T_{BI} 为 (CO) 或 X，X 为 O，S，N 或 NR_{1C}，R_{1C} 为 H 或具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基；X₂ 为选自以下的式 H-X₂-H 化合物的基团：羟基酸，没食子酸，阿魏酸，龙胆酸，柠檬酸，咖啡酸，对香豆酸和香草酸；D 为二价基团：-T_c-Y-，其中当 b₀ 为 1 时，T_{BI} 为 X 时 T_c 为 (CO)，或者 T_{BI} 为 (CO) 时 T_c 为 X，且 X 为 O，S，N 或 NR_{1C}，R_{1C} 为 H 或具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基；当 b₀ 为 0 时，T_c=X，且 X 为 O，S，N 或 NR_{1C}，R_{1C} 为 H 或具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基；Y 为 Y_p，Y_O 或 Y_{Ar}，Y_p 为



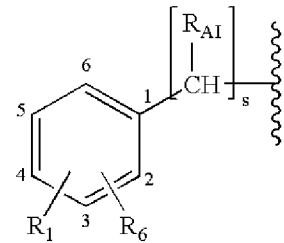
，其中 nIX 为 0-3 中的整数，nIIX 为 1-3 中的整数，R_{TIX}，R_{TIX'}，

R_{TIX} 和 R_{TIX'}各自独立地为 H 或者线性或分支的 C₁-C₄ 烷基，Y³ 为含有一个或两个氮原子的饱和的，不饱和的或芳香杂环且具有 6 个原子；Y_O 选自下组：C₁-C₂₀ 线性或分支亚烷基氧基，



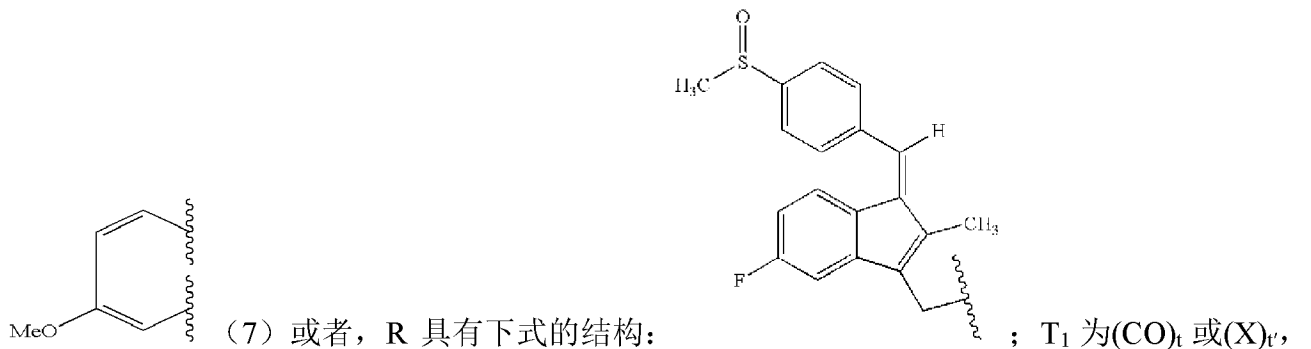
nI' 为 1-6 中的整数，且 R_{If} 为 H 或 CH₃，Y_{Ar} 为  或 ，其中 n₃ 为 0-3 中的整数，且 n₃' 为 1-3 中的整数；且当 b₀ 为 1 时，c₀ 为 1 且 Y 为 Y_O，或者当 b₀ 为 0 时，c₀ 为 1 且 Y 为 Y_p 或 Y_{Ar}。例如，所述 NO-NSAID 化合物可包含 US7378437B2 中加载的 NO-NSAID 化合物。

例如，所述 NO-NSAID 化合物可包含式 (5) 所示的结构：A-X₁-L-(W)_p-NO₂ (5)。其中：



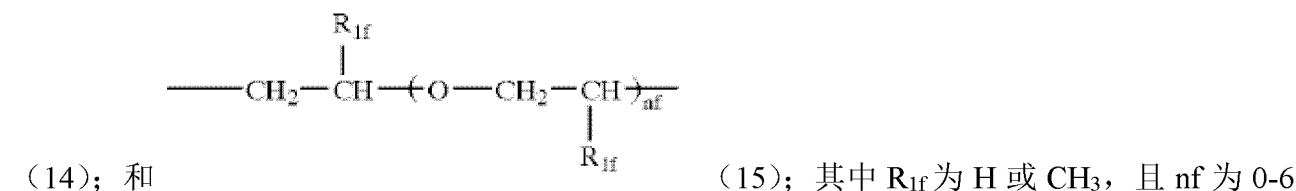
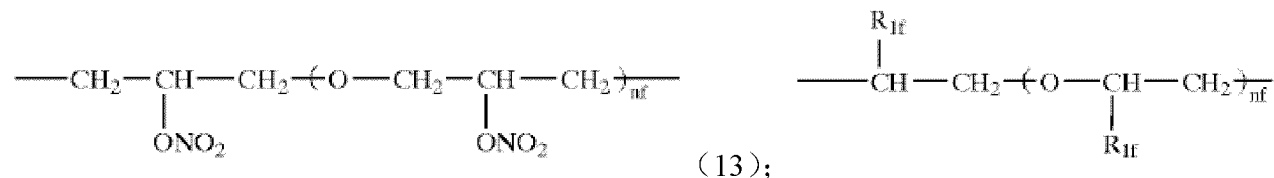
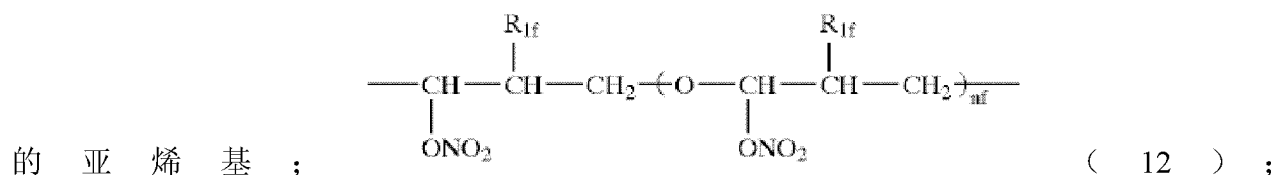
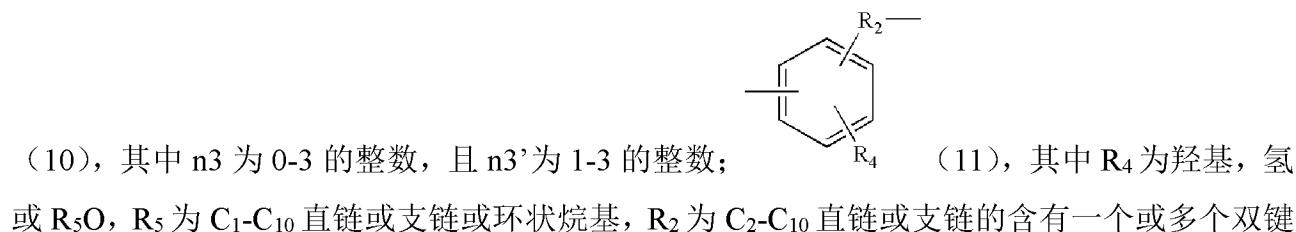
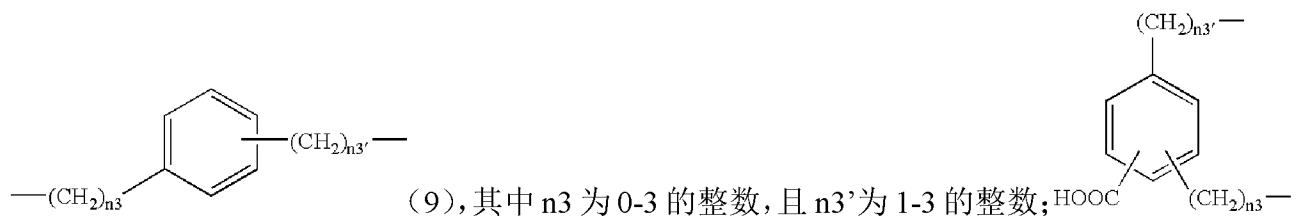
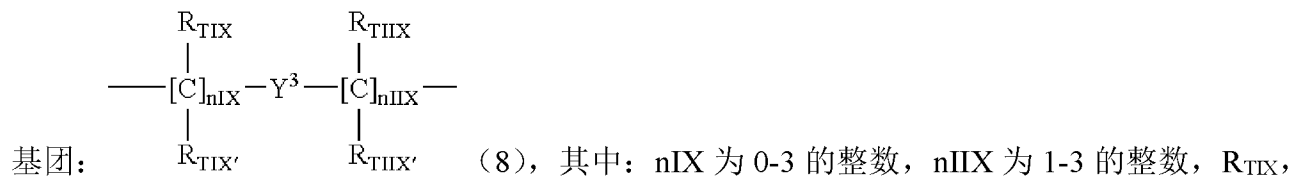
p 为 0 或 1；A 为 R-T₁，其中 R 为前药的残基并具有下式：(6)，其中 s 为 0 或 1；R_{AI} 为 H 或 CH₃；R₁ 为 OCOR₃，NHCOR₃，OH，CH₂CH(CH₃)₂，苯基，苯甲酰基或 4,6-二氯苯氨基，R₃ 为 C₁-C₅ 线性或分支的残基；R₆ 为 H 或卤素；

或者，当 R₁ 和 R₆ 位于式 (6) 的芳香环上相邻的 4 位和 5 位时，形成式 (7) 的结构：



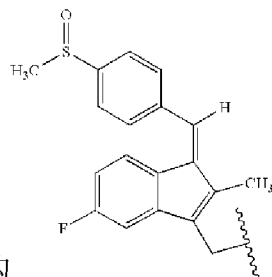
(7) 或者，R 具有下式的结构：；T₁ 为 (CO)_t 或 (X)_{t'}，其中 X 为 O，S 或 NR_{1c}，R_{1c} 为 H 或具有 1-5 个碳原子的直链或支链烷基，t 和 t' 为 0 或 1，当 t' 为 0 时 t 为 1，且当 t' 为 1 时 t 为 0；X₁ 为 -T_B-Y-T_{BI}，其中 T_B 与 T_{BI} 可相同或不同，当 t 为 0 时 T_B 为 (CO)，当 t' 为 0 时 T_B 为 X，X 如上所述；T_{BI} 为 (CO)_{tx} 或 (X)_{txx}，其中 tx 和 txx 为


0 或 1, 当 t_{xx} 为 0 时 t_x 为 1, 当 t_{xx} 为 1 时 t_x 为 0, X 如上所述; Y 是选自下述的二价连接

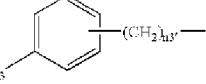
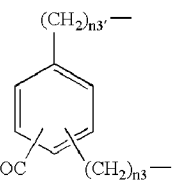


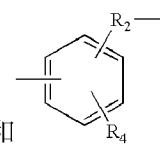
中加载的 NO-NSAID 化合物。

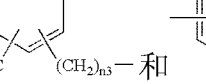
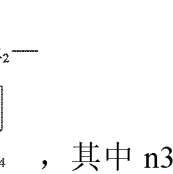
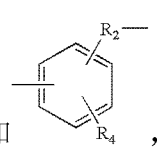
例如，所述 NO-NSAID 化合物可包含式 (5) 所示的结构：A-X₁-L-(W)_p-NO₂ (5)，其中：

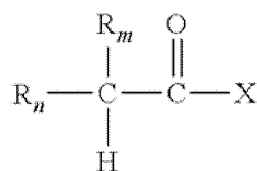


所述 p 为 0 或 1，A 为 R-T₁-，其中 R 具有结构 ，且 T₁ 为 (CO)_t 或 (X)_{t'}，t 和 t' 为 0 或 1，当 t 为 1 时 t' 为 0，且当 t 为 0 时 t' 为 1；X₁ 为 -T_B-Y-T_{B1}-，其中 T_B 和 T_{B1} 相同或不同，当 t 为 0 时 T_B 为 (CO)，当 t' 为 0 时 T_B 为 X；T_{B1} 为 (CO)_{tx} 或 (X)_{txx}，其中 tx 和 txx 各自独立地为 0 或 1，当 txx 为 0 时 tx 为 1，且当 txx 为 1 时 tx 为 0；X 为 O，S 或 NR_{1C}，R_{1C}

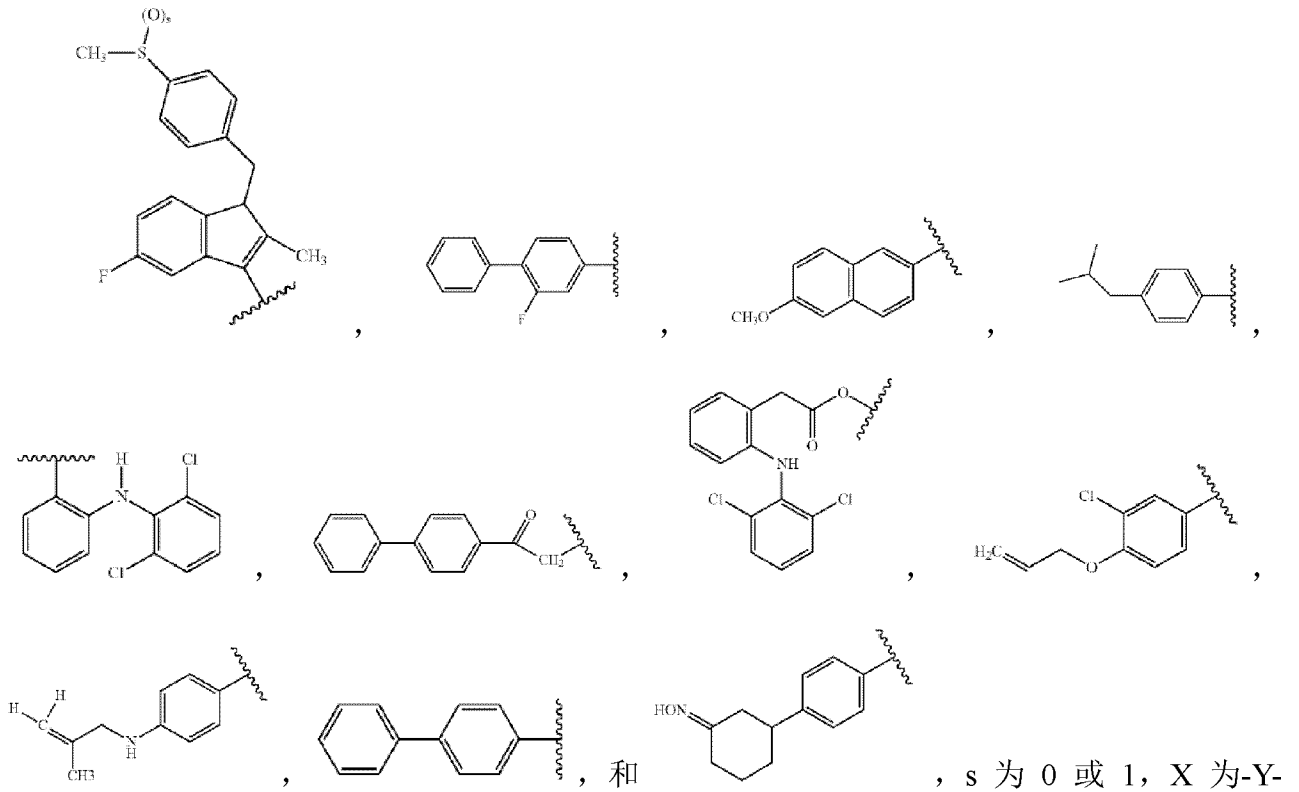
为 H 或者具有 1-5 个碳原子的直链或支链烷基；Y 选自 , ，

和 ，其中 n₃ 为 0-3 的整数，n₃' 为 0-3 的整数，R₄ 为羟基，氢或 R₅O-烷氧基，其中 R₅ 为 C₁-C₁₀ 直链，支链或环状烷基，R₂ 为 C₂-C₁₀ 直链或直链亚烯基且任选地包含一个或多个双键；L 为共价键，CO 或 X，X 为 O，S 或 NR_{1C}，R_{1C} 为 H 或者具有 1-5 个碳原子的直链或

支链烷基；且 W 为 Y_TO，Y_T 选自 ,  和 ，其中 n₃ 为 0-3 的整数，n₃' 为 0-3 的整数，R₄ 为羟基，氢或 R₅O-烷氧基，其中 R₅ 为 C₁-C₁₀ 直链，支链或环状烷基，R₂ 为 C₂-C₁₀ 直链或直链亚烯基且任选地包含一个或多个双键。例如，所述 NO-NSAID 化合物可包含 US7465803B2 中加载的 NO-NSAID 化合物。

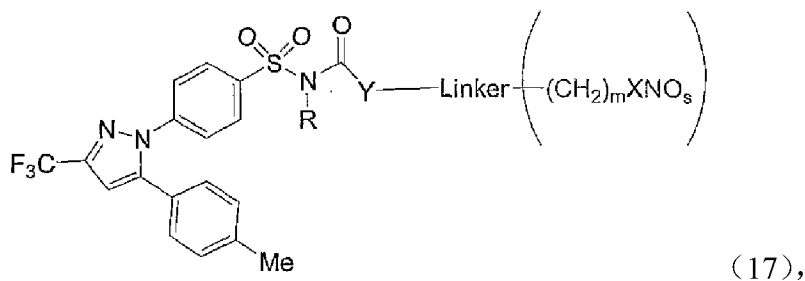


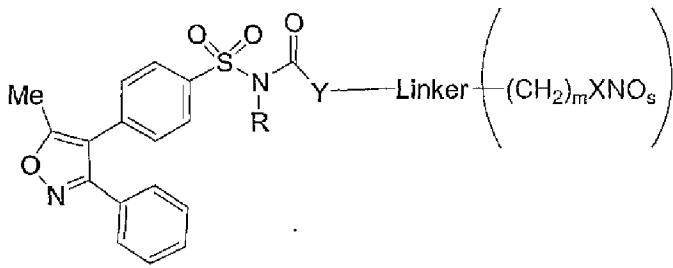
例如，所述 NO-NSAID 化合物可包含式 (16) 所示的结构：其中 R_m 为 H 或低级烷基，R_n 为选自下组的结构：



(CR₄R₄')_o-C(R₄)(ONO₂)-(CR₄R₄')_q-(T)_o-(W)_q(T)_o-(CR₄R₄')_o-R₅; 每个 R₄ 和 R₄'各自独立地为氢, 低级烷基, -OH, -CH₂OH, -ONO₂, -NO₂ 或 -CH₂ONO₂, 或者 R₄ 和 R₄'与和它们相连的碳原子一起形成环烷基或杂环; W 为共价键或羰基; 每个 T 独立地为氧, (S(O)_o)_o 或 NR_j; R_j 为氢, 烷基, 芳基, 杂环, 烷基羰基, 烷基芳基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 磺酰氨基, N-烷基磺酰氨基, N,N-二芳基磺酰胺基, N-芳基磺酰胺基, N-烷基-N-芳基磺酰胺基, 甲酰胺基和/或羟基; 每个 q 独立地为 1, 2 或 3; 每个 o 独立地为 0, 1 或 2; Y 为氧或硫; 且 R₅ 为氢, 羟基, 烷基, 芳基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 羧酸酯, 烷基羰基, 芳基羰基, 甲酰胺基, 烷氧基烷基, 烷氧基芳基, 环烷基和/或杂环。例如, 所述 NO-NSAID 化合物可包含 US8222277B2 中加载的 NO-NSAID 化合物。

例如, 所述 NO-NSAID 化合物可包含式 (17) 或式 (18) 所示的结构:



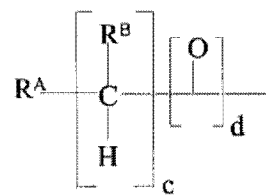


(18)

每个 s 各自独立地为 1 或 2; k 为 1, 2, 3 或 4; 每个 m 各自独立地为 0, 1, 2, 3 或 4; 每个 X 各自独立地为 O 或 S; Y 为键, S, O 或 NR₁, 其中 R₁ 为氢或 C₁-C₆ 烷基; R 为氢或 C₁-C₆ 烷基; 所述 Linker 为连接子, 其选自下组: 1) -(CH₂)_n, n 为 0, 1, 2, 3 或 4; 2) C₃-C₆ 环烷基, 其任选地被选自下组的基团取代: 卤素, C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 羟基, NO, CO₂, CF₃, CN, CH₂COOH, CH₂COO-C₁₋₃ 烷基和 C₁-C₃ 硫代烷基; 3) 芳基, 所述芳基选自苯基和萘基, 所述芳基任选地被选自下组的基团取代: 卤素, C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 羟基, NO₂, CO₂, CF₃, CN, CH₂COOH, CH₂COO-C₁₋₃ 烷基和 C₁-C₃ 硫代烷基; 和 4) 杂芳基, 所述杂芳基任选地被选自下组的基团取代: 卤素, C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 羟基, NO₂, CO₂, CF₃, CN, CH₂COOH, CH₂COO-C₁₋₃ 烷基和 C₁-C₃ 硫代烷基。例如, 所述 NO-NSAID 化合物可包含 WO2004037798A1 中加载的 NO-NSAID 化合物。

在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (19) 所示的结构:

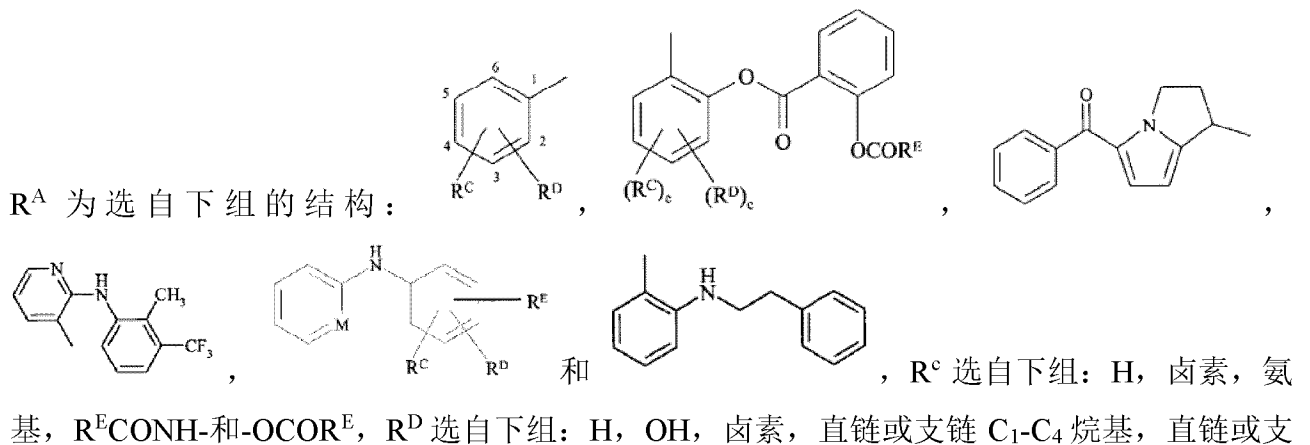
A-T-Y-ONO₂ (19), 其中: A 为选自下组的药物: (A-OH 或 AH) 的残基: 非甾体抗炎药, 镇痛药, 退热药和 COX-2 抑制剂; T 为-O-, -NH-, -S-, -CO-或-(CH₂)_{n1}OCO-, 其中 n1

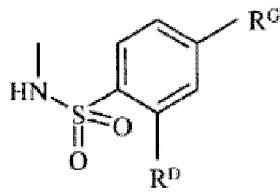
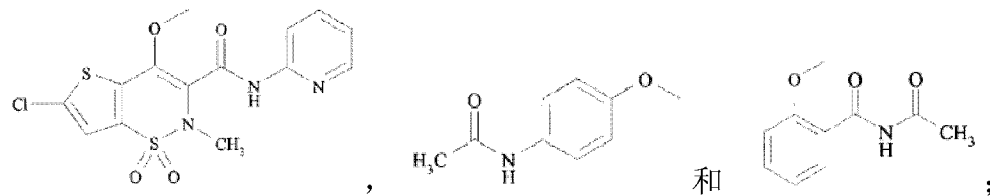
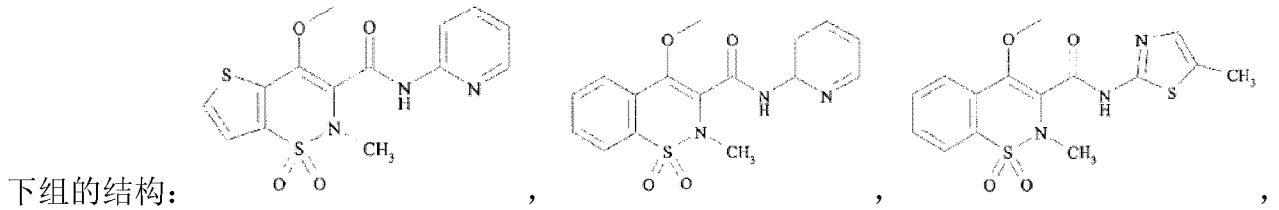


是 1 至 20 的整数; A 选自由以下组成的组:

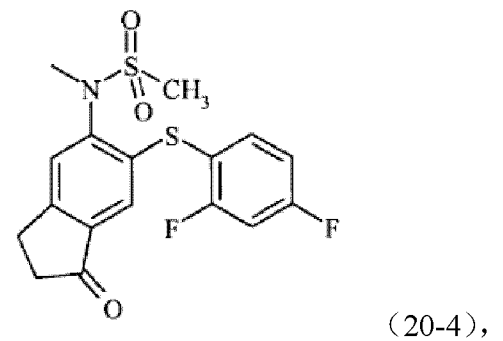
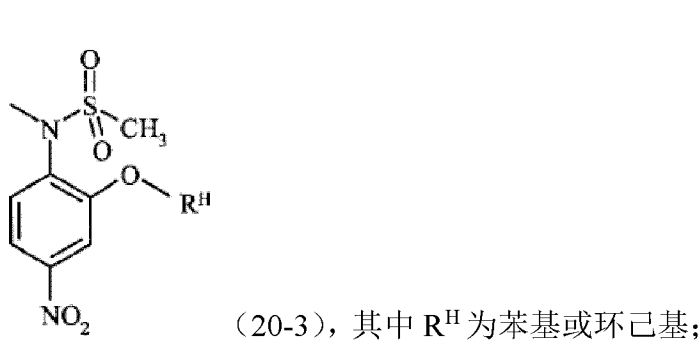
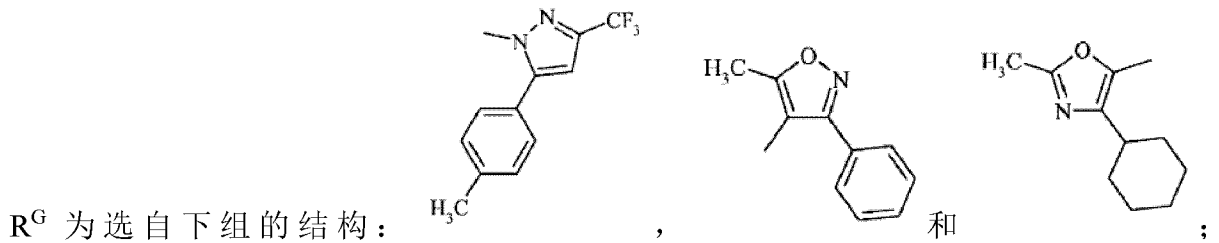
(20-1), 其中 c 和 d 各自

独立地为 0 或 1, R^B 选自: H, 直链或支链 C₁-C₁₂ 烷基和 C₂-C₁₂ 烯基; 当 c 为 0, d 为 1 时,





(20-2), 其中: R^D 如上所述,

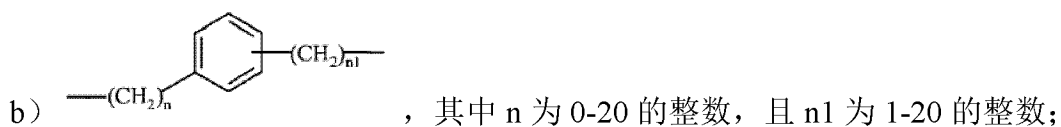


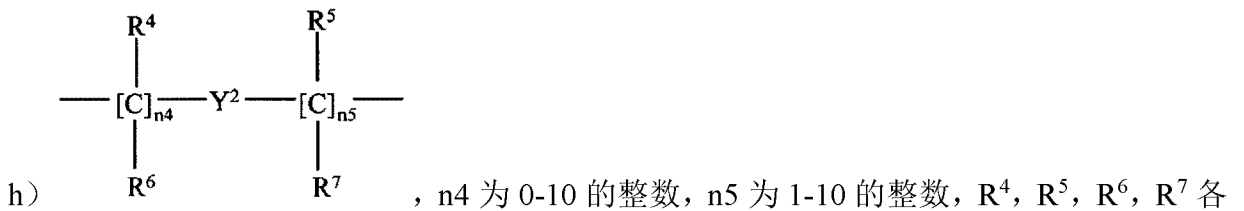
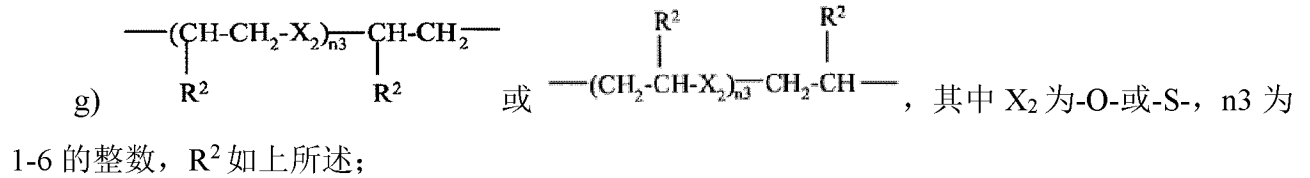
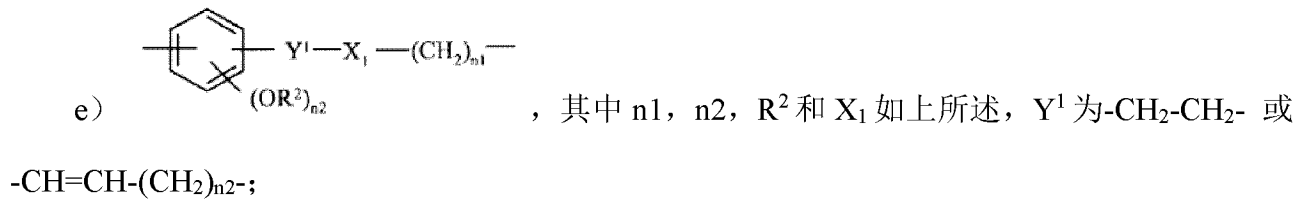
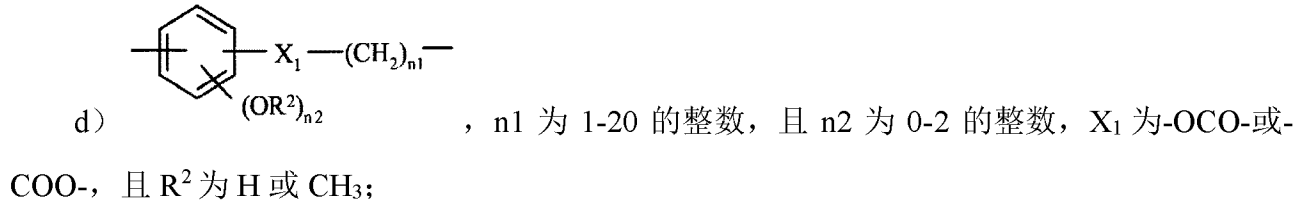
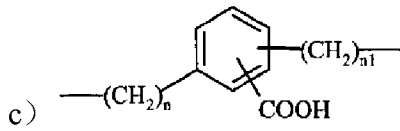
Y 是具有以下含义的二价基团:


a)

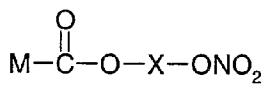
-直链或支链 C_1-C_{20} 亚烷基;

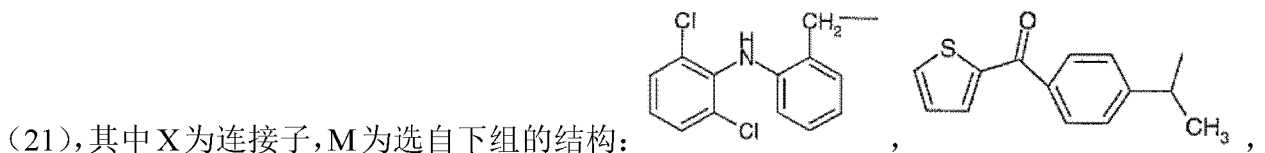
-亚环烷基, 该亚环烷基的环中有 5 至 7 个碳原子, 该环任选地被侧链 R^1 取代, 其中 R^1 为具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基;

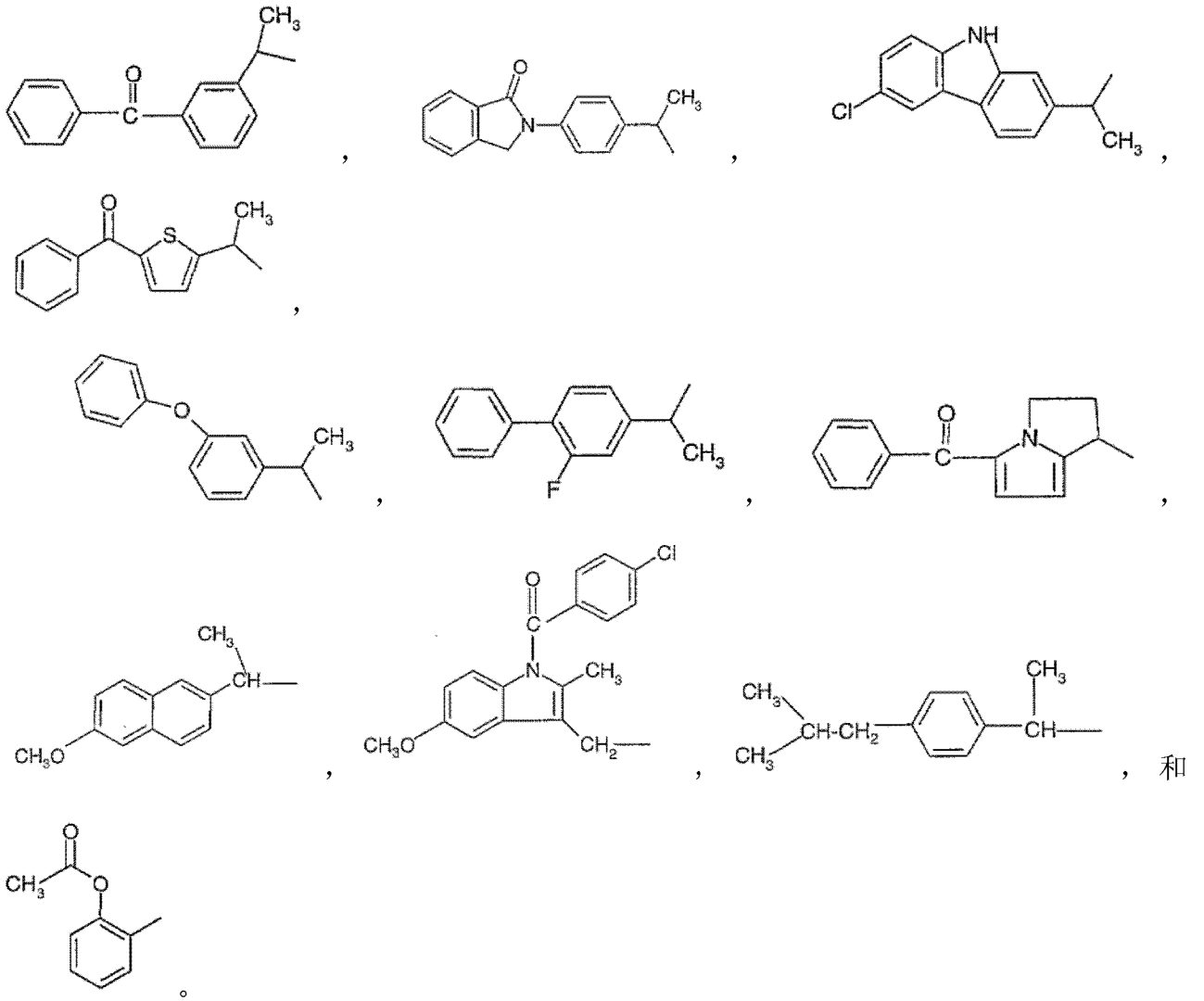




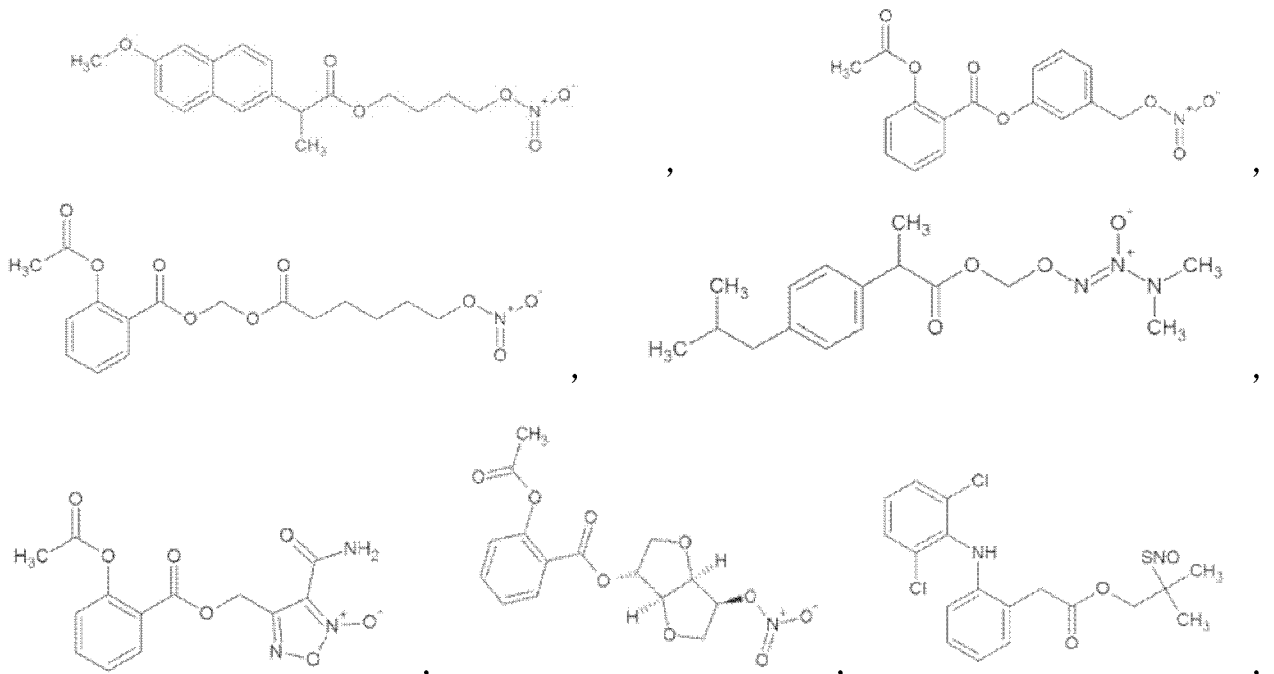
自独立地选自 H 以及直链或支链 C1-C4 烷基, 且 -ONO2 与  相连, n5 如上所述, Y2 为 5 或 6 元饱和、不饱和或芳香环, 且包含 1 个或多个选自下组的杂原子: 氮、氧和硫。

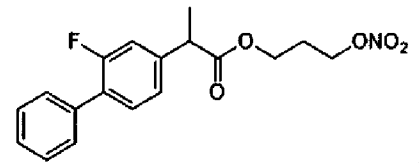
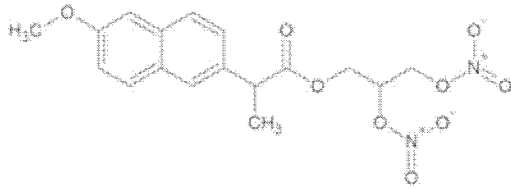
在某些实施方式中, 所述 NO-NSAID 化合物包含式 (21) 所示的结构: 



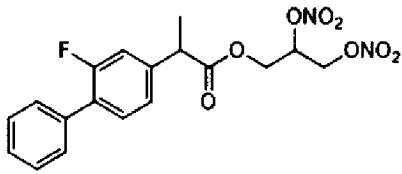


在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物包括选自下组的化合物：





和



在本申请所述的 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分的摩尔比可以为约 10:1 至约 1:10。例如，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分的摩尔比可以为约 9:1 至约 1:1，约 8:1 至约 1:1，约 7:1 至约 1:1，约 6:1 至约 1:1，约 5:1 至约 1:1，约 4:1 至约 1:1，约 3:1 至约 1:1，约 2:1 至约 1:1。在某些实施方式中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分的摩尔比为约 1:1 至约 1:8，约 1:1 至约 1:7，约 1:1 至约 1:6，约 1:1 至约 1:5，约 1:1 至约 1:4，约 1:1 至约 1:3，约 1:1 至约 1:2。在某些实施方式中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分的摩尔比为约 3:1。在某些实施方式中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分的摩尔比为约 2:1。在某些实施方式中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分的摩尔比为约 1:1。在某些实施方式中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分的摩尔比为约 1:2。在某些实施方式中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分的摩尔比为约 1:3。

抗肿瘤剂

根据本申请的任一方面，所述抗肿瘤剂可包括小分子化合物，小分子偶联物，蛋白质和/或多核苷酸。

例如，所述抗肿瘤剂可包括化疗剂，靶向治疗剂和/或免疫治疗剂。

在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂为靶向治疗剂。所述靶向治疗剂可包括小分子化合物和/或抗体或其抗原结合片段。所述抗体可包括单克隆抗体，多特异性抗体，嵌合抗体，人源化抗体，全人源抗体和/或抗体药物偶联物。所述抗原结合片段可包括 Fab，Fab'，F(ab)₂，Fv 片段，F(ab')₂，scFv，di-scFv 和/或 dAb。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂靶向肿瘤细胞内部，肿瘤细胞表面和/或肿瘤微环境中的分子。例如，所述靶向治疗剂可靶向蛋白质和/或核酸分子。例如，所述靶向治疗剂可靶向肿瘤相关抗原。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂靶向选自下组的一个或多个靶标：VEGF，EGFR，EGFR1，EGFR2，EGFR3，EGFR4，HER2，HER3，HER4，VEGFR，VEGFR1，VEGFR2，

VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR α , PDGFR β , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 以及它们的突变体。

例如, 所述靶向治疗剂可抑制选自下组的一个或多个靶标的活性: VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR α , PDGFR β , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 以及它们的突变体。

例如, 所述靶向治疗剂可降低选自下组的一个或多个靶标的表达: VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR α , PDGFR β , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 以及它们的突变体。

例如, 所述靶向治疗剂可包括激素, 信号转导抑制剂, 基因表达调节剂, 细胞凋亡诱导剂, 血管生成抑制剂和/或毒素递送分子。

在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为酪氨酸酶抑制剂。

在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂。例如, 所述 VEGFR 抑制剂可抑制 VEGFR1、VEGFR2 和/或 VEGFR3。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 EGFR 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 BRAF 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 PDGFR 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 FGFR 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 mTOR 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 HER2 抑制剂。

例如, 在本申请任一方面的实施方式中, 所述 EGFR (e.g., Her2) 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐: 阿法替尼, 奥木替尼, 拉帕替尼, 吉非替尼和达克替尼。

例如, 在本申请任一方面的实施方式中, 所述 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐: 雷莫芦单抗, 贝伐珠单抗, 安罗替尼, 瑞戈非尼, 卡博替尼, 乐伐替尼, 索拉非尼, 呋喹替尼, 法米替尼, 阿帕替尼, 阿昔替尼和尼达尼布。

例如，在本申请任一方面的实施方式中，所述 BRAF 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐：威罗非尼，恩科拉非尼，司美替尼和达拉非尼。

例如，在本申请任一方面的实施方式中，所述 PDGFR 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐：舒尼替尼和尼达尼布。

例如，在本申请任一方面的实施方式中，所述 FGFR 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐：厄达替尼和英菲格拉替尼。

例如，在本申请任一方面的实施方式中，所述 mTOR 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐：依维莫司。

例如，本申请所述的靶向治疗剂可选自下组中的一种或多种：阿法替尼，达克替尼，奥希替尼，EAI045，吉非替尼，阿莫替尼，吡罗替尼，布加替尼，来那替尼，奥木替尼，博舒替尼，埃克替尼，凡德他尼，拉帕替尼，阿氟替尼，BPI-7711，莫波替尼，多维替尼，佐立替尼，瓦利替尼，奥布替尼，拉布替尼，布鲁替尼依鲁替尼，达沙替尼，pirtobrutinib, tolebrutinib, rilzabrutinib, fenebrutinib, evobrutinib, selumetinib, tivozanib, dovitinib, 索凡替尼, binimetinib, cobimetinib, trametinib, 瑞戈非尼, GSK-1120212, alpelisib, duvelisib, copanlisib, idelalisib, 去甲替林, inavolisib, dactolisib, apitolisib, parsaclisib, buparlisib, rigosertib, enzastaurin, paxalisib, leniolisib, ipatasertib, zotarolimus, sirolimus, 依维莫司, temsirolimus, 索拉非尼, 阿帕替尼, 乐伐替尼, 舒尼替尼, 卡博替尼, 阿昔替尼, 尼达尼布, brivanib, vatalanib, 呋喹替尼, 达拉非尼, 威罗非尼, 恩科拉非尼, pazopanib, crizotinib, panobinostat, erlotinib, rituximab, panitumumab, cetuximab, erfonrilimab, efactinib, cadonilimab, ramucirumab, bevacizumab, 安罗替尼, ponatinib, 法米替尼, 厄达替尼, AZD4547, 英菲格拉替尼, BCD-217, amivantamab, MCLA-129, EMB-01, LY3164530, JNJ-61186372, 抗 EGFR 及 cMet 双特异性抗体, GB263, 它们的可药用盐以及它们的任意组合。其中，所述 EGFR 及 cMet 双特异性抗体可以如 WO2010115551A1, WO2014081954A1, 或 WO2015016559A1 所描述的。

根据本申请的任一方面，所述靶向治疗剂可与一种或多种其它疗法联合施用。

在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂为化疗剂。例如，所述化疗剂可包括嘧啶核苷类似物和/或其前药。

在某些实施方式中，所述化疗剂包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷、替加氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin (NUC-1031)、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、长春新碱和 5-FU 药物前体。

在某些实施方式中，所述化疗剂包括选自下组中的一种或多种：喃氟啶、5'-脱氧氟尿苷、

氟尿苷、2'-脱氧氟尿苷、氟尿苷的药物前体衍生物、2'-脱氧氟尿苷的药物前体衍生物、三氟-甲基-2'-脱氧尿苷、6-氮杂尿苷和 3-脱氮杂尿苷。

例如，所述的化疗剂可与一种或多种其它疗法联合施用。在某些实施方式中，所述一种或多种其它疗法包括一种或多种其它本申请所述的抗肿瘤疗法（e.g.，抗肿瘤剂）。

例如，所述抗肿瘤剂（例如细胞毒抗癌剂）可以包括烷基化剂如氮芥、氮芥 N-氧化物盐酸盐、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、噻替派、异硫氰酸酯、白消安、盐酸尼莫司汀、米托溴铵、美法仑、达卡巴嗪、雷莫司汀、丙米酚磷酸钠、亚乙基三胺、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、哌泊溴烷（pipobroman）、依托格鲁（ethoglucid）、卡铂、顺铂、米铂、奈达铂、替奈特胺、奥莫司汀、二氯吡啶、氟匹司坦、泼尼匹昔汀、嘌嘧替派（pumitepa）、盐酸苯达莫司汀（Ribomustin）、替莫唑胺、双氯芬酸、曲伐沙星、津诺他汀、辛伐他汀、青霉烯素、半胱胺亚硝脲（cystemustine）和比折来新（bizelesin）；抗代谢药物如巯嘌呤、6-巯基嘌呤核糖苷、硫代肌苷、甲氨蝶呤、培美曲塞、恩替西汀、阿糖胞苷、奥沙利铂、盐酸替沙巴汀、5-FU 及其衍生物（例如，氟尿嘧啶、替加氟、UFT、多西葫芦、卡莫氟、卡培他滨等）、氨基嘌呤、奈唑硫胺、甲酰四氢叶酸钙、小叶菌、叶酸钙、左派芬酸钙、克拉屈滨、埃米特福尔、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、喷司他丁、吡曲克辛（piritrexim）、碘尿苷、米托胍酮、噻唑呋喃、维马司他和苯达莫司汀；抗肿瘤抗生素如放线菌素 D、放线菌素 C、丝裂霉素 C、色霉素 A3、博来霉素盐酸盐、硫酸博来霉素、盐酸西替霉素、盐酸柔比星、盐酸米托蒽醌和盐酸伊达比星；和/或，依托泊苷、依托泊甙磷酸盐、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、替尼泊苷、紫杉醇、多西他赛和长春瑞滨等植物来源的细胞毒抗肿瘤剂；VEGF 抑制剂如贝伐珠单抗、以及在 PCT 专利申请 WO 2005/012359、WO 2005/044853、WO 98/45332、WO 96/30046、WO 94/10202、美国专利 US7,060,269、US6,582,959、US6,703,020、US6,054,297、美国专利申请 US2006/009360、US2005/0186208、US2003/0206899、US2003/0190317、US2003/0203409 和 US2005/0112126 中公开的那些 VEGF 抑制剂。

在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂可以为免疫治疗抗肿瘤剂，其可以包括，例如：布比奈尼、克雷司汀、依托呋喃、香菇多糖、乌苯美辛、干扰素、白细胞介素、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素、淋巴毒素、BCG 疫苗、小棒状杆菌、依维莫司、左旋咪唑、多糖 K、丙考达唑（procodazole）和/或免疫检查点抑制剂（例如，CTLA4 抑制剂、TIM-3 抑制剂、PD-1 抑制剂（例如，Nivolumab（纳武单抗）、Pembrolizumab（派姆单抗）、Pidilizumab、AMP514（Amplimmune）、AMP-224、以及在 PCT 专利申请 WO2006/121168、WO2009/114335、WO2009/101611、美国专利 US 8609089、美国专利申请 US2010/028330、

US2012/0114649 中公开的其它 PD-1 抑制剂)、PD-L1 抑制剂 (例如, YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C、MDX-1105、以及在 PCT 专利申请 WO2010/077634 和美国专利 US7,943,743 中公开的其它 PD-L1 抑制剂))。

在某些实施方式中, 所述抗肿瘤剂可以包括激素治疗抗肿瘤剂。例如, 可以包括夫司他丁、己烯雌酚、氯代木香烯、醋酸甲羟孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸环丙孕酮、醋酸环丙孕酮、丹那唑、烯丙雌醇、孕酮、美帕曲星 (meparttricin)、雷洛昔芬或美洛昔芬、左旋氧氟沙星、抗雌激素 (例如, 他莫昔芬柠檬酸盐、托瑞米芬柠檬酸盐等)、避孕药、前列环烷烷、睾酮内酯、氨基丁二酰亚胺、LH-RH 激动剂 (例如, 醋酸戈舍瑞林、布舍瑞林、亮丙瑞林等)、屈洛昔芬、表雄甾烷醇、炔雌醇磺酸酯、盐酸呋苯唑、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、伏罗唑、抗雄激素 (例如, 氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁他胺等)、5 α -还原酶抑制剂 (例如, 非那雄胺、爱普列特 (Epristeride))、皮质类固醇 (例如, 地塞米松、泼尼松龙、倍他米松、曲安奈德等) 和/或雄激素合成抑制剂 (例如, 阿比特龙等)。

与抗肿瘤剂相关的疾病或病症

根据本申请的任一方面, 与施用所述抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以是由所述抗肿瘤单独引起的, 也可以是由多种治疗方案引起的, 但是其中包括所述抗肿瘤剂。

在某些实施方式中, 所述疾病或病症是由施用所述抗肿瘤剂引起的。例如, 所述疾病或病症可在施用所述抗肿瘤剂之后出现或加重。

在某些实施方式中, 在施用所述抗肿瘤剂之前, 所述受试者未患有所述疾病或病症。

例如, 所述疾病或病症可包括上皮组织疾病或病症。所述上皮组织疾病或病症可包括与内皮细胞病变相关的疾病或病症, 和/或与上皮细胞病变相关的疾病或病症。例如, 所述上皮细胞可包括皮肤上皮细胞, 口腔上皮细胞, 鼻腔上皮细胞, 胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。

在某些实施方式中, 所述内皮细胞包括血管内皮细胞。血管内皮细胞的病变可包括内皮功能障碍。例如, 所述血管内皮细胞病变可以包括退行性变性血管疾病 (例如, 动脉粥样硬化、动脉中层硬化以及小动脉硬化 (例如, 透明变性型小动脉硬化和增生型小动脉硬化))、炎症性血管疾病 (例如, 感染性动脉炎、梅毒性动脉炎、巨细胞性动脉炎、血栓闭塞性脉管炎以及风湿性动脉炎)、功能性血管疾病 (例如, 雷诺氏病、手足发绀以及红斑肢痛症) 和/或先天性血管疾病 (例如, 先天性动静脉瘘) 等。

在本申请中, 所述上皮细胞可包括皮肤上皮细胞、口腔上皮细胞、鼻腔上皮细胞、胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。例如, 所述上皮细胞病变可以包括皮肤上皮细胞病变 (例如, 皮疹、痤疮、酒糟鼻、异位性皮炎、接触性皮炎、脂溢性皮炎、狼疮、硬皮病、天疱疮、色素沉淀、

黑斑病、白癜风、荨麻疹、体癣、皮肤瘙痒、脱发、毛发改变、红斑、甲沟炎及甲裂、皮肤干燥、超敏反应以及牛皮癣)、口腔上皮细胞病变(例如,天疱疮、唇疱疹、疱疹性口炎、肉芽肿性唇炎、口腔溃疡、类天疱疮、舍格林氏综合征、贝赫切特综合征以及口腔结节病等)、鼻腔上皮细胞病变(鼻衄、鼻窦炎、鼻疖以及鼻息肉等)、胃上皮细胞病变(例如,胃炎、肠化生、胃穿孔、胃瘘、胃溃疡以及胃肠道息肉)和/或小肠上皮细胞病变(例如,肠炎、克罗恩病、肠穿孔、肠瘘、肠溃疡、溃疡性结肠炎以及 NSAIDs 肠病)等。

本申请的发明人发现,抗肿瘤剂会导致内皮细胞、内皮组织受损,从而引起皮肤组织、口腔组织、鼻腔组织和/或胃肠道组织的疾病或病症。在这些疾病或病症的发生及发展过程中,通常从内皮细胞、内皮组织的受损/病变开始发展病程,而上皮细胞也会有病变表现,并最终与施用抗肿瘤剂相关的内皮细胞病变,和/或与施用抗肿瘤剂相关的上皮细胞病变的形式表现于患者。

例如,所述疾病或病症可包括皮肤疾病或病症,五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症。

在某些实施方式中,所述皮肤疾病或病症包括脱发症,体臭,大疱性皮炎,皮肤干燥,湿疹,多形性红斑,红皮病,脂肪萎缩症,发色改变,毛发质地异常,多毛症(hirsutism),多汗症(hyperhidrosis),角化过度症,肥大症(hypertrichosis),少汗症(hypohidrosis),脂肥大,指甲改变,指甲变色,指甲丢失,指甲隆起,皮肤疼痛,手足综合征,光敏感性,瘙痒症,紫癜,痤疮样皮疹,斑丘疹,头皮疼痛,皮肤萎缩,皮肤色素沉着过多(skin hyperpigmentation),皮肤色素减退(skin hypopigmentation),皮肤硬结,皮肤溃疡,Stevens-Johnson 综合征,皮下气肿,毛细血管扩张,中毒性表皮坏死,皮疹和/或荨麻疹。

在某些实施方式中,所述皮肤疾病或病症为手足综合征。

在某些实施方式中,本申请涉及使用所述 NO-NSAID 化合物来预防,缓解和/或治疗受试者中与施用所述抗肿瘤剂(例如,VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂)相关的疾病或病症(例如,手足综合征)。

在某些实施方式中,本申请涉及使用所述 NO-NSAID 来预防,缓解和/或治疗受试者中与施用所述抗肿瘤剂(例如,EGFR 抑制剂)相关的疾病或病症(例如,皮疹)。

在某些实施方式中,所述皮肤疾病或病症的严重程度为依据 NCI-CTCAE 中的第 1 级或其以上,第 2 级或其以上,第 3 级或其以上,第 4 级或其以上,或者第 5 级。

在某些实施方式中,所述受试者包括癌症患者。在某些实施方式中,所述皮肤疾病或病症的患处与癌症的患处不同。

在本申请中,所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以与抗肿瘤剂存在统计学上显著

的相关性。在某些实施方式中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以是由抗肿瘤剂引起的。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可包括与施用抗肿瘤剂相关的皮肤疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的皮肤疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症可以包括所述皮肤组织、五官和/或胃肠道中与施用抗肿瘤剂相关的上皮组织疾病或病症。在某些实施方式中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可包括因施用抗肿瘤剂而引起的副作用或不良反应。

在本申请中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以为一种新的适应症，其可以不同于以往的任意一种其他的疾病或病症。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的诊断方式、治疗方式和/或症状均是独特的。例如，红霉素软膏可以治疗皮疹，但是对与施用抗肿瘤剂相关的皮疹没有治疗作用。

在某些实施方式中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以包括与施用抗肿瘤剂相关的皮疹、与施用抗肿瘤剂相关的手足综合征、与施用抗肿瘤剂相关的瘙痒、与施用抗肿瘤剂相关的红斑、与施用抗肿瘤剂相关的皮肤干燥、与施用抗肿瘤剂相关的脱发、与施用抗肿瘤剂相关的甲沟炎、与施用抗肿瘤剂相关的色素沉积紊乱、与施用抗肿瘤剂相关的口腔溃疡、与施用抗肿瘤剂相关的口干、与施用抗肿瘤剂相关的鼻衄、与施用抗肿瘤剂相关的鼻咽炎、与施用抗肿瘤剂相关的唇炎、与施用抗肿瘤剂相关的食管黏膜炎、与施用抗肿瘤剂相关的胃黏膜炎、与施用抗肿瘤剂相关的胃溃疡、与施用抗肿瘤剂相关的腹泻、与施用抗肿瘤剂相关的呕吐、与施用抗肿瘤剂相关的恶心、与施用抗肿瘤剂相关的厌食、与施用抗肿瘤剂相关的便秘，和/或，与施用抗肿瘤剂相关的腹痛。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症包括与施用抗肿瘤剂相关的手足综合征。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的严重程度为依据 NCI-CTCAE V5.0 中的第 1 级或以上、第 2 级或以上、第 3 级或以上、第 4 级或以上，和/或第 5 级。

在某些实施方式中，所述疾病或病症可以包括皮疹、手足综合征、瘙痒、红斑、皮肤干燥、脱发、甲沟炎、色素沉积紊乱、口腔溃疡、口干、鼻衄、鼻咽炎、唇炎、食管黏膜炎、胃黏膜炎、胃溃疡、腹泻、呕吐、恶心、厌食、便秘和/或腹痛。例如，所述疾病或病症包括手足综合征。

在某些实施方式中，所述与抗肿瘤剂相关的疾病或病症基本上无法通过施用选自下组的药剂而被治疗或缓解：1%西地那非、尿素霜、凡士林软膏、尿素软膏、溴莫尼定软膏、维生素 B6 软膏、尼古丁软膏、地塞米松软膏、氢化可的松软膏、维生素 K1 软膏（0.1%）、红霉素软膏和曲安奈德软膏。

在本申请中，所述疾病或病症的严重程度可以在所述施用抗肿瘤剂之后增加。例如，所述疾病或病症的严重程度可以增加约 5%或以上，约 10%或以上，约 15%或以上，约 20%或以上，约 25%或以上，约 30%或以上，约 35%或以上，约 40%或以上，约 45%或以上，约 50%或以上，约 60%或以上，约 70%或以上，约 80%或以上，约 90%或以上，约 100%或以上，约 200%或以上或更多。

在本申请中，在所述施用抗肿瘤剂之前，所述受试者可以未患有所述疾病或病症。在本申请中，术语“所述受试者未患有所述疾病或病症”通常是指受试者没有涉及所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的既往病史。例如，在所述施用抗肿瘤剂之前 1 天以上、1 周以上、1 个月以上、1 年以上、10 年以上或所述受试者出生以来，未患有本申请所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

药物组合及药物组合物

根据本申请的任何方面，所述药物基本上不影响所述抗肿瘤剂的治疗效果。

在本申请中，所述“基本上不影响”可以指，与单独使用所述抗肿瘤剂的治疗效果相比，使用所述 NO-NSAID 化合物和所述抗肿瘤剂的治疗效果相当，或者不产生显著的劣势。例如，对任意的受试者，与单独使用所述抗肿瘤剂的治疗效果相比，使用所述 NO-NSAID 化合物和所述抗肿瘤剂所导致的肿瘤体积减少的程度是相同的，或者，减少的程度不小于约 5%、不小于约 4%、不小于约 3%、不小于约 2%、不小于约 1%、不小于约 0.5%、不小于约 0.1%、不小于约 0.01%、不小于约 0.001%或更小。

在某些实施方式中，所述药物或所述 NO-NSAID 化合物被制备为适用于局部给药。例如，所述药物或所述 NO-NSAID 化合物可被制备为适用于透皮给药。在一些实施方式中，所述药物或所述 NO-NSAID 化合物被制备为用于局部皮肤施用。在某些实施方式中，所述药物被制备为乳膏，洗液，凝胶，软膏，油膏，喷剂，脂质体制剂，擦剂和/或气雾剂。在某些实施方式中，所述药物或所述 NO-NSAID 化合物可以被制备为软膏剂。

在一些实施方式中，所述药物或所述 NO-NSAID 化合物为口服制剂。在一些实施方式中，所述药物或所述 NO-NSAID 化合物可以为注射制剂。在一些实施方式中，所述药物或所述 NO-NSAID 化合物可以用于口腔局部施用。

在某些实施方式中，所述药物的给药部位和所述抗肿瘤剂的给药部位不同。在某些实施方式中，所述药物的给药部位不为癌症的发生部位或癌症的潜在转移部位。

在某些实施方式中，所述药物的给药方式和所述抗肿瘤剂的给药方式不同。

在所述药物中，所述 NO-NSAID 化合物的浓度可以为约 0.0001% 至约 50%。例如，所述 NO-NSAID 化合物的浓度可以为约 0.0001% (w/w) 至约 40% (w/w)，例如，可以在约 0.0001% (w/w) 至约 10% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 9.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 9% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 8.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 8% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 7.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 7% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 6.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 6% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 5.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 4.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 4% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 3.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 3% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 2.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 2% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 1.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 1% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.01% (w/w) 或更小的范围内变动。在本申请的所述药物中，所述 NO-NSAID 化合物的浓度可以为约 0.0001% (w/w) 至约 1% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.9% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.6% (w/w)、约 0.05% (w/w) 至约 0.5% (w/w)、约 0.05% (w/w) 至约 0.4% (w/w)、约 0.05% (w/w) 至约 0.3% (w/w)、约 0.05% (w/w) 至约 0.2% (w/w)、约 0.1% (w/w) 至约 0.2% (w/w) 或更小的范围内变动。例如，所述 NO-NSAID 化合物的浓度可以为约 0.5% 至约 10%。在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 5% (w/w)。在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 2.5% (w/w)。在某些实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 1% (w/w)。

在本申请中，所述药物中还可以包括一种或多种其他活性成分。例如，所述活性成分可以指具有医疗效用或者生理活性的单体化合物。例如，所述其他活性成分可以选自下组：抗炎剂、止痛剂、局部麻醉剂、抗生素、抗组胺剂、防腐剂、免疫抑制剂和抗出血剂。

在本申请中，所述药物还可以包括药学上可接受的载体。例如，所述药学上可接受的载体可以选自下组：填充剂、粘合剂、崩解剂、缓冲液、防腐剂、润滑剂、搅味剂、增稠剂、着色剂和乳化剂。

在本申请的药物组合和/或试剂盒中，在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂与所述 NO-NSAID 化合物彼此不混合。

在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂与所述 NO-NSAID 化合物各自独立地存在于单独的容器中。例如，所述药物组合中可以包括 2 种或更多种彼此独立包装的药物，其中至少一种所述药物包含本申请所述的抗肿瘤剂，且其中至少一种另外的药物包含本申请所述的 NO-NSAID 化合物。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，其中 2) 中的所述 NO-NSAID 化合物能够预防，缓解和/或治疗与 1) 中的所述抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，2) 中的所述 NO-NSAID 化合物基本上不影响 1) 中的所述抗肿瘤剂的治疗效果。

在某些实施方式中，在本申请的药物组合中，在施用 1) 的所述抗肿瘤剂之前、同时或者之后施用 2) 的所述 NO-NSAID 化合物。

预防和/或治疗方法

在本申请中，所述受试者可以包括人或非人动物。例如，所述非人动物可以选自下组：猴、鸡、鹅、猫、狗、小鼠和大鼠。此外，非人动物也可以包括任何除人以外的动物物种，例如家畜动物，或啮齿类动物，或灵长类动物，或家养动物，或家禽动物。所述人可以是高加索人、非洲人、亚洲人、闪族人，或其他种族，或各种种族的杂合体。又例如，所述人可以是老年、成年、青少年、儿童或者婴儿。

可以根据在实验动物中的有效量推测在人类中的有效量。例如，Freireich 等人描述了动物和人的剂量的相互关系(基于每平方米身体表面的毫克数)(Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.* 50, 219 (1966))。身体表面积可以从患者的身高和体重近似确定。参见例如 *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970)。

在本申请的所述方法中，所述抗肿瘤剂可以由向所述受试者施用抗肿瘤剂引起。

例如，可以在向所述受试者施用所述抗肿瘤剂之前、同时或者之后施用所述 NO-NSAID 化合物。当本申请所述的抗肿瘤剂与所述 NO-NSAID 化合物同时施用时，所述 NO-NSAID 化合物以相对于总剂量约 0.0001-10% (例如约 0.005-10%、约 0.01-10%、约 0.05-10%、约 0.1-10%、约 0.2-10%、约 0.3-10%、约 0.4-10%、约 0.5-10%、约 0.6-10%、约 0.7-10%、约 0.8-10%、约 0.9-10%、约 0.95-10%、约 1-10%、约 2-10%、约 3-10%、约 5-10%、约 6-10%、约 8-10%或更小范围) 的剂量水平施用。在所述 NO-NSAID 化合物与所述抗肿瘤剂间隔给药的实施方式中，所述 NO-NSAID 化合物可以在施用所述抗肿瘤剂之前或之后间隔给药。所述间隔的时间可以为 1 分钟、2 分钟、5 分钟、10 分钟、20 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、12 小时、18 小时、1 天、2 天、3 天、1 周、2 周、3 周、1 个月、2 个月、3 个月或更长。

本申请还提供一种方法，其包括向受试者施用 NO-NSAID 化合物，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用抗肿瘤剂且患有或易患有与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

本申请还提供一种用于预防或治疗疾病或病症的方法，包括向易患有或患有所述疾病或

病症的受试者施用 NO-NSAID 化合物，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用抗肿瘤剂。

在本申请中，所述受试者可以已经患有与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症，或者，所述受试者可具备较大概率患有与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

本申请还提供一种方法，其包括下述步骤：1) 监测被施用抗肿瘤剂的受试者的一种或多种副作用，例如皮肤组织、五官和/或胃肠道特征；2) 当所述监测显示所述受试者出现与施用所述抗肿瘤剂相关的副作用，例如皮肤疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症时，向所述受试者施用 NO-NSAID 化合物。

在本申请中，所述方法还可包括继续监控所述皮肤疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症，以及任选地减少或停用所述抗肿瘤剂。例如，所述继续监控可以指在施用所述抗肿瘤剂之后约至少 1 天、至少 1 周、至少 10 天、至少 2 周、至少 3 周、至少 1 个月、至少 3 个月或更长时间进行监控。例如，所述减少或停用可以指向所述受试者施用所述抗肿瘤剂的剂量较所述方法步骤 1) 中所述抗肿瘤剂的剂量相比，减少约至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 99% 或 100%。

在本申请中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的严重程度可以在所述施用抗肿瘤剂之后增加。例如，所述严重程度可以为增加至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90% 或更多。

在本申请中，在所述施用抗肿瘤剂之前，所述受试者可以未患有所述疾病或病症。

在本申请中，可以向所述受试者局部施用所述 NO-NSAID 化合物。例如，可以向所述受试者中基本不含癌细胞的部位局部施用所述 NO-NSAID 化合物。又例如，可以向所述受试者中的非癌症部位施用所述 NO-NSAID 化合物。

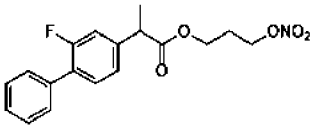
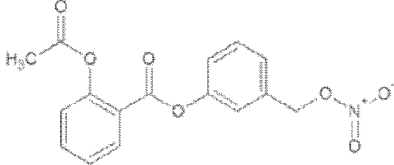
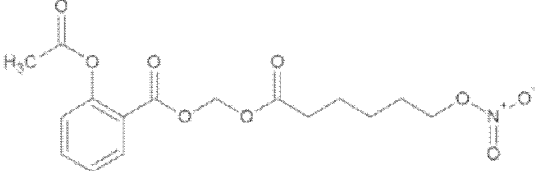
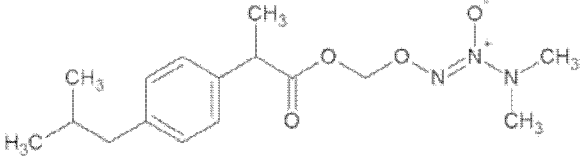
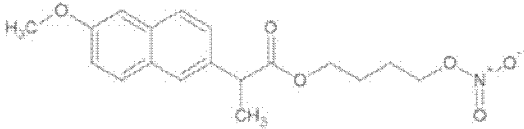
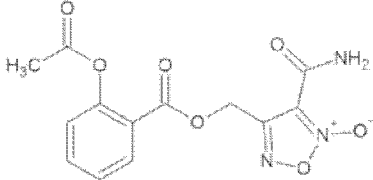
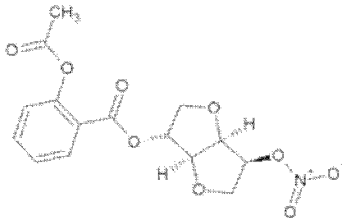
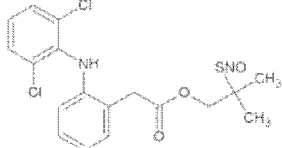
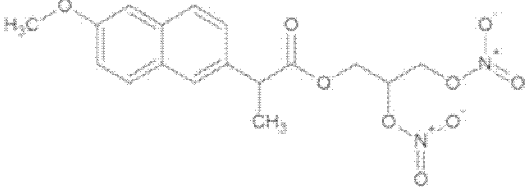
不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的 NO-NSAID 化合物，制备方法 and 用途等，而不用于限制本申请发明的范围。

实施例

NO-NSAID 化合物列表

在以下实施例中，所使用的本申请的 NO-NSAID 化合物如表 2-1 所示：

化合物结构	化合物代号
-------	-------

	<p>A1</p>
	<p>A2</p>
	<p>A3</p>
	<p>A4</p>
	<p>A5</p>
	<p>A6</p>
	<p>A7</p>
	<p>A8</p>
	<p>A9</p>

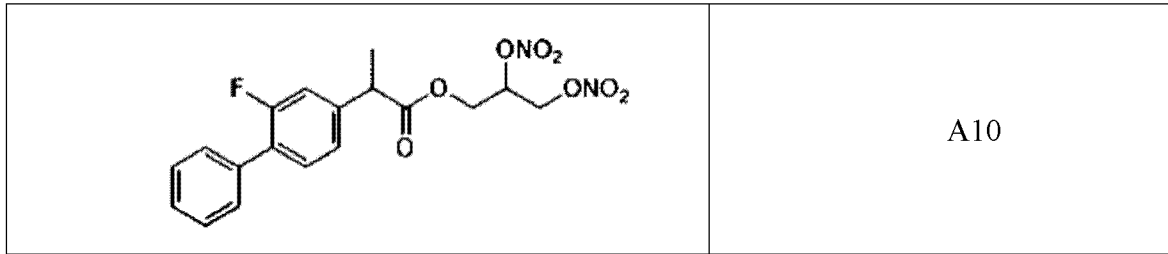


表 2-1

NO-NSAID 能够在体内预防/治疗抗肿瘤剂引起的手足综合征

构建大鼠动物模型，通过每日灌胃的方式向 8 周雌性的 SD 大鼠分别施用表 2-2 中所示的抗肿瘤剂，若干天后，大鼠的爪子出现手足综合征症状（如图 1 所示）。与在人体上类似，大鼠在服用所述抗肿瘤剂之后会出现手足综合征症状，且症状非常相似。因此，大鼠是很好的用于模拟抗肿瘤剂引起的副作用（例如手足综合征）的动物模型。

将所述大鼠（约 200g）饲养适应一周后，将其分为 NO-NSAID 组和对照组，每组 10 只，进行灌胃给药试验。将各种抗肿瘤剂溶解在蓖麻油：乙醇=1:1 的混合溶液中，灌胃前用 PBS 将所述抗肿瘤剂药物溶液稀释至所需浓度（用 PBS 溶液稀释约 3 倍），每次灌胃量不超过 2mL，给药剂量如表 2-2 所示。灌胃后，对大鼠后爪涂抹包含 NO-NSAID 的药膏，同时对对照组涂空白制剂，涂药后将大鼠置于固定筒内固定 4 小时，4 小时后放出大鼠，并用清水擦去涂药部位残留药物，放鼠回笼。抑制剂的灌胃频率如表 2-2 所示，NO-NSAID 每天只涂药一次。每日重复灌胃和涂抹操作，直到试验结束。统计涂药 15-18 天后，将涂药组保持正常或明显轻于空白对照组手足综合征的大鼠只数统计为有效抑制手足综合征大鼠的只数。

表 2-2 列出了各抗肿瘤剂和 NO-NSAID 药膏的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=空白组手足综合征出模率-涂药组手足综合征出模率）。

表 2-2 实施例 1-14 的实验条件和实验结果

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
1	索拉非尼	80 mg/kg	1 次/天	A1	0.50%	5	42.86%
					1%		42.86%
					2.50%		60.00%
					5%		83.33%
				A2	1%		50.00%
					2%		50.00%
					5%		66.67%

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率	
					10%		80.00%	
					A3		1%	50.00%
							3%	57.14%
					A4		0.50%	42.86%
							2%	71.43%
					A5		0.50%	28.57%
							1%	50.00%
							2.50%	71.43%
							5%	80.00%
					A6		1%	66.67%
					A7		1%	57.14%
					A8		1%	42.86%
							1%	28.57%
					A9		1%	28.57%
							5%	33.33%
					A10		1%	28.57%
5%	40.00%							
2	瑞戈非尼	90mg/kg	1次/天		0.50%	18	33.33%	
					A1		1%	50.00%
							2.50%	42.86%
							5%	80.00%
							1%	57.14%
					A2		5%	66.67%
							1%	42.86%
					A3		3%	71.43%
							0.50%	50.00%
					A5		1%	71.43%
							2.50%	71.43%
							5%	83.33%

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
3	卡博替尼	50mg/kg	1次/天	A1	1%	18	40.00%
					2.50%		33.33%
					5%		66.67%
				A2	1%		28.57%
					2.50%		42.86%
					5%		66.67%
				A6	1%		40.00%
					3%		42.86%
				A7	1%		33.33%
					3%		50.00%
				A5	1%		42.86%
					2.50%		60.00%
					5%		57.14%
				A8	1%		33.33%
					5%		50.00%
4	尼达尼布	110mg/kg	1次/天	A1	1%	18	33.33%
					2.50%		66.67%
					5%		66.67%
				A2	1%		33.33%
					3%		50.00%
					5%		66.67%
				A5	1%		40.00%
					2.50%		66.67%
					5%		50.00%
5	乐伐替尼	100mg/kg	2次/天	A1	1%	18	28.57%
					2.50%		57.14%
					5%		57.14%
				A2	1%		42.86%

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率	
					3%		42.86%	
					5%		71.43%	
					A5		1%	28.57%
							2.50%	71.43%
							5%	71.43%
6	安罗替尼	20mg/kg	1次/天	A1	2.50%	18	33.33%	
				A2	3%		66.67%	
				A5	2.50%		50.00%	
7	呋喹替尼	40mg/kg	1次/天	A1	2.50%	16	57.14%	
				A2	3%		71.43%	
				A5	2.50%		42.86%	
8	阿帕替尼	105mg/kg	1次/天	A1	2.50%	15	57.14%	
				A2	3%		50.00%	
				A5	2.50%		42.86%	
9	阿昔替尼	50mg/kg	1次/天	A1	2.50%	18	60.00%	
				A2	3%		40.00%	
				A5	2.50%		66.67%	
10	拉帕替尼	120 mg/kg	2次/天	A1	2.50%	15	33.33%	
				A2	3%		33.33%	
				A5	2.50%		60.00%	
11	奥木替尼	100 mg/kg	1次/天	A1	2.50%	20	50.00%	
				A2	3%		60.00%	
				A5	2.50%		66.67%	
12	舒尼替尼	120mg/kg	1次/天	A1	2.50%	15	57.14%	
				A2	3%		42.86%	
				A5	2.50%		57.14%	
13	厄达替尼	45mg/kg	1次/天	A1	2.50%	20	42.86%	
				A2	3%		71.43%	

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
				A5	2.50%		57.14%
				A7	3.00%		57.14%
14	恩科拉非尼	80mg/kg	1次/天	A1	2.50%	15	60.00%
				A2	3%		42.86%
				A5	2.50%		66.67%
				A6	1%		40.00%

从表 2-2 的结果可以看出：所述 NO-NSAID 软膏能够有效地防治抗肿瘤剂引起的手足综合征。同时，图 2 的结果也表明所述 NO-NSAID 能够有效地防治抗肿瘤剂引起的手足综合征。实验结束后，对不同组别大鼠的爪子取材，对不同组进行组织学观察（图 3），结果发现，本申请的 NO-NSAID 能够有效缓解抗肿瘤剂引起手足综合征，改善毛细血管，减轻角质形成细胞坏死、表皮分离、炎症等现象。此外，在本申请的 NO-NSAID 化合物中，当 NSAID 与 NO 的摩尔比为约 1:1 时，对与施用抗肿瘤剂相关的手足综合征的控制率更优。

NO-NSAID 能够在体内预防/治疗蛋白质大分子抑制剂引起的手足综合征

将雷莫芦单抗（Ramucirumab）或贝伐珠单抗（Bevacizumab）用生理盐水稀释至所需浓度。将所述大鼠（约 200g）饲养适应一周后，将其分组，每组 10 只，进行注射给药试验。静脉输注稀释后的雷莫芦单抗，输注 60 分钟，施用剂量为 40 mg/kg，每周施用 1 次，同时联用紫杉醇（10mg/kg）。实验组涂抹 NO-NSAID 药膏，对照组涂抹空白制剂，具体操作同上，实验持续 2-4 周，观察实验现象。

表 3 列出了施用各大分子抗肿瘤剂和 NO-NSAID 药膏的动物实验，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=空白组手足综合征出模率-涂药组手足综合征出模率）。

表 3 实施例 15-16 的实验条件和实验结果

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
15	Ramucirumab (雷莫芦单抗)	与紫杉醇联用，注射 60min	每周腹腔注射 1 次	A2	1%	23	33.33%
					5%		66.67%
				A5	2.50%		33.33%
					5%		50.00%
16				A2	1%	18	33.33%

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
	Bevacizumab (贝伐珠单抗)	5 — FU 联用, 注 射 60- 90min	每周尾 静脉注 射 1 次		5%		50.00%
A5				2.50%	50.00%		
				5%	66.67%		

由以上实验结果可知, 本申请的 NO-NSAID 药膏对大分子抗肿瘤剂引起的手足综合征具有一定的预防作用。

NO-NSAID 软膏缓解抗肿瘤剂引起的手足综合征的疼痛

在进行上述预防给药试验 (涉及预防部分的实施例 1-14) 的实验一段时间后, 对大鼠进行疼痛分析, 疼痛评估模型为大鼠的机械敏感性 (von Frey); 实验步骤如下: 首先让大鼠在房间内适应 1 小时, 然后将大鼠放入带有金属网地板的观察箱中, 让小鼠在箱中待 20 分钟, 以适应实验平台的环境。然后用 von Frey 设备来检测爪子的疼痛情况, 用特制的纤毛刺激大鼠掌心表面, 以检测动物的机械敏感性, 其力度为 0.4 克、0.8 克、1.5 克、2.5 克、4 克、8 克、10 克和 20 克 (IITC Life Science, Woodland Hills, 2390 系列)。在被施以特定的压力后, 大鼠立即抽出爪子或舔舐被定义为有反应, 而在 6 秒内没有撤回爪子被定义为无反应。大鼠移动反应被认为是一种模糊的反应, 在这种情况下会重复刺激实验。

结果如图 4-图 10 所示, 可见 NO-NSAID 对抗肿瘤剂引起的手足综合征的疼痛具有明显的缓解作用。

NO-NSAID 软膏能够治疗抗肿瘤剂引起的手足综合征

将所述大鼠 (约 200g) 饲养适应一周后, 将大鼠分成每组 10 只, 进行灌胃给药试验。将抗肿瘤剂溶解在蓖麻油: 乙醇=1:1 的混合溶液中, 灌胃前用 PBS 稀释至所需浓度 (用 PBS 溶液稀释约 3 倍), 灌胃量不超过 2mL, 给药剂量如表 4 所示。每天持续灌胃抗肿瘤剂, 直至大鼠出现手足综合征, 此时开始对大鼠进行治疗实验。具体实验操作见预防试验。涂药 5-13 天后, 将涂药恢复正常或明显轻于涂药前的大鼠只数统计为有效治疗手足综合征大鼠的只数。

表 4 列出了施用各抗肿瘤剂和 NO-NSAID 药膏的动物实验, 以及相应的实验结果 (其中, 控制率栏的数值=空白组手足综合征出模率-涂药组手足综合征出模率)。

表 4 实施例 17-26 的实验条件和实验结果

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	天数	浓度 wt%	缓解率
17	索拉非尼	80 mg/kg	1 次/2 天	A1	5	2.50%	28.57%
				A2	5	2.00%	20.00%
				A3	7	3%	42.86%
				A5	5	2.50%	50.00%
18	乐伐替尼	65mg/kg	1 次/1 天	A1	9	2.50%	40.00%
				A2	9	3%	33.33%
				A5	12	2.50%	42.86%
19	瑞戈非尼	90mg/kg	1 次/2 天	A1	8	0.50%	14.29%
				A2	7	1%	33.33%
				A3	7	1%	33.33%
				A5	6	5%	57.14%
20	舒尼替尼	120mg/kg	1 次/2 天	A1	9	2.50%	28.57%
				A2	7	3%	33.33%
				A5	7	2.50%	33.33%
21	卡博替尼	50mg/kg	1 次/2 天	A1	11	1%	28.57%
				A2	13	1%	14.29%
				A5	11	1%	33.33%
				A7	13	3%	40.00%
22	呋喹替尼	40mg/kg	1 次/2 天	A1	8	2.50%	42.86%
				A2	8	3%	50.00%
				A5	8	2.50%	28.57%
23	阿帕替尼	105 mg/kg	1 次/2 天	A1	7	2.50%	28.57%
				A2	7	3%	33.33%
				A5	6	2.50%	28.57%
24	奥木替尼	100 mg/kg	1 次/2 天	A1	12	2.50%	42.86%
				A5	10	2.50%	50.00%
25	厄达替尼	45mg/kg	1 次/2 天	A2	13	3%	28.57%
				A5	13	2.50%	40.00%

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	天数	浓度 wt%	缓解率
				A7	11	3.00%	33.33%
26	恩科拉非尼	80mg/kg	1次/2天	A1	9	2.50%	14.29%
				A5	7	2.50%	40.00%
				A6	7	1%	16.67%

从结果可以看出，本申请的 NO-NSAID 可以治抗肿瘤剂引起的手足综合征。此外，对部分实验组的疼痛缓解情况进行评估，如图 11 所示，结果表明 NO-NSAID 软膏在治疗抗肿瘤剂引起手足综合征的同时，对疼痛也有一定的缓解。

NO-NSAID 软膏能够在大鼠模型上预防/治疗化疗药物引起的手足综合征

构建大鼠动物模型。通过每日灌胃的方式给予 6 周雌性 SD 大鼠化疗药（给药剂量及药物，见表 5），若干天后，大鼠的爪部出现手足综合征。

SD 大鼠饲养适应一周（约 200 g）后，将大鼠分成每组 10 只，然后进行灌胃给药试验。化疗药溶解，每只鼠灌胃量 1mL/100g，给药剂量如表 5 所示。灌胃后，用固定筒将大鼠固定，对涂药组大鼠的爪子涂 NO-NSAID 药膏，空白组涂抹空白药膏（做空白对照）。每日重复灌胃和涂抹试验，直到空白组出现明显的手足综合征，此时将涂药组爪部皮肤保持正常或症状明显轻于空白组手足综合征的大鼠只数计算为有效抑制手足综合征大鼠的只数。

表 5 列出了化疗药和 NO-NSAID 药膏的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=空白组手足综合征出模率-涂药组手足综合征出模率）。

表 5 实施例 27-30 的实验条件和实验结果

实施例	化疗剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
27	卡培他滨	4000mg/kg	1次/天	A1	1%	40	37.50%
					3%		44.44%
				A2	2%		22.22%
					5%		28.57%
					10%		33.33%
				A3	1%		28.57%
					3%		37.50%
				A4	0.50%		25.00%
					2%		57.14%
				A5	1%		12.50%
					2.50%		22.22%
					5%		50.00%
A6	2%	42.86%					

实施例	化疗剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
				A7	1%		22.22%
				A8	2%		25.00%
28	阿糖胞苷	120mg/kg	2次/天	A2	2%	30	14.29%
					5%		42.86%
				A4	0.50%		28.57%
				A5	1%		14.29%
					2.50%		28.57%
					5%		57.14%
29	多柔比星	7mg/kg	1次/3天	A1	1%	30	50.00%
				A5	1%		37.50%
					2.50%		50.00%
30	Acclarin	130mg/kg	2次/周	A2	1%	30	28.57%
				A5	1%		28.57%
					2.50%		57.14%

从以上结果可以看出，本申请的 NO-NSAID 药膏对化疗药引起的手足综合征也有一定的预防作用，同时对疼痛及炎症有明显的缓解（图 12）。

在预防抗肿瘤剂产生手足综合征的实验中，不同机制化合物实验结果对比

将大鼠（约 200g）饲养适应一周后，将大鼠分成每组 10 只，然后进行灌胃给药试验。抗肿瘤剂（以索拉非尼为建模的抗肿瘤剂）溶解在蓖麻油：乙醇=1:1 的混合溶液中，灌胃前用 PBS 稀释至所需浓度（用 PBS 溶液稀释约 3 倍），每次灌胃量不超过 2mL，给药剂量如表 6 所示。灌胃后，对大鼠后爪涂抹不同机制药膏（NO 释放剂组、NO 释放剂与临床药物联用组、NSAID 组）的药膏，同时对照组涂空白制剂，涂药后将大鼠置于固定筒内固定 4 小时，4 小时后放出大鼠，并用清水擦去涂药部位残留药物，放鼠回笼。抑制剂的灌胃频率如表 6 所示，不同实验组每天只涂药一次。每日重复灌胃和涂抹操作，直到试验结束。统计涂药 15-18 天后，将涂药组保持正常或明显轻于空白对照组手足综合征的大鼠只数统计为有效抑制手足综合征大鼠的只数。

表 6 列出了各抗肿瘤剂和不同实验组药膏的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=空白组手足综合征出模率-涂药组手足综合征出模率）。

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
31	索拉非尼	80 mg/kg	1次/天	硝酸甘油	0.20%	15	60%
			1次/天	单硝酸异山梨酯/硝酸异山梨酯（1：1）混合软膏	0.20%	15	50.00%

实施例	抗肿瘤剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
				乙酰水杨酸	1.00%	15	14.29%
				布洛芬	2.00%	15	0%
				萘普生	2.50%	15	16.67%
				硝酸甘油+维生素 K1	0.2%+0.1%	15	43%
				硝酸甘油+红霉素	0.2%+1%	15	50.00%

从以上结果可以看出，NSAID 软膏对抗肿瘤剂引起的手足综合征基本无效或有效率很低，且在缓解的大鼠中，症状缓解较轻；从硝酸甘油和临床药物联用的结果看，NO 释放剂与临床其他药物机制联用，相较于硝酸甘油对手足综合征的效果并没有明显的改善。

在疼痛评分上可以看出，NO-NSAID 同浓度与 NSAID 比较，疼痛缓解更为明显；同时，相较硝酸甘油+其他药物机制联用，NO-NSAID 缓解疼痛效果更加明显。

NO-NSAID 缓解抗肿瘤剂对 HUVEC 细胞增殖毒性的效果

消化悬浮经培养的 HUVEC 细胞，对细胞进行计数，并接种到 96 孔板中，每孔种植 5000-10000 个细胞。将各孔分成：空白对照组、抗肿瘤剂组、抗肿瘤剂+NO-NSAID 组、抗肿瘤剂溶剂组、NO-NSAID 对照组，各组的每个孔中均含有基础培养基，每个孔最终含有的液体体积约为 100 μ L。具体分组情况如下：

- 1) 空白对照组：除正常更换培养基以外不额外加入任何溶液；
- 2) 抗肿瘤剂组：加入抗肿瘤剂溶液（最终浓度如表 7-1 和表 7-2 所示，抗肿瘤剂溶液的溶剂为 DMSO）；
- 3) 抗肿瘤剂+NO-NSAID 组：加入抗肿瘤剂溶液以及 NO-NSAID 溶液（抗肿瘤剂和 NO-NSAID 的最终浓度如表 7-1 和表 7-2 所示，并根据 NO-NSAID 的溶解性，选择 NO-NSAID 溶液的溶剂为乙醇或无菌水，各分组的总体积细微差异通过加入所选择的相应溶剂补齐）；
- 4) 抗肿瘤剂溶剂组：加入与组 2) 中对应所述抗肿瘤剂溶液中所含有的、等体积的 DMSO；
- 5) NO-NSAID 对照组：加入与组 3) 中对应所述 NO-NSAID 所含有的、同体积同种类的溶剂（例如，乙醇或无菌水）。

抗肿瘤剂溶剂组不参与数据处理，仅作为评价实验系统误差的参考。NO-NSAID 溶剂对照组用于数据校正，从而排除溶剂对结果的影响。

继续培养 24-48 小时后，使用 Cell Counting Kit-8 (CCK-8) 检测试剂盒 (C0037, 上海碧云天生物科技有限公司, Beyotime Biotechnology) 测定细胞的存活率，从而计算抗肿瘤剂对细胞的增殖毒性以及 NO-NSAID 对增殖毒性的缓解作用。使用 GraphPad Prism 6.0 软件、t 检

验对结果进行统计分析和画图。

表 7-1 和表 7-2 列出了各种抗肿瘤剂和 NO-NSAID 的组合,以及相应的实验结果(其中,细胞存活率栏的数据标识是与抗肿瘤剂相比,相应的抗肿瘤剂和 NO-NSAID 组所增加的存活细胞的百分比)。图 14-图 21 分别表示向 HUVEC 细胞给予抗肿瘤剂和 NO-NSAID 的 24 小时后,通过 CCK-8 法测定的细胞增殖毒性的示例性结果。其中,横坐标表示不同的实验组和对照组;纵坐标表示细胞的存活率(以空白对照组的细胞存活率为 100%计算其他实验组或溶剂对照组中细胞的存活百分率)。*表示 $P < 0.05$,与相应的抗肿瘤剂单独给药组相比具有显著差异;利用 t-test 统计检验。

表 7-1 实施例 32-的实验条件和实验结果

实施例	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
32	阿法替尼 (10 μ M)	A1	100 μ M	50
	奥木替尼 (10 μ M)			37
	拉帕替尼 (5 μ M)			27
	吉非替尼 (10 μ M)			30
	达克替尼 (5 μ M)			59
	安罗替尼 (5 μ M)			16
	瑞戈非尼 (5 μ M)			64
	卡博替尼 (5 μ M)			4
	乐伐替尼 (10 μ M)			28
	索拉非尼 (5 μ M)			51
	呋喹替尼 (10 μ M)			23
	法米替尼 (5 μ M)			70
	阿帕替尼 (10 μ M)			43
	阿西替尼 (10 μ M)			65
	舒尼替尼 (5 μ M)			11
	厄达替尼 (10 μ M)			51
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			80
依维莫司 (5 μ M)	62			
威罗非尼 (5 μ M)	45			
恩科拉非尼 (5 μ M)	65			

实施例	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	司美替尼 (5 μ M)			51
	达拉非尼 (10 μ M)			53
33	阿法替尼 (10 μ M)	A2	100 μ M	46
	奥木替尼 (10 μ M)			33
	拉帕替尼 (5 μ M)			16
	吉非替尼 (10 μ M)			76
	达克替尼 (5 μ M)			12
	安罗替尼 (5 μ M)			78
	瑞戈非尼 (5 μ M)			50
	卡博替尼 (5 μ M)			10
	乐伐替尼 (10 μ M)			34
	索拉非尼 (5 μ M)			56
	呋喹替尼 (10 μ M)			41
	法米替尼 (5 μ M)			31
	阿帕替尼 (10 μ M)			56
	阿西替尼 (10 μ M)			77
	舒尼替尼 (5 μ M)			65
	厄达替尼 (10 μ M)			49
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			73
	依维莫司 (5 μ M)			33
	威罗非尼 (5 μ M)			54
	恩科拉非尼 (5 μ M)			76
司美替尼 (5 μ M)	83			
达拉非尼 (10 μ M)	49			
34	阿法替尼 (10 μ M)	A3	100 μ M	32
	奥木替尼 (10 μ M)			57
	拉帕替尼 (5 μ M)			40
	吉非替尼 (10 μ M)			26

实施例	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	达克替尼 (5 μ M)			32
	安罗替尼 (5 μ M)			73
	瑞戈非尼 (5 μ M)			55
	卡博替尼 (5 μ M)			56
	乐伐替尼 (10 μ M)			69
	索拉非尼 (5 μ M)			3
	呋喹替尼 (10 μ M)			22
	法米替尼 (5 μ M)			39
	阿帕替尼 (10 μ M)			15
	阿西替尼 (10 μ M)			35
	舒尼替尼 (5 μ M)			50
	厄达替尼 (10 μ M)			59
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			28
	依维莫司 (5 μ M)			56
	威罗非尼 (5 μ M)			80
	恩科拉非尼 (5 μ M)			28
司美替尼 (5 μ M)	49			
达拉非尼 (10 μ M)	64			
35	阿法替尼 (10 μ M)	A4	100 μ M	70
	奥木替尼 (10 μ M)			28
	拉帕替尼 (5 μ M)			30
	吉非替尼 (10 μ M)			42
	达克替尼 (5 μ M)			71
	安罗替尼 (5 μ M)			67
	瑞戈非尼 (5 μ M)			74
	卡博替尼 (5 μ M)			13
	乐伐替尼 (10 μ M)			74
	索拉非尼 (5 μ M)			76

实施例	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	呋喹替尼 (10 μ M)			62
	法米替尼 (5 μ M)			69
	阿帕替尼 (10 μ M)			52
	阿西替尼 (10 μ M)			39
	舒尼替尼 (5 μ M)			34
	厄达替尼 (10 μ M)			45
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			30
	依维莫司 (5 μ M)			1
	威罗非尼 (5 μ M)			58
	恩科拉非尼 (5 μ M)			59
	司美替尼 (5 μ M)			34
	达拉非尼 (10 μ M)			33
36	阿法替尼 (10 μ M)	A5	100 μ M	69
	奥木替尼 (10 μ M)			48
	拉帕替尼 (5 μ M)			62
	吉非替尼 (10 μ M)			21
	达克替尼 (5 μ M)			75
	安罗替尼 (5 μ M)			57
	瑞戈非尼 (5 μ M)			83
	卡博替尼 (5 μ M)			60
	乐伐替尼 (10 μ M)			32
	索拉非尼 (5 μ M)			1
	呋喹替尼 (10 μ M)			37
	法米替尼 (5 μ M)			35
	阿帕替尼 (10 μ M)			59
	阿西替尼 (10 μ M)			-2
	舒尼替尼 (5 μ M)			44
	厄达替尼 (10 μ M)			43

实施例	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			48
	依维莫司 (5 μ M)			28
	威罗非尼 (5 μ M)			24
	恩科拉非尼 (5 μ M)			28
	司美替尼 (5 μ M)			61
	达拉非尼 (10 μ M)			65
37	阿法替尼 (10 μ M)	A6	100 μ M	45
	奥木替尼 (10 μ M)			28
	拉帕替尼 (5 μ M)			41
	吉非替尼 (10 μ M)			77
	达克替尼 (5 μ M)			75
	安罗替尼 (5 μ M)			50
	瑞戈非尼 (5 μ M)			66
	卡博替尼 (5 μ M)			0
	乐伐替尼 (10 μ M)			23
	索拉非尼 (5 μ M)			24
	呋喹替尼 (10 μ M)			53
	法米替尼 (5 μ M)			66
	阿帕替尼 (10 μ M)			41
	阿西替尼 (10 μ M)			22
	舒尼替尼 (5 μ M)			58
	厄达替尼 (10 μ M)			56
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			32
	依维莫司 (5 μ M)			52
	威罗非尼 (5 μ M)			42
	恩科拉非尼 (5 μ M)			51
司美替尼 (5 μ M)	64			
达拉非尼 (10 μ M)	21			

实施例	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
38	阿法替尼 (10 μ M)	A7	100 μ M	59
	奥木替尼 (10 μ M)			49
	拉帕替尼 (5 μ M)			66
	吉非替尼 (10 μ M)			71
	达克替尼 (5 μ M)			56
	安罗替尼 (5 μ M)			56
	瑞戈非尼 (5 μ M)			21
	卡博替尼 (5 μ M)			31
	乐伐替尼 (10 μ M)			55
	索拉非尼 (5 μ M)			5
	呋喹替尼 (10 μ M)			32
	法米替尼 (5 μ M)			17
	阿帕替尼 (10 μ M)			78
	阿西替尼 (10 μ M)			44
	舒尼替尼 (5 μ M)			49
	厄达替尼 (10 μ M)			32
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			60
	依维莫司 (5 μ M)			60
	威罗非尼 (5 μ M)			27
	恩科拉非尼 (5 μ M)			58
司美替尼 (5 μ M)	55			
达拉非尼 (10 μ M)	44			
39	阿法替尼 (10 μ M)	A8	100 μ M	69
	奥木替尼 (10 μ M)			27
	拉帕替尼 (5 μ M)			23
	吉非替尼 (10 μ M)			19
	达克替尼 (5 μ M)			72
	安罗替尼 (5 μ M)			72

实施例	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	瑞戈非尼 (5 μ M)			75
	卡博替尼 (5 μ M)			38
	乐伐替尼 (10 μ M)			24
	索拉非尼 (5 μ M)			14
	呋喹替尼 (10 μ M)			72
	法米替尼 (5 μ M)			51
	阿帕替尼 (10 μ M)			41
	阿西替尼 (10 μ M)			59
	舒尼替尼 (5 μ M)			74
	厄达替尼 (10 μ M)			63
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			52
	依维莫司 (5 μ M)			55
	威罗非尼 (5 μ M)			28
	恩科拉非尼 (5 μ M)			60
	司美替尼 (5 μ M)			62
达拉非尼 (10 μ M)	64			
40	阿法替尼 (10 μ M)	A9	100 μ M	32
	奥木替尼 (10 μ M)			42
	拉帕替尼 (5 μ M)			40
	吉非替尼 (10 μ M)			40
	达克替尼 (5 μ M)			39
	安罗替尼 (5 μ M)			58
	瑞戈非尼 (5 μ M)			40
	卡博替尼 (5 μ M)			0
	乐伐替尼 (10 μ M)			43
	索拉非尼 (5 μ M)			48
	呋喹替尼 (10 μ M)			56
	法米替尼 (5 μ M)			33

实施例	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	阿帕替尼 (10 μ M)			62
	阿西替尼 (10 μ M)			45
	舒尼替尼 (5 μ M)			16
	厄达替尼 (10 μ M)			42
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			29
	依维莫司 (5 μ M)			7
	威罗非尼 (5 μ M)			39
	恩科拉非尼 (5 μ M)			15
	司美替尼 (5 μ M)			36
	达拉非尼 (10 μ M)			35
41	阿法替尼 (10 μ M)	A10	100 μ M	56
	奥木替尼 (10 μ M)			48
	拉帕替尼 (5 μ M)			32
	吉非替尼 (10 μ M)			40
	达克替尼 (5 μ M)			37
	安罗替尼 (5 μ M)			27
	瑞戈非尼 (5 μ M)			48
	卡博替尼 (5 μ M)			49
	乐伐替尼 (10 μ M)			57
	索拉非尼 (5 μ M)			13
	呋喹替尼 (10 μ M)			59
	法米替尼 (5 μ M)			49
	阿帕替尼 (10 μ M)			58
	阿西替尼 (10 μ M)			-7
	舒尼替尼 (5 μ M)			21
	厄达替尼 (10 μ M)			23
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			32
依维莫司 (5 μ M)	21			

实施例	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	威罗非尼 (5 μ M)			63
	恩科拉非尼 (5 μ M)			33
	司美替尼 (5 μ M)			46
	达拉非尼 (10 μ M)			42

从以上结果和图 14-16 的结果可以看出, 抗肿瘤剂对 HUVEC 细胞具有一定的毒性, 而加入 NO-NSAID 后, 细胞存活率增加, 说明 NO-NSAID 对抗肿瘤剂引起的增殖毒性有明显的缓解作用。

表 7-2 不同 NO-NSAID 化合物浓度对抗肿瘤剂缓解率

	抑制剂	NO-NSAID 缓解率 % (平均数)			
		A1 (0.1 μ M)	A1 (1 μ M)	A1 (100 μ M)	A1 (500 μ M)
42	瑞戈非尼 (5 μ M)	21	27	64	42
	卡博替尼 (5 μ M)	10	10	4	15
	乐伐替尼 (10 μ M)	21	13	28	10
	索拉非尼 (5 μ M)	1	14	51	8
	阿法替尼 (10 μ M)	13	20	50	25
	奥木替尼 (10 μ M)	25	20	37	31
	拉帕替尼 (5 μ M)	27	23	27	24
	舒尼替尼 (5 μ M)	19	5	11	29
	英菲格拉替尼 (15 μ M)	23	14	80	25
	依维莫司 (5 μ M)	4	-2	62	20
	司美替尼 (5 μ M)	36	28	51	25
	达拉非尼 (10 μ M)	22	48	53	37
	43	抑制剂	NO-NSAID 缓解率 % (平均数)		
A2 (0.1 μ M)			A2 (1 μ M)	A2 (100 μ M)	A2 (500 μ M)
43	瑞戈非尼 (5 μ M)	32	30	50	36
	卡博替尼 (5 μ M)	3	4	10	12
	乐伐替尼 (10 μ M)	25	24	34	31

	索拉非尼 (5 μ M)	5	20	56	17
	阿法替尼 (10 μ M)	15	17	46	38
	奥木替尼 (10 μ M)	24	24	33	23
	拉帕替尼 (5 μ M)	14	32	16	20
	舒尼替尼 (5 μ M)	13	7	65	2
	英菲格拉替尼 (15 μ M)	30	18	73	17
	依维莫司 (5 μ M)	-11	-6	33	-9
	司美替尼 (5 μ M)	34	48	83	30
	达拉非尼 (10 μ M)	23	36	49	30
	抑制剂	NO-NSAID 缓解率 % (平均数)			
		A3 (0.1 μ M)	A3 (1 μ M)	A3 (100 μ M)	A3 (500 μ M)
44	瑞戈非尼 (5 μ M)	32	37	55	26
	卡博替尼 (5 μ M)	14	29	56	24
	乐伐替尼 (10 μ M)	21	14	69	20
	索拉非尼 (5 μ M)	13	7	3	29
	阿法替尼 (10 μ M)	15	24	32	22
	奥木替尼 (10 μ M)	27	35	57	23
	拉帕替尼 (5 μ M)	20	20	40	19
	舒尼替尼 (5 μ M)	10	37	50	7
	英菲格拉替尼 (15 μ M)	18	28	28	20
	依维莫司 (5 μ M)	-8	-8	56	1
	司美替尼 (5 μ M)	28	53	49	34
	达拉非尼 (10 μ M)	25	30	64	33
	抑制剂	NO-NSAID 缓解率 % (平均数)			
45		A4 (0.1 μ M)	A4 (1 μ M)	A4 (100 μ M)	A4 (500 μ M)
	瑞戈非尼 (5 μ M)	29	26	74	26
	卡博替尼 (5 μ M)	3	9	13	11

	乐伐替尼 (10 μ M)	24	15	74	14
	索拉非尼 (5 μ M)	4	17	76	16
	阿法替尼 (10 μ M)	18	35	70	14
	奥木替尼 (10 μ M)	25	38	28	30
	拉帕替尼 (5 μ M)	20	17	30	28
	舒尼替尼 (5 μ M)	19	20	34	20
	英菲格拉替尼 (15 μ M)	23	39	30	18
	依维莫司 (5 μ M)	10	-2	1	4
	司美替尼 (5 μ M)	35	33	34	41
	达拉非尼 (10 μ M)	20	34	33	41
46	抑制剂	NO-NSAID 缓解率 % (平均数)			
		A5 (0.1 μ M)	A5 (1 μ M)	A5 (100 μ M)	A5 (500 μ M)
	瑞戈非尼 (5 μ M)	29	46	83	22
	卡博替尼 (5 μ M)	1	15	60	24
	乐伐替尼 (10 μ M)	11	44	32	16
	索拉非尼 (5 μ M)	20	20	1	3
	阿法替尼 (10 μ M)	24	28	69	22
	奥木替尼 (10 μ M)	19	34	48	39
	拉帕替尼 (5 μ M)	26	35	62	36
	舒尼替尼 (5 μ M)	20	40	44	31
	英菲格拉替尼 (15 μ M)	28	30	48	34
	依维莫司 (5 μ M)	0	-7	28	-2
	司美替尼 (5 μ M)	38	42	61	26
	达拉非尼 (10 μ M)	27	28	65	31

从表 7-2 和图 17-图 21 的结果可知, 相同的 NO-NSAID 在不同浓度下, 均能够不同程度上缓解抗肿瘤剂对 HUVEC 细胞的增殖毒性。

NO-NSAID 缓解抗肿瘤剂对人永生化表皮细胞 (HaCaT)、人口腔黏膜上皮角质细胞 (HOK)、人小肠上皮细胞 (FHs 74 Int)、胃上皮细胞 (GES-1) 的细胞增殖毒性的效果

培养多种上皮细胞用于实验，其中：实施例 47-51 使用人永生化表皮细胞 (HaCaT)，结果对应表 8-1；实施例 52-56 使用人口腔黏膜上皮角质细胞 (HOK)，结果对应表 8-2；实施例 57-61 使用胃上皮细胞 (GES-1)，结果对应表 8-3；实施例 62-66 使用人小肠上皮细胞 (FHs 74 Int)，结果对应表 8-4。

消化悬浮经培养的细胞，对细胞进行计数，接种到 96 孔板中，每孔种植 5000-10000 个细胞。将各孔分成：空白对照组、抗肿瘤剂组、抗肿瘤剂+NO-NSAID 组、抗肿瘤剂组、NO-NSAID 溶剂对照组，各组的每个孔中均含有基础培养基，每个孔最终含有的液体体积约为 100 μ L。具体分组情况如下：

- 1) 空白对照组：除正常更换培养基以外不额外加入任何溶液；
- 2) 抗肿瘤剂组：加入抗肿瘤剂溶液（最终浓度如表 8-1 至表 8-4 所示，抗肿瘤剂溶液的溶剂为 DMSO）；
- 3) 抗肿瘤剂+NO-NSAID 组：加入抗肿瘤剂溶液以及 NO-NSAID 溶液（抗肿瘤剂和 NO-NSAID 的最终浓度如表 8-1 至表 8-4 所示，并根据 NO-NSAID 的溶解性，选择 NO-NSAID 溶液的溶剂为乙醇或无菌水，各分组的总体积细微差异通过加入所选择的相应溶剂补齐）；
- 4) 抗肿瘤剂溶剂组：加入与组 2) 中对应所述抗肿瘤剂溶液中所含有的、等体积的 DMSO；
- 5) NO-NSAID 溶剂对照组：加入与组 3) 中对应所述 NO-NSAID 中所含有的、同体积同种类的溶剂（例如，乙醇或无菌水）。

抗肿瘤剂溶剂组不参与数据处理，仅作为评价实验系统误差的参考。NO-NSAID 溶剂对照组用于数据校正，从而排除溶剂对结果的影响。

继续培养 24-48 小时后，使用 Cell Counting Kit-8 (CCK-8) 检测试剂盒 (C0037, 上海碧云天生物科技有限公司, Beyotime Biotechnology) 测定细胞的存活率，从而计算抗肿瘤剂对细胞的增殖毒性以及 NO-NSAID 对增殖毒性的缓解作用。使用 GraphPad Prism 6.0 软件、t 检验对结果进行统计分析和画图。

表 8-1 至表 8-4 列出了各种抗肿瘤剂和 NO-NSAID 的组合，以及相应的实验结果（其中，细胞存活率栏的数据标识是与抗肿瘤剂组相比，相应的抗肿瘤剂+NO-NSAID 组所增加的存活细胞的百分比）。图 22 表示 HaCaT 细胞上的实验结果，图 23 表示 HOK 细胞上的实验结果，图 24 表示 GES-1 细胞上的实验结果，图 25 表示 FHs 74 Int 细胞上的实验结果。其中，横坐标表示不同的实验组和对照组；纵坐标表细胞的存活率（以空白对照组的细胞存活率为

100%计算其他实验组或溶剂对照组中细胞的存活百分率)。其中*表示 $P < 0.05$, 与相应的抗肿瘤剂单独给药组相比具有显著差异; 利用 t-test 统计检验。

表 8-1 实施例 47-51 的实验条件和实验结果

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
47	瑞戈非尼 (5 μ M)	A1	100 μ M	41
	卡博替尼 (5 μ M)			36
	乐伐替尼 (10 μ M)			24
	索拉非尼 (5 μ M)			25
	阿法替尼 (10 μ M)			38
	奥木替尼 (10 μ M)			42
	拉帕替尼 (5 μ M)			33
	舒尼替尼 (5 μ M)			15
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			-6
	依维莫司 (5 μ M)			-3
	司美替尼 (5 μ M)			19
	达拉非尼 (10 μ M)			2
	48			瑞戈非尼 (5 μ M)
卡博替尼 (5 μ M)		36		
乐伐替尼 (10 μ M)		1		
索拉非尼 (5 μ M)		33		
阿法替尼 (10 μ M)		20		
奥木替尼 (10 μ M)		34		
拉帕替尼 (5 μ M)		18		
舒尼替尼 (5 μ M)		31		
英菲格拉替尼 (15 μ M)		16		
依维莫司 (5 μ M)		7		
司美替尼 (5 μ M)		18		

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	达拉非尼 (10 μ M)			21
49	瑞戈非尼 (5 μ M)	A3	100 μ M	33
	卡博替尼 (5 μ M)			24
	乐伐替尼 (10 μ M)			0
	索拉非尼 (5 μ M)			33
	阿法替尼 (10 μ M)			24
	奥木替尼 (10 μ M)			37
	拉帕替尼 (5 μ M)			22
	舒尼替尼 (5 μ M)			19
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			1
	依维莫司 (5 μ M)			-10
	司美替尼 (5 μ M)			20
	达拉非尼 (10 μ M)			3
	50			瑞戈非尼 (5 μ M)
卡博替尼 (5 μ M)		37		
乐伐替尼 (10 μ M)		17		
索拉非尼 (5 μ M)		32		
阿法替尼 (10 μ M)		31		
奥木替尼 (10 μ M)		26		
拉帕替尼 (5 μ M)		25		
舒尼替尼 (5 μ M)		16		
英菲格拉替尼 (15 μ M)		12		
依维莫司 (5 μ M)		-4		
司美替尼 (5 μ M)		3		
达拉非尼 (10 μ M)	1			
51	瑞戈非尼 (5 μ M)	A5	100 μ M	22

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	卡博替尼 (5μM)			44
	乐伐替尼 (10μM)			9
	索拉非尼 (5μM)			31
	阿法替尼 (10μM)			32
	奥木替尼 (10μM)			40
	拉帕替尼 (5μM)			41
	舒尼替尼 (5μM)			33
	英菲格拉替尼 (15μM)			12
	依维莫司 (5μM)			9
	司美替尼 (5μM)			13
	达拉非尼 (10μM)			7

从表 8-1 和图 22 中的结果可以看出：抗肿瘤剂对皮肤细胞 (HaCaT) 有增殖毒性，而 NO-NSAID 对抗肿瘤剂引起的增殖毒性有明显的缓解作用。

表 8-2 实施例 52-56 的实验条件和实验结果

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
52	瑞戈非尼 (5μM)	A1	100 μM	22
	卡博替尼 (5μM)			23
	乐伐替尼 (10μM)			38
	索拉非尼 (5μM)			22
	阿法替尼 (10μM)			41
	奥木替尼 (10μM)			40
	拉帕替尼 (5μM)			12
	舒尼替尼 (5μM)			9
	英菲格拉替尼 (15μM)			1
	依维莫司 (5μM)			-2
	司美替尼 (5μM)			15

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	达拉非尼 (10 μ M)			2
53	瑞戈非尼 (5 μ M)	A2	100 μ M	3
	卡博替尼 (5 μ M)			22
	乐伐替尼 (10 μ M)			19
	索拉非尼 (5 μ M)			31
	阿法替尼 (10 μ M)			24
	奥木替尼 (10 μ M)			32
	拉帕替尼 (5 μ M)			-8
	舒尼替尼 (5 μ M)			27
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			21
	依维莫司 (5 μ M)			8
	司美替尼 (5 μ M)			13
	达拉非尼 (10 μ M)			22
54	瑞戈非尼 (5 μ M)	A3	100 μ M	12
	卡博替尼 (5 μ M)			8
	乐伐替尼 (10 μ M)			18
	索拉非尼 (5 μ M)			30
	阿法替尼 (10 μ M)			27
	奥木替尼 (10 μ M)			35
	拉帕替尼 (5 μ M)			-4
	舒尼替尼 (5 μ M)			14
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			7
	依维莫司 (5 μ M)			-8
	司美替尼 (5 μ M)			16
	达拉非尼 (10 μ M)			4
55	瑞戈非尼 (5 μ M)	A4	100 μ M	15

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	卡博替尼 (5 μ M)			24
	乐伐替尼 (10 μ M)			33
	索拉非尼 (5 μ M)			29
	阿法替尼 (10 μ M)			34
	奥木替尼 (10 μ M)			24
	拉帕替尼 (5 μ M)			0
	舒尼替尼 (5 μ M)			11
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			18
	依维莫司 (5 μ M)			-3
	司美替尼 (5 μ M)			-2
	达拉非尼 (10 μ M)			2
56	瑞戈非尼 (5 μ M)	A5	100 μ M	-2
	卡博替尼 (5 μ M)			32
	乐伐替尼 (10 μ M)			25
	索拉非尼 (5 μ M)			28
	阿法替尼 (10 μ M)			36
	奥木替尼 (10 μ M)			38
	拉帕替尼 (5 μ M)			22
	舒尼替尼 (5 μ M)			29
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			17
	依维莫司 (5 μ M)			10
	司美替尼 (5 μ M)			8
达拉非尼 (10 μ M)	8			

从表 8-2 和图 23 的结果中可以看出：抗肿瘤剂对人口腔黏膜上皮角质细胞（HOK）有增殖毒性，而 NO-NSAID 对抗肿瘤剂引起的增殖毒性有明显的缓解作用。

表 8-3 实施例 57-61 的实验条件和实验结果

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
57	瑞戈非尼 (5 μ M)	A1	100 μ M	34
	卡博替尼 (5 μ M)			28
	乐伐替尼 (10 μ M)			41
	索拉非尼 (5 μ M)			15
	阿法替尼 (10 μ M)			24
	奥木替尼 (10 μ M)			38
	拉帕替尼 (5 μ M)			31
	舒尼替尼 (5 μ M)			-2
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			23
	依维莫司 (5 μ M)			24
	司美替尼 (5 μ M)			18
	达拉非尼 (10 μ M)			6
58	瑞戈非尼 (5 μ M)	A2	100 μ M	18
	卡博替尼 (5 μ M)			27
	乐伐替尼 (10 μ M)			23
	索拉非尼 (5 μ M)			24
	阿法替尼 (10 μ M)			3
	奥木替尼 (10 μ M)			30
	拉帕替尼 (5 μ M)			16
	舒尼替尼 (5 μ M)			18
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			39
	依维莫司 (5 μ M)			31
	司美替尼 (5 μ M)			17
	达拉非尼 (10 μ M)			25
59	瑞戈非尼 (5 μ M)	A3	100 μ M	26
	卡博替尼 (5 μ M)			14

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	乐伐替尼 (10 μ M)			22
	索拉非尼 (5 μ M)			24
	阿法替尼 (10 μ M)			7
	奥木替尼 (10 μ M)			33
	拉帕替尼 (5 μ M)			20
	舒尼替尼 (5 μ M)			4
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			28
	依维莫司 (5 μ M)			19
	司美替尼 (5 μ M)			19
	达拉非尼 (10 μ M)			7
	60			瑞戈非尼 (5 μ M)
卡博替尼 (5 μ M)		29		
乐伐替尼 (10 μ M)		36		
索拉非尼 (5 μ M)		22		
阿法替尼 (10 μ M)		16		
奥木替尼 (10 μ M)		21		
拉帕替尼 (5 μ M)		22		
舒尼替尼 (5 μ M)		0		
英菲格拉替尼 (15 μ M)		36		
依维莫司 (5 μ M)		23		
司美替尼 (5 μ M)		2		
达拉非尼 (10 μ M)	6			
61	瑞戈非尼 (5 μ M)	A5	100 μ M	14
	卡博替尼 (5 μ M)			37
	乐伐替尼 (10 μ M)			29
	索拉非尼 (5 μ M)			22

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	阿法替尼 (10 μ M)			18
	奥木替尼 (10 μ M)			35
	拉帕替尼 (5 μ M)			40
	舒尼替尼 (5 μ M)			21
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			36
	依维莫司 (5 μ M)			33
	司美替尼 (5 μ M)			12
	达拉非尼 (10 μ M)			12

从表 8-3 和图 24 中的结果可以看出：抗肿瘤剂对人小肠上皮细胞 (FHs 74 Int) 有增殖毒性，而 NO-NSAID 对抗肿瘤剂引起的增殖毒性有明显的缓解作用。

表 8-4 实施例 62-66 的实验条件和实验结果

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
62	瑞戈非尼 (5 μ M)	A1	100 μ M	37
	卡博替尼 (5 μ M)			27
	乐伐替尼 (10 μ M)			43
	索拉非尼 (5 μ M)			17
	阿法替尼 (10 μ M)			39
	奥木替尼 (10 μ M)			34
	拉帕替尼 (5 μ M)			35
	舒尼替尼 (5 μ M)			21
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			0
	依维莫司 (5 μ M)			19
	司美替尼 (5 μ M)			29
	达拉非尼 (10 μ M)			-9
63	瑞戈非尼 (5 μ M)	A2	100 μ M	21

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	卡博替尼 (5 μ M)			26
	乐伐替尼 (10 μ M)			26
	索拉非尼 (5 μ M)			26
	阿法替尼 (10 μ M)			22
	奥木替尼 (10 μ M)			25
	拉帕替尼 (5 μ M)			20
	舒尼替尼 (5 μ M)			36
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			20
	依维莫司 (5 μ M)			27
	司美替尼 (5 μ M)			27
	达拉非尼 (10 μ M)			13
	瑞戈非尼 (5 μ M)			29
	卡博替尼 (5 μ M)			13
	乐伐替尼 (10 μ M)			25
	索拉非尼 (5 μ M)			26
	阿法替尼 (10 μ M)			26
	奥木替尼 (10 μ M)			29
64	拉帕替尼 (5 μ M)	A3	100 μ M	23
	舒尼替尼 (5 μ M)			25
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			6
	依维莫司 (5 μ M)			14
	司美替尼 (5 μ M)			29
	达拉非尼 (10 μ M)			-8
	瑞戈非尼 (5 μ M)			31
65	卡博替尼 (5 μ M)	A4	100 μ M	28
	乐伐替尼 (10 μ M)			38

	抑制剂	NO-NSAID	最终浓度	缓解率 % (平均数)
	索拉非尼 (5 μ M)			24
	阿法替尼 (10 μ M)			33
	奥木替尼 (10 μ M)			16
	拉帕替尼 (5 μ M)			26
	舒尼替尼 (5 μ M)			23
	英菲格拉替尼 (15 μ M)			17
	依维莫司 (5 μ M)			18
	司美替尼 (5 μ M)			14
	达拉非尼 (10 μ M)			-9
	66			瑞戈非尼 (5 μ M)
卡博替尼 (5 μ M)		36		
乐伐替尼 (10 μ M)		32		
索拉非尼 (5 μ M)		24		
阿法替尼 (10 μ M)		34		
奥木替尼 (10 μ M)		31		
拉帕替尼 (5 μ M)		43		
舒尼替尼 (5 μ M)		38		
英菲格拉替尼 (15 μ M)		16		
依维莫司 (5 μ M)		28		
司美替尼 (5 μ M)		23		
达拉非尼 (10 μ M)		-3		

从表 8-4 和图 25 中的结果可以看出：抗肿瘤剂对人胃上皮细胞（GES-1）有增殖毒性，而 NO-NSAID 对抗肿瘤剂引起的增殖毒性有明显的缓解作用。

权 利 要 求 书

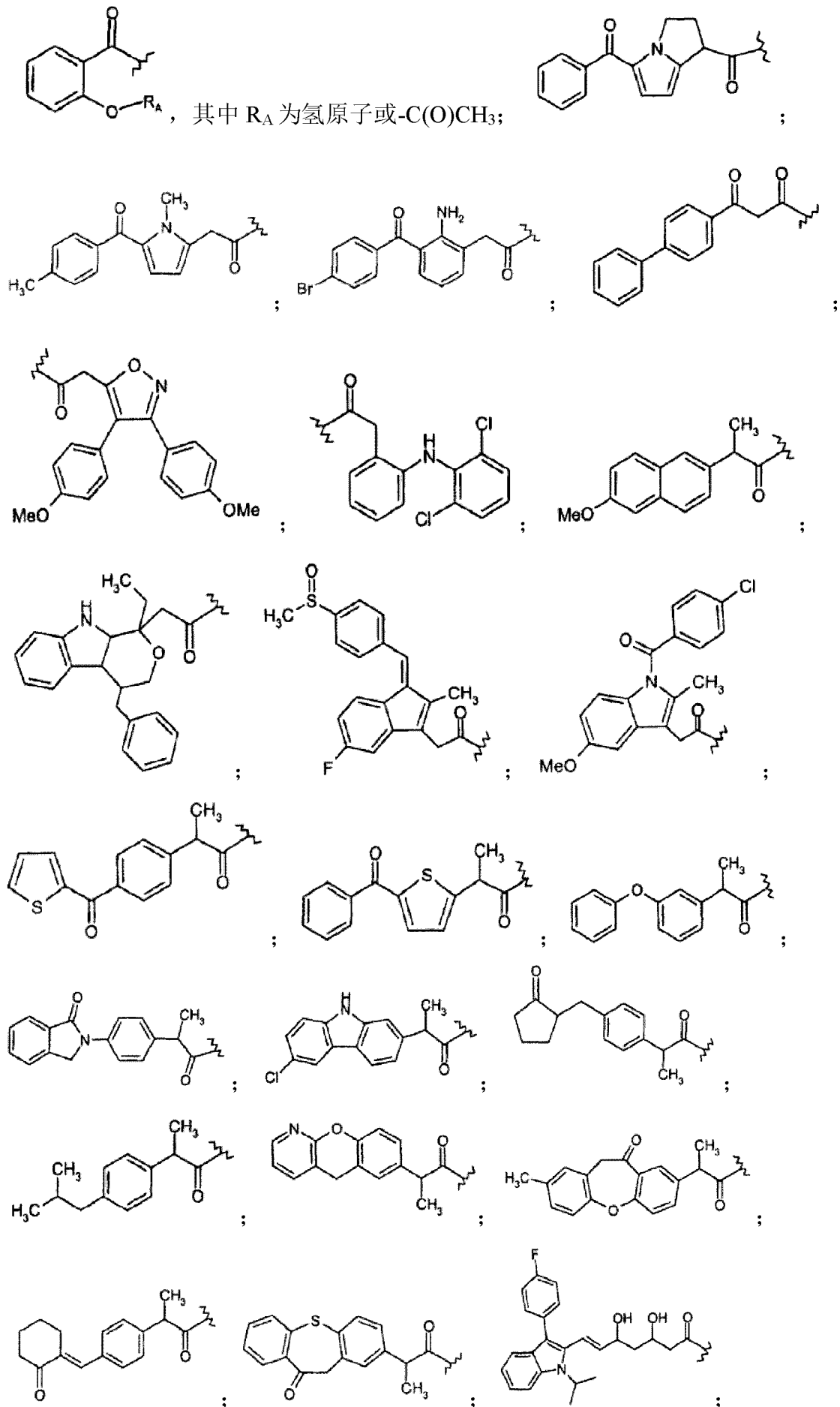
1. NO-NSAID 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。
2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述 NO-NSAID 化合物包括一氧化氮（NO）释放部分和非甾体抗炎剂（NSAID）部分，且所述 NO 释放部分与所述非甾体抗炎剂部分之间共价直接连接或通过间隔基连接。
3. 根据权利要求 2 所述的用途，其中所述非甾体抗炎剂部分包含环氧合酶（COX）抑制部分。
4. 根据权利要求 3 所述的用途，其中所述 COX 抑制部分包括能够减少 COX 表达的部分，和/或降低 COX 活性的部分。
5. 根据权利要求 3-4 中任一项所述的用途，其中所述 COX 抑制部分直接作用于 COX 蛋白和/或编码 COX 蛋白的核酸。
6. 根据权利要求 3-5 中任一项所述的用途，其中所述 COX 抑制部分能够抑制环氧合酶-1（COX-1）和/或环氧合酶-2（COX-2）。
7. 根据权利要求 3-6 中任一项所述的用途，其中所述 COX 抑制部分能够选择性抑制 COX-2。
8. 根据权利要求 3-6 中任一项所述的用途，其中所述 COX 抑制部分能够非选择性地抑制 COX-1 和 COX-2。
9. 根据权利要求 3-8 中任一项所述的用途，其中所述 COX 抑制部分包含选自下组的一种或多种分子，其前药，其活性衍生物和/或其活性代谢产物：对乙酰氨基酚（acetaminophen），阿西美辛（acemetacin），醋氯，芬酸（aceclofenac），氨洛芬（alminoprofen），阿芬酸（arnfenac），bendazac，苯诺沙洛芬（benoxaprofen），溴芬酸（bromfenac），丁氯芬酸（bucloxic acid），布替布芬（butibufen），卡洛芬（carprofen），辛美辛（cinmetacin），氯吡酸（clopirac），双氯芬酸（diclofenac），依托度酸（etodolac），联苯乙酸（felbinac），芬氯苯丙酸（fenclozic acid），芬布芬（fenbufen），氟丁苯丙胺（fenoprofen），fentiazac，氟诺沙洛芬（flunoxaprofen），氟比洛芬（flurbiprofen），布芬酸（ibufenac），布洛芬（ibuprofen），吲哚美辛（indomethacin），异芬唑酸（isofezolac），isoxepac，吲哚洛芬（indoprofen），酮洛芬（ketoprofen），lonazolac，洛索洛芬（loxoprofen），甲嗪酸（metiazinic acid），莫非唑酸（mofezolac），米洛芬（miroprofen），萘普生（naproxen），恶丙嗪（oxaprozin），pirozolac，普拉洛芬（pranoprofen），普罗替尼酸（protizinic acid），水杨酰胺（salicylamide），sulindac，舒

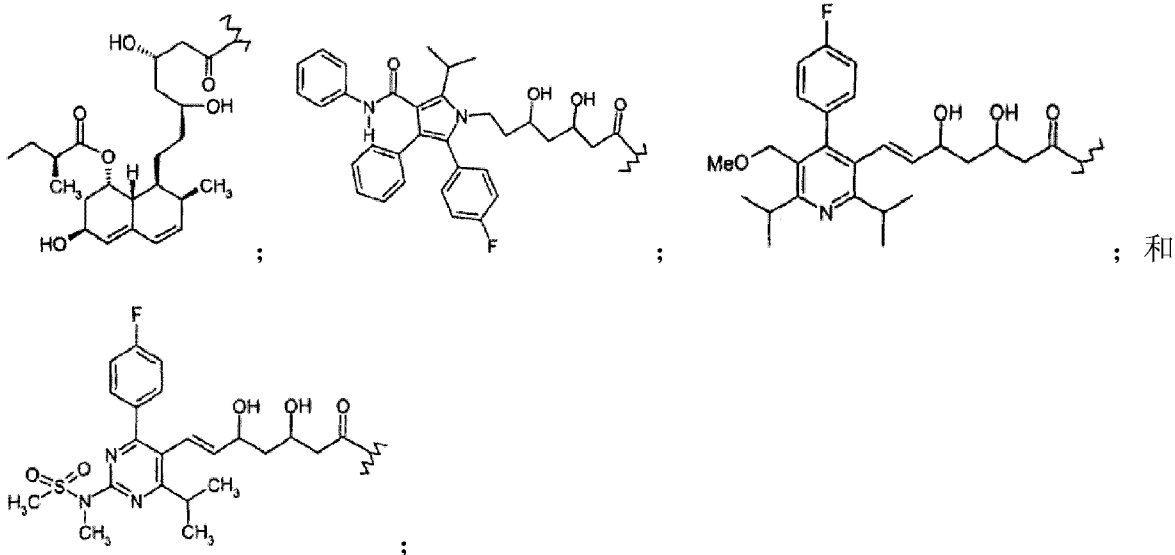
- 洛芬 (suprofen), suxibuzone, 噻洛芬酸 (tiaprofenic acid), 托美汀 (tolmetin), xenbucin, 西莫洛芬 (ximoprofen), zaltoprofen, zomepirac, 阿司匹林 (aspirin), acemetcin, bumadizon, 卡洛芬酸 (carprofenac), clidanac, 二氟尼柳 (diflunisal), 氟尼酸 (enfenamic acid), 芬多沙 (fendosal), 氟芬那酸 (flufenamic acid), 氟尼辛 (flunixin), 龙胆酸 (gentisic acid), 酮咯酸 (ketorolac), 甲氯芬那酸 (meclofenamic acid), 甲芬那酸 (mefenamic acid) 和美沙拉嗪 (mesalamine)。
10. 根据权利要求 3-9 中任一项所述的用途, 其中所述 COX 抑制部分包含选自下组的一种或多种分子, 其前药, 其活性衍生物和/或其活性代谢产物: 萘普生 (naproxen), 阿司匹林 (aspirin), 双氯芬酸 (diclofenac), 酮洛芬 (ketoprofen), 氟比洛芬 (flurbiprofen) 和布洛芬 (ibuprofen)。
 11. 根据权利要求 2-10 中任一项所述的用途, 其中所述 NO 释放部分能够产生 NO^+ 、 NO^- 、 N_2O 、 NO 、 N_2O_3 、 NO_2 、 NO_3^- 和 NO_2^- 之中的至少一种。
 12. 根据权利要求 2-11 中任一项所述的用途, 其中所述 NO 释放部分能够直接或者间接产生 NO。
 13. 根据权利要求 2-12 中任一项所述的用途, 其中所述 NO 释放部分包括有机分子、无机分子和/或高分子或纳米材料。
 14. 根据权利要求 2-13 中任一项所述的用途, 其中所述 NO 释放部分包括选自下组的成分: 硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、丁二醇单硝酸酯、季戊四醇四硝酸酯、硝酸异山梨酯、三硝乙醇胺、尼可地尔、硝二羟甲丁醇、5-氨基-3-(4-吗啉基)-1,2,3-恶二唑、亚硝酸异戊酯、3,3-二(氨乙基)-1-羟基-2-羰基-1-三氮烯 (NOC-18)、磺基亲核复合体二钠盐 (Sulfo NONOate disodium salt)、S-亚硝基谷胱甘肽 (S-Nitrosoglutathione)、S-亚硝基-N-乙酰青霉胺 (S-Nitroso-N-acetylpenicillamine)、4-苯基-3-呋喃 (4-Phenyl-3-furoxan carbonitrile)、 (\pm) -(E)-4-乙基-2-(E)-肟基-5-硝基-3-己酰胺 ((\pm) -(E)-4-Ethyl-2-[(E)-hydroxyimino]-5-nitro-3-hexenamide)、链脲菌素 (Streptozocin)、NG-羟基-L-精氨酸合乙酸 (NG-Hydroxy-L-arginine acetate salt)、 O_2 -(2,4-二硝基苯基) 1-[(4-乙氧基羰基)哌嗪-1-基]1,2-二醇二氮烯-1-鎓 (O_2 -(2,4-Dinitrophenyl) 1-[(4-ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]diazene-1-ium-1,2-diolate)、N-亚硝基二丁胺、3-吗啉-斯得酮亚胺 (3-morpholinonyldionimine (SIN-1))、林西多明 (Linsidomine)、吗多明 (Molsidomine)、3-(4-乙酰苯基)悉尼酮 (3-(4-acetylphenyl)sydnone)、二乙胺亲核复合体/AM (Diethylamine NONOate/AM) 和 Itramin。

15. 根据权利要求 2-14 中任一项所述的用途，其中所述 NO 释放部分包括选自下组的成分：硝酰配合物、亚硝酰配合物（Metal nitrosyl complex）、金属亚硝氨基络合物、硝酸盐和亚硝酸盐。
16. 根据权利要求 2-15 中任一项所述的用途，其中所述 NO 释放部分包括选自下组的成分：S-亚硝基硫醇纳米硅球、S-亚硝基乙二硫醇甲壳素和寡聚丙二胺接枝壳聚糖 NONOate。
17. 根据权利要求 2-16 中任一项所述的用途，其中所述 NO 释放部分具备小于或等于 2000 道尔顿、小于或等于 1500 道尔顿、小于或等于 1200 道尔顿、小于或等于 1000 道尔顿、小于或等于 900 道尔顿、小于或等于 800 道尔顿、小于或等于 700 道尔顿、小于或等于 600 道尔顿、小于或等于 500 道尔顿、小于或等于 400 道尔顿、小于或等于 300 道尔顿、小于或等于 200 道尔顿和/或小于或等于 100 道尔顿的分子量。
18. 根据权利要求 2-17 中任一项所述的用途，其中所述 NO 释放部分具有下述的一个或多个基团：偶氮鎓二醇盐、羟基二氮烯磺酸、S-亚硝基硫醇、咪唑氮氧、脞、N-亚硝胺、N-羟基胍、硝酸盐、亚硝酸盐、硝酸酯、亚硝酸酯、斯得酮亚胺、斯得酮、恶三唑-5-亚胺、恶三唑-5-酮、羟胺、二氧二氮杂环丁烯、N-羟基亚硝胺、N-亚硝亚胺、羟基脒和金属亚硝氨基络合物。
19. 根据权利要求 2-18 中任一项所述的用途，其中所述 NO 释放部分包括-NO₂ 或-ONO₂。
20. 根据权利要求 2-19 中任一项所述的用途，其中在所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分之间通过可裂解连接子连接。
21. 根据权利要求 2-20 中任一项所述的用途，其中在所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分之间通过包含酯键和/或二硫键的连接子连接。
22. 根据权利要求 2-21 中任一项所述的用途，其中在所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分之间包含间隔基。
23. 根据权利要求 22 所述的用途，其中所述间隔基包含：一个或多个任选取代的-CH₂-，任选取代的苯基和/或它们的组合。
24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的用途，其中所述 NO-NSAID 化合物还包含 H₂S 释放部分。
25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的用途，其中所述 NO-NSAID 化合物包含式（3）所示的结构：



其中 M 为选自下组的结构：





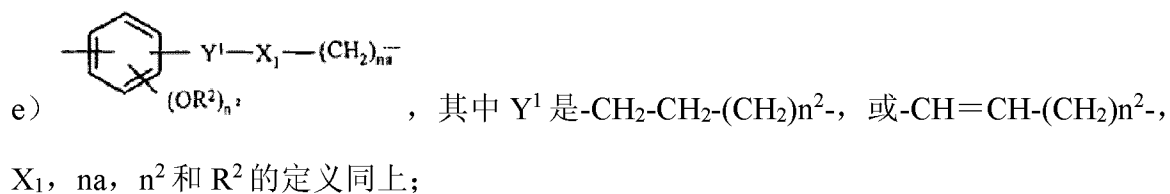
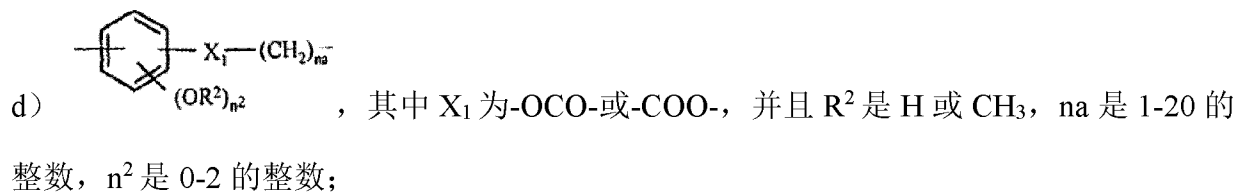
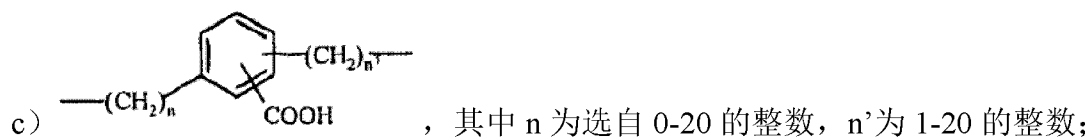
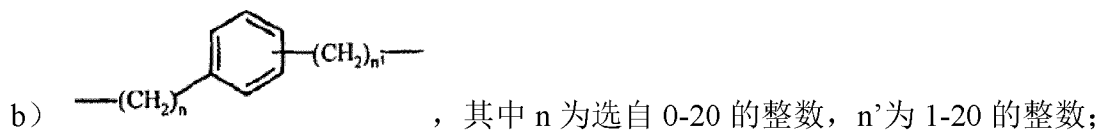
X 是 -O-, -S- 或 -NR¹-, 其中 R¹ 是 H 或者是直链或支链的 C₁-C₆ 烷基;

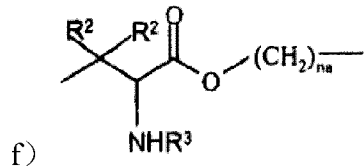
Y 是具有如下定义的二价基团:

a)

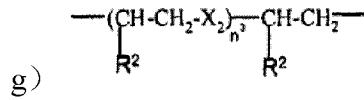
-直链或支链的 C₁-C₂₀ 亚烷基, 其任选地被一个或多个选自下组的取代基取代: 卤素, 羟基, -ONO₂, -OC(O)(C₁-C₁₀ 烷基)-ONO₂ 和 -O(C₁-C₁₀ 烷基)-ONO₂;

-C₅-C₇ 亚环烷基, 其任选地被直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基取代;





，其中 na 和 R² 的定义同上，R³ 是 H 或 -COCH₃；或

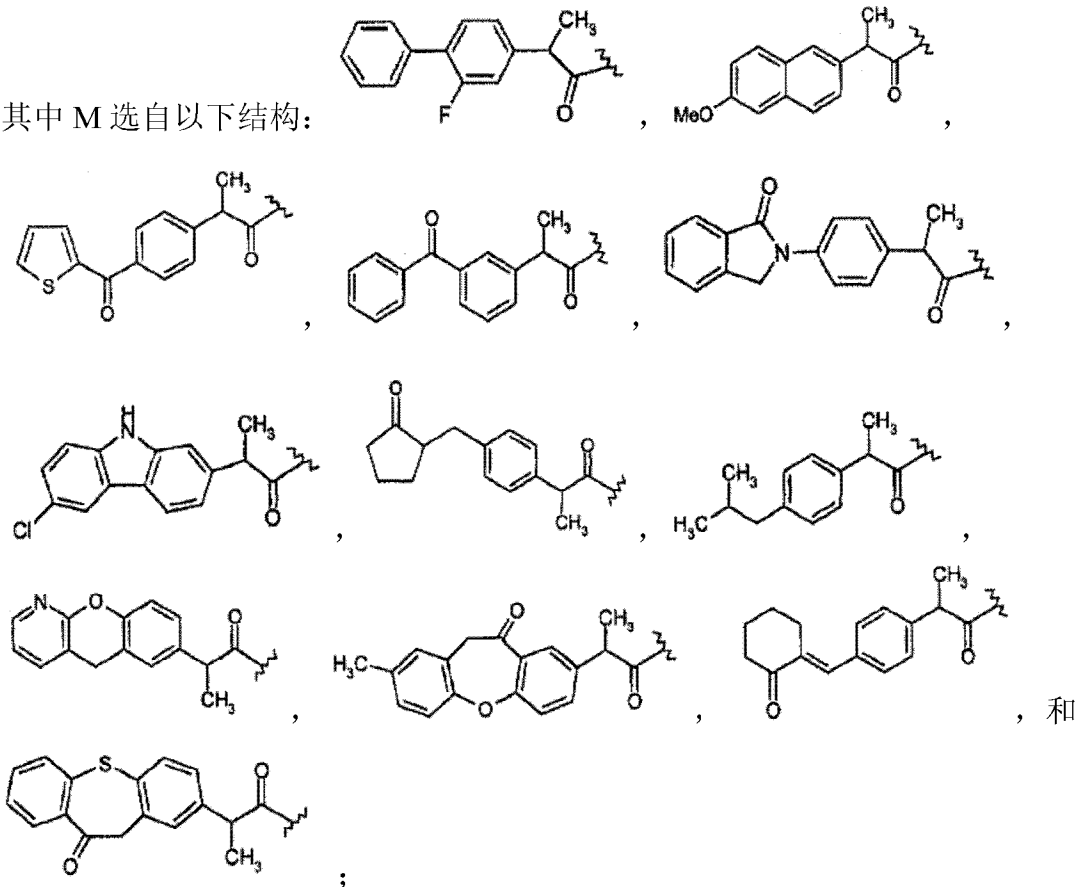


，或 ，其中 X₂ 是 -O- 或 -S-，n³ 是 1-6 的整数，R² 的定义同上。

26. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的用途，其中所述 NO-NSAID 化合物包含式 (3) 所示的结构：

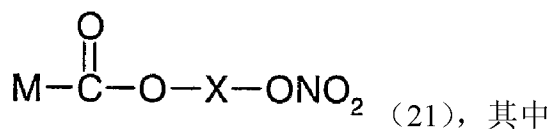


其中 M 选自以下结构：

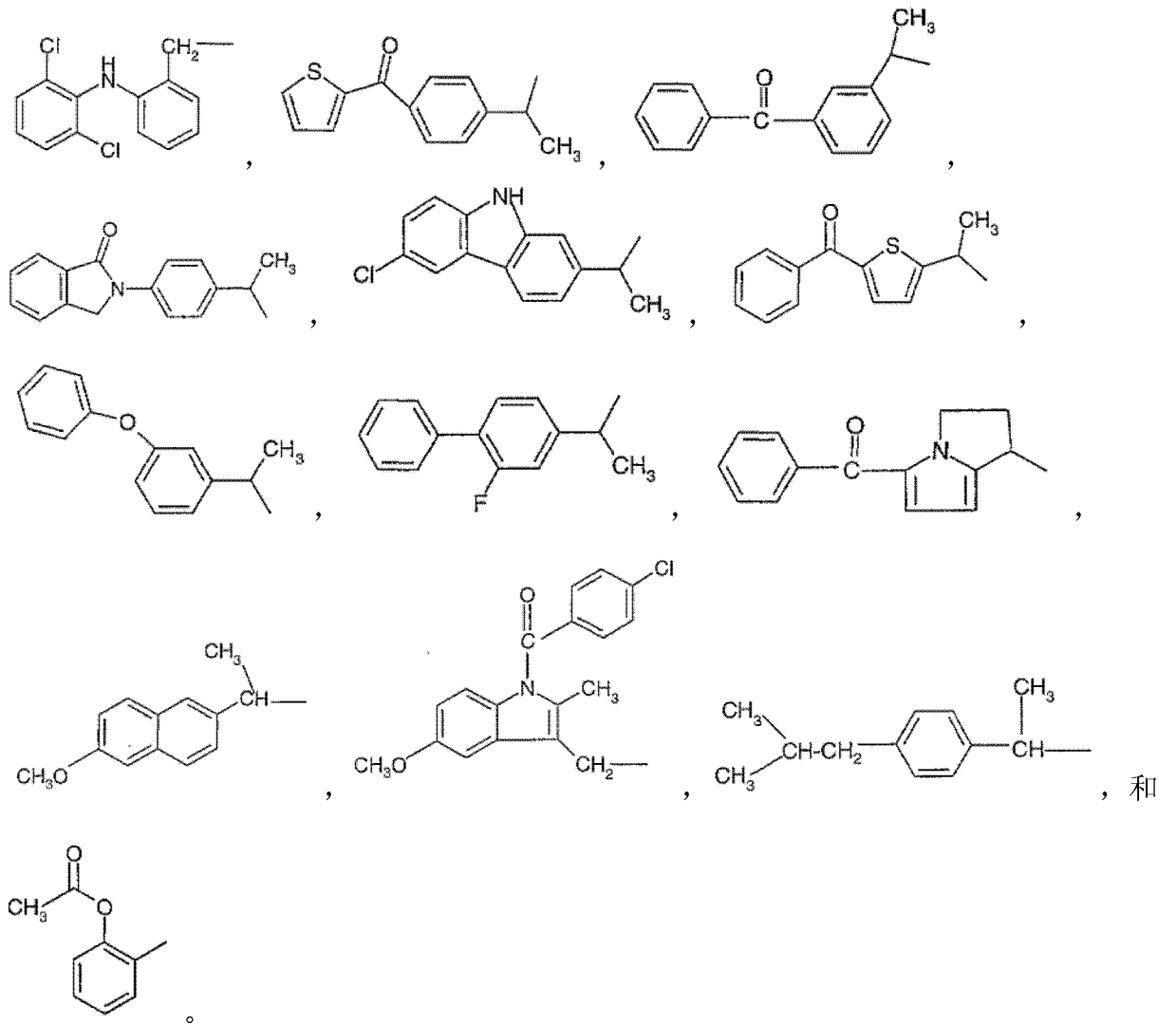


X 是 -O-；Y 是直链或支链的 C₁-C₁₀ 亚烷基。

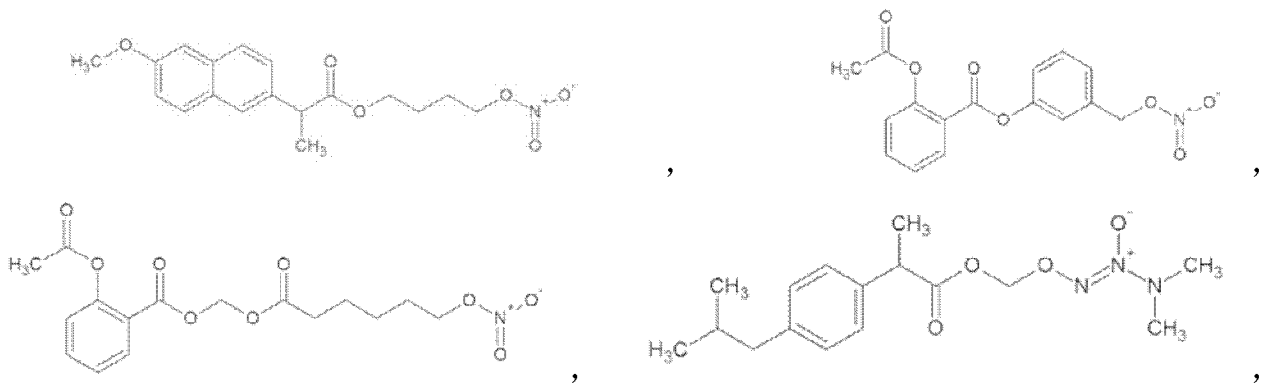
27. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的用途，其中所述 NO-NSAID 化合物包含式 (21) 所示的结构：

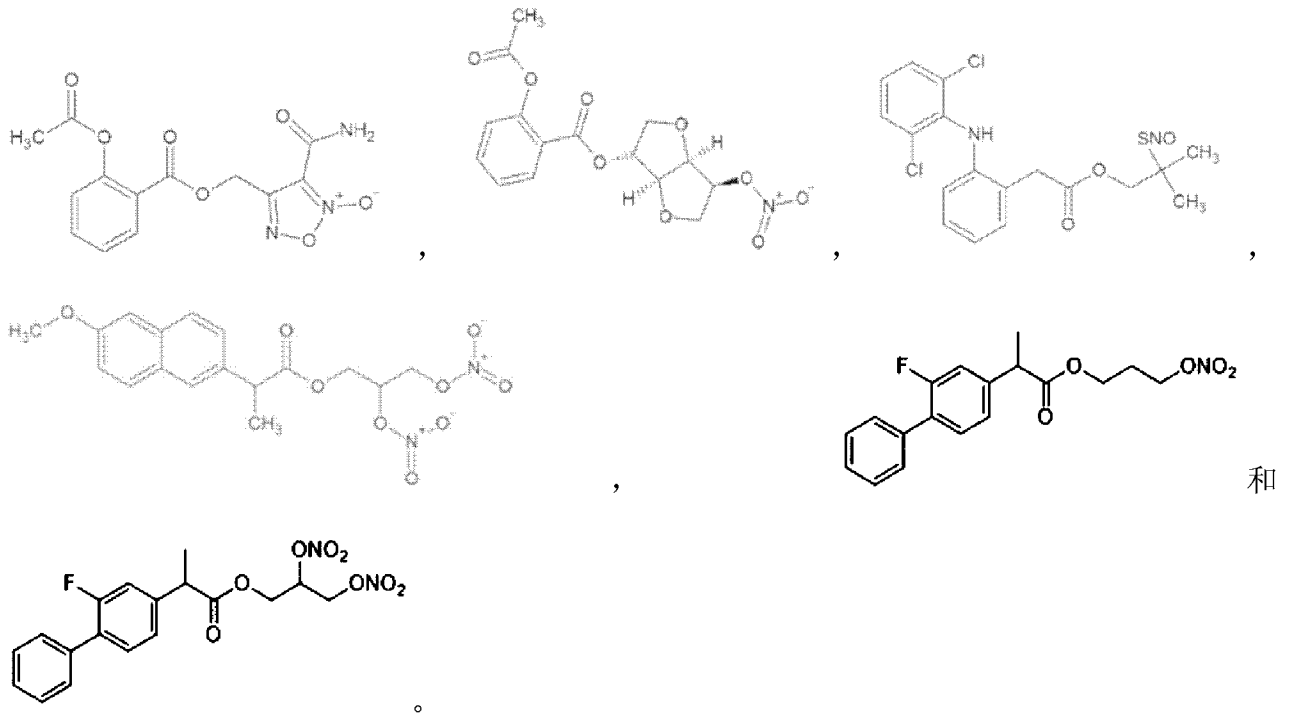


X 为连接子，M 为选自下组的结构：



28. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的用途，其中所述 NO-NSAID 化合物包括选自下组的化合物：





29. 根据权利要求 1-28 中任一项所述的用途，其中所述 NO-NSAID 化合物中，所述 NO 释放部分与所述 NSAID 部分的摩尔比为约 2:1 至约 1:2。
30. 根据权利要求 1-29 中任一项所述的用途，其中所述抗肿瘤剂包括小分子化合物，小分子偶联物，蛋白质和/或多核苷酸。
31. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的用途，其中所述抗肿瘤剂包括化疗剂，靶向治疗剂和/或免疫治疗剂。
32. 根据权利要求 31 所述的用途，其中所述抗肿瘤剂为靶向治疗剂。
33. 根据权利要求 31-32 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂包括小分子化合物和/或抗体或其抗原结合片段。
34. 根据权利要求 33 所述的用途，其中所述抗体包括单克隆抗体，多特异性抗体，嵌合抗体，人源化抗体，全人源抗体和/或抗体药物偶联物。
35. 根据权利要求 34 所述的用途，其中所述抗原结合片段包括 Fab，Fab'，F(ab)₂，Fv 片段，F(ab')₂，scFv，di-scFv 和/或 dAb。
36. 根据权利要求 31-35 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂靶向肿瘤细胞内部，肿瘤细胞表面和/或肿瘤微环境中的分子。
37. 根据权利要求 31-36 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂靶向蛋白质和/或核酸分子。
38. 根据权利要求 31-37 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂靶向肿瘤相关抗原。

39. 根据权利要求 31-38 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂靶向选自下组的一个或多个靶标：VEGF，EGFR，EGFR1，EGFR2，EGFR3，EGFR4，HER2，HER3，HER4，VEGFR，VEGFR1，VEGFR2，VEGFR3，VEGFR4，PDGFR，PDGFR α ，PDGFR β ，KIT，c-Kit，Ret，Raf，Raf-1，Abl，FGFR，FGFR1，MET，c-MET，Tie2，Src，c-Src，AXL，Ret，BCR-ABL，CSF-1R，FGFR，FGFR1，FGFR2，FGFR3，FGFR4，mTOR，TORC，BRaf，MEK，MEK1，MEK2，ALK，ABL，CDK，JAK，PI3K，NTRK，MSI，HDAC，FAK，PYK2，以及它们的突变体。
40. 根据权利要求 31-39 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂抑制选自下组的一个或多个靶标的活性：VEGF，EGFR，EGFR1，EGFR2，EGFR3，EGFR4，HER2，HER3，HER4，VEGFR，VEGFR1，VEGFR2，VEGFR3，VEGFR4，PDGFR，PDGFR α ，PDGFR β ，KIT，c-Kit，Ret，Raf，Raf-1，Abl，FGFR，FGFR1，MET，c-MET，Tie2，Src，c-Src，AXL，Ret，BCR-ABL，CSF-1R，FGFR，FGFR1，FGFR2，FGFR3，FGFR4，mTOR，TORC，BRaf，MEK，MEK1，MEK2，ALK，ABL，CDK，JAK，PI3K，NTRK，MSI，HDAC，FAK，PYK2，以及它们的突变体。
41. 根据权利要求 31-40 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂降低选自下组的一个或多个靶标的表达：VEGF，EGFR，EGFR1，EGFR2，EGFR3，EGFR4，HER2，HER3，HER4，VEGFR，VEGFR1，VEGFR2，VEGFR3，VEGFR4，PDGFR，PDGFR α ，PDGFR β ，KIT，c-Kit，Ret，Raf，Raf-1，Abl，FGFR，FGFR1，MET，c-MET，Tie2，Src，c-Src，AXL，Ret，BCR-ABL，CSF-1R，FGFR，FGFR1，FGFR2，FGFR3，FGFR4，mTOR，TORC，BRaf，MEK，MEK1，MEK2，ALK，ABL，CDK，JAK，PI3K，NTRK，MSI，HDAC，FAK，PYK2，以及它们的突变体。
42. 根据权利要求 31-41 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂包括激素，信号转导抑制剂，基因表达调节剂，细胞凋亡诱导剂，血管生成抑制剂和/或毒素递送分子。
43. 根据权利要求 31-42 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂为酪氨酸酶抑制剂。
44. 根据权利要求 31-42 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂为 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂。
45. 根据权利要求 44 所述的用途，其中所述 VEGFR 抑制剂可抑制 VEGFR1、VEGFR2 和/或 VEGFR3。
46. 根据权利要求 31-42 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂为 EGFR 抑制剂。
47. 根据权利要求 31-42 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂为 BRAF 抑制剂。

48. 根据权利要求 31-42 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂为 PDGFR 抑制剂。
49. 根据权利要求 31-42 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂为 FGFR 抑制剂。
50. 根据权利要求 31-42 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂为 mTOR 抑制剂。
51. 根据权利要求 31-42 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂为 HER2 抑制剂。
52. 根据权利要求 31-42 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂选自下组中的一种或多种：阿法替尼，达克替尼，奥希替尼，EAI045，吉非替尼，阿莫替尼，吡罗替尼，布加替尼，来那替尼，奥木替尼，博舒替尼，埃克替尼，凡德他尼，拉帕替尼，阿氟替尼，BPI-7711，莫波替尼，多维替尼，佐立替尼，瓦利替尼，奥布替尼，拉布替尼，布鲁替尼依鲁替尼，达沙替尼，pirtobrutinib，tolebrutinib，rilzabrutinib，fenebrutinib，evobrutinib，司美替尼，tivozanib，dovitinib，索凡替尼，binimetinib，cobimetinib，trametinib，瑞戈非尼，GSK-1120212，alpelisib，duvelisib，copanlisib，idelalisib，去甲替林，inavolisib，dactolisib，apitolisib，parsaclisib，buparlisib，rigosertib，enzastaurin，paxalisib，leniolisib，ipatasertib，zotarolimus，sirolimus，依维莫司，temsirolimus，索拉非尼，阿帕替尼，乐伐替尼，舒尼替尼，卡博替尼，阿昔替尼，尼达尼布，brivanib，vatalanib，呋喹替尼，达拉非尼，威罗非尼，恩科拉非尼，pazopanib，crizotinib，panobinostat，erlotinib，rituximab，panitumumab，cetuximab，erfonrilimab，efactinib，cadonilimab，ramucirumab，bevacizumab，安罗替尼，ponatinib，法米替尼，厄达替尼，AZD4547，英菲格拉替尼，BCD-217，amivantamab，MCLA-129，EMB-01，LY3164530，JNJ-61186372，抗 EGFR 及 cMet 双特异性抗体，GB263，它们的可药用盐以及它们的任意组合。
53. 根据权利要求 31-52 中任一项所述的用途，其中所述靶向治疗剂与一种或多种其它疗法联合施用。
54. 根据权利要求 31 所述的用途，其中所述抗肿瘤剂为化疗剂。
55. 根据权利要求 54 所述的用途，其中所述化疗剂包括嘧啶核苷类似物和/或其前药。
56. 根据权利要求 54-55 中任一项所述的用途，其中所述化疗剂包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷、替加氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin（NUC-1031）、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、长春新碱和 5-FU 药物前体。
57. 根据权利要求 56 所述的用途，其中所述 5-FU 药物前体包括喃氟啶、5'-脱氧氟尿苷、氟尿苷、2'-脱氧氟尿苷、氟尿苷的药物前体衍生物、2'-脱氧氟尿苷的药物前体衍生物、三

氟-甲基-2'-脱氧尿苷、6-氮杂尿苷和/或 3-脱氮杂尿苷。

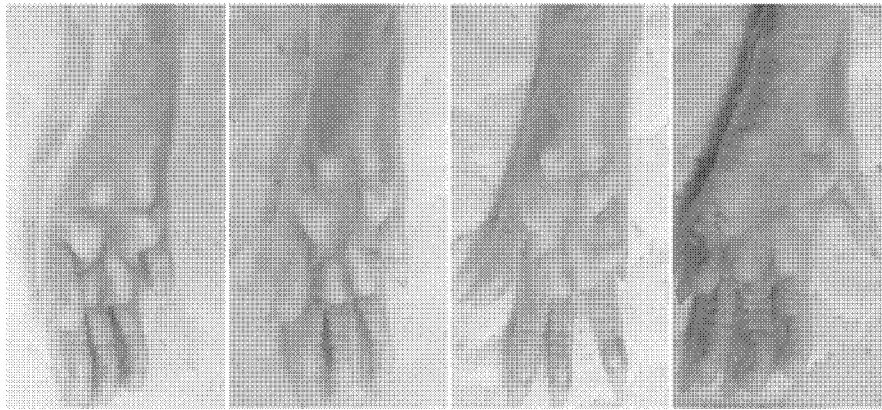
58. 根据权利要求 56-57 中任一项所述的用途，其中所述化疗剂与一种或多种其它疗法联合施用。
59. 根据权利要求 58 所述的用途，其中所述一种或多种其它疗法包括一种或多种其它抗肿瘤疗法。
60. 根据权利要求 1-59 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症是由施用所述抗肿瘤剂引起的。
61. 根据权利要求 1-60 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症在施用所述抗肿瘤剂之后出现或加重。
62. 根据权利要求 1-61 中任一项所述的用途，其中在施用所述抗肿瘤剂之前，所述受试者未患有所述疾病或病症。
63. 根据权利要求 1-62 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症包括上皮组织疾病或病症。
64. 根据权利要求 1-63 中任一项所述的用途，其中所述上皮组织疾病或病症包括与内皮细胞病变相关的疾病或病症，和/或与上皮细胞病变相关的疾病或病症。
65. 根据权利要求 64 所述的用途，其中所述内皮细胞包括血管内皮细胞。
66. 根据权利要求 64-65 中任一项所述的用途，其中所述上皮细胞包括皮肤上皮细胞，口腔上皮细胞，鼻腔上皮细胞，胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。
67. 根据权利要求 1-66 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症包括皮肤疾病或病症，五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症。
68. 根据权利要求 67 所述的用途，其中所述皮肤疾病或病症包括脱发症，体臭，大疱性皮炎，皮肤干燥，湿疹，多形性红斑，红皮病，脂肪萎缩症，发色改变，毛发质地异常，多毛症（hirsutism），多汗症（hyperhidrosis），角化过度症，肥大症（hypertrichosis），少汗症（hypohidrosis），脂肥大，指甲改变，指甲变色，指甲丢失，指甲隆起，皮肤疼痛，手足综合征，光敏感性，瘙痒症，紫癜，痤疮样皮疹，斑丘疹，头皮疼痛，皮肤萎缩，皮肤色素沉着过多（skin hyperpigmentation），皮肤色素减退（skin hypopigmentation），皮肤硬结，皮肤溃疡，Stevens-Johnson 综合征，皮下气肿，毛细血管扩张，中毒性表皮坏死，皮疹和/或荨麻疹。
69. 根据权利要求 67-68 中任一项所述的用途，其中所述皮肤疾病或病症为手足综合征。
70. 根据权利要求 67-69 中任一项所述的用途，其中所述皮肤疾病或病症的严重程度为依据

NCI-CTCAE 中的第 1 级或其以上, 第 2 级或其以上, 第 3 级或其以上, 第 4 级或其以上, 或者第 5 级。

71. 根据权利要求 1-70 中任一项所述的用途, 其中所述受试者包括癌症患者。
72. 根据权利要求 71 所述的用途, 其中所述疾病或病症的患处与癌症的患处不同。
73. 根据权利要求 1-72 中任一项所述的用途, 其中所述药物基本上不影响所述抗肿瘤剂的治疗效果。
74. 根据权利要求 1-73 中任一项所述的用途, 其中所述药物被制备为适用于局部给药。
75. 根据权利要求 1-74 中任一项所述的用途, 其中所述药物被制备为适用于透皮给药。
76. 根据权利要求 1-75 中任一项所述的用途, 其中所述药物被制备为乳膏, 洗液, 凝胶, 软膏, 油膏, 喷剂, 脂质体制剂, 擦剂和/或气雾剂。
77. 根据权利要求 1-76 中任一项所述的用途, 其中所述药物的给药部位和所述抗肿瘤剂的给药部位不同。
78. 根据权利要求 77 所述的用途, 其中所述药物的给药部位不为癌症的发生部位或癌症的潜在转移部位。
79. 根据权利要求 1-78 中任一项所述的用途, 其中所述药物的给药方式和所述抗肿瘤剂的给药方式不同。
80. 根据权利要求 1-79 中任一项所述的用途, 其中所述药物中, 所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 0.005% w/w 至约 40% w/w。
81. 根据权利要求 1-80 中任一项所述的用途, 其中所述药物中, 所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 0.5% w/w 至约 10% w/w。
82. 一种预防, 缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法, 所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的 NO-NSAID 化合物或其药学上可接受的盐。
83. NO-NSAID 化合物或其药学上可接受的盐, 其用于预防, 缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。
84. 药物组合, 其包含: 1) 抗肿瘤剂; 以及 2) NO-NSAID 化合物。
85. 根据权利要求 84 所述的药物组合, 其中所述抗肿瘤剂与所述 NO-NSAID 化合物彼此不混合。
86. 根据权利要求 84-85 中任一项所述的药物组合, 其中所述抗肿瘤剂与所述 NO-NSAID 化合物各自独立地存在于单独的容器中。
87. 根据权利要求 84-86 中任一项所述的药物组合, 其中所述 NO-NSAID 化合物被制备为适

用于透皮给药。

88. 根据权利要求 84-87 中任一项所述的药物组合，其中所述 NO-NSAID 化合物被制备为软膏剂。
89. 根据权利要求 84-88 中任一项所述的药物组合，其中所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 0.005% w/w 至约 40% w/w。
90. 根据权利要求 84-89 中任一项所述的药物组合，其中所述 NO-NSAID 化合物的浓度为约 0.5% w/w 至约 10% w/w。
91. 根据权利要求 84-90 中任一项所述的药物组合，其中 2) 中的所述 NO-NSAID 化合物能够预防，缓解和/或治疗与 1) 中的所述抗肿瘤剂相关的疾病或病症。
92. 根据权利要求 84-91 中任一项所述的药物组合，其中 2) 中的所述 NO-NSAID 化合物基本上不影响 1) 中的所述抗肿瘤剂的治疗效果。
93. 根据权利要求 84-92 中任一项所述的药物组合，其中在施用 1) 的所述抗肿瘤剂之前、同时或者之后施用 2) 的所述 NO-NSAID 化合物。
94. NO 释放剂和 NSAID 在制备药物中的用途，所述药物用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。
95. 一种预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的 NO 释放剂和 NSAID。
96. 药物组合，其包含：1) 抗肿瘤剂；2) NO 释放剂；以及 3) NSAID。



0 级

1 级

2 级

3 级

图 1

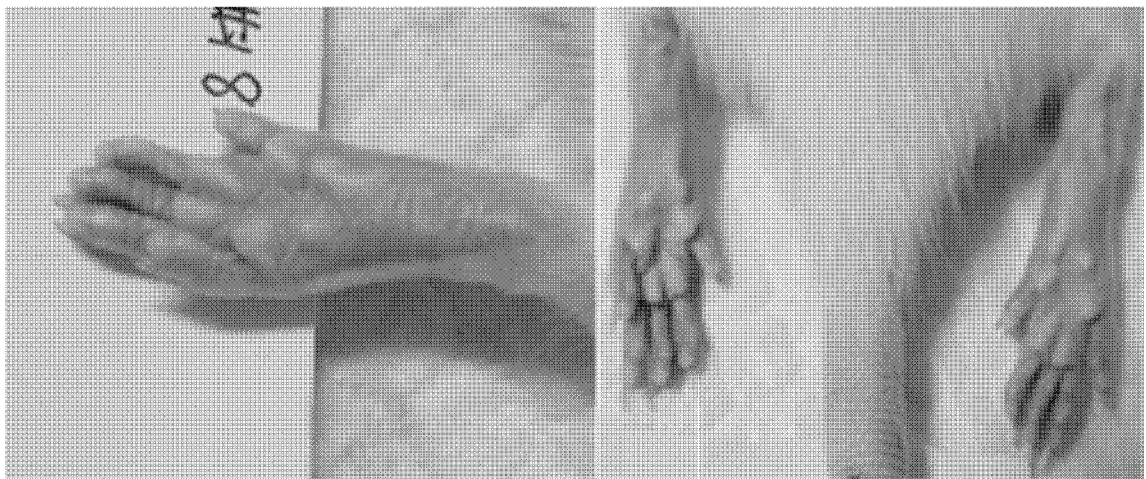


图 2

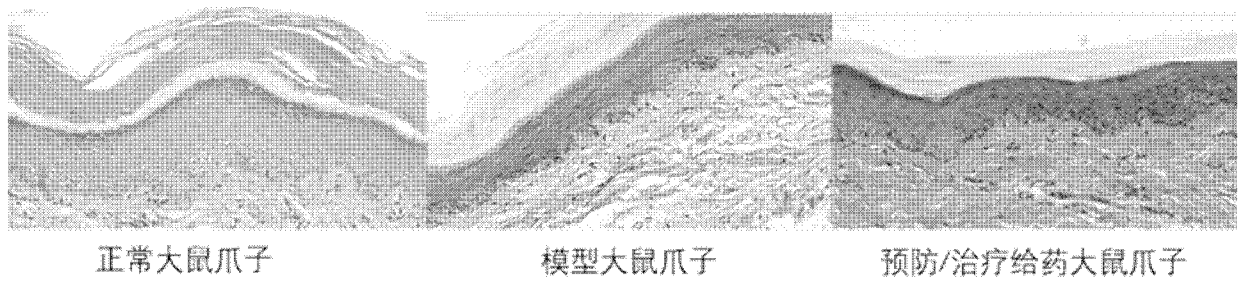


图 3

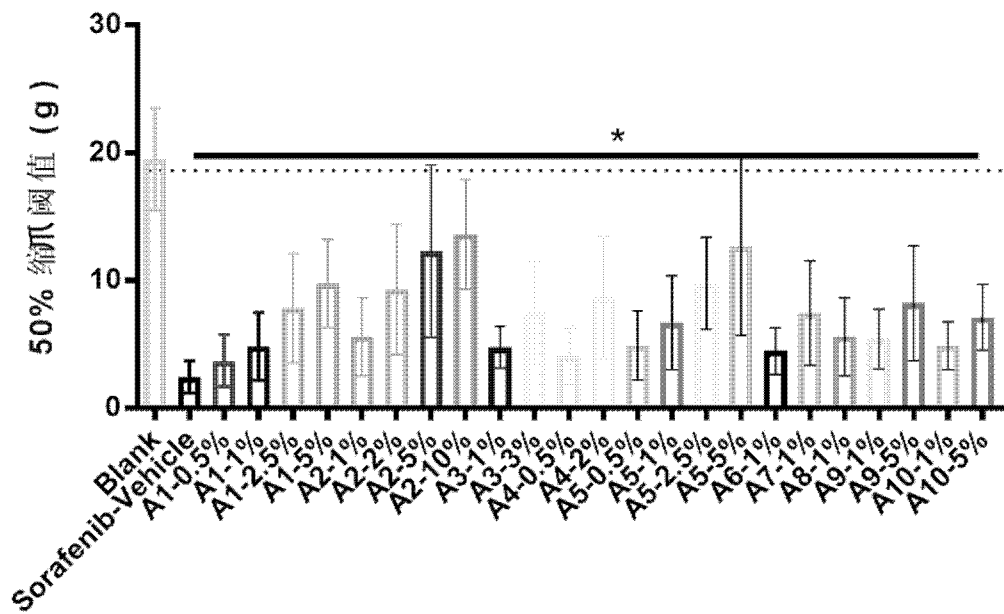


图 4

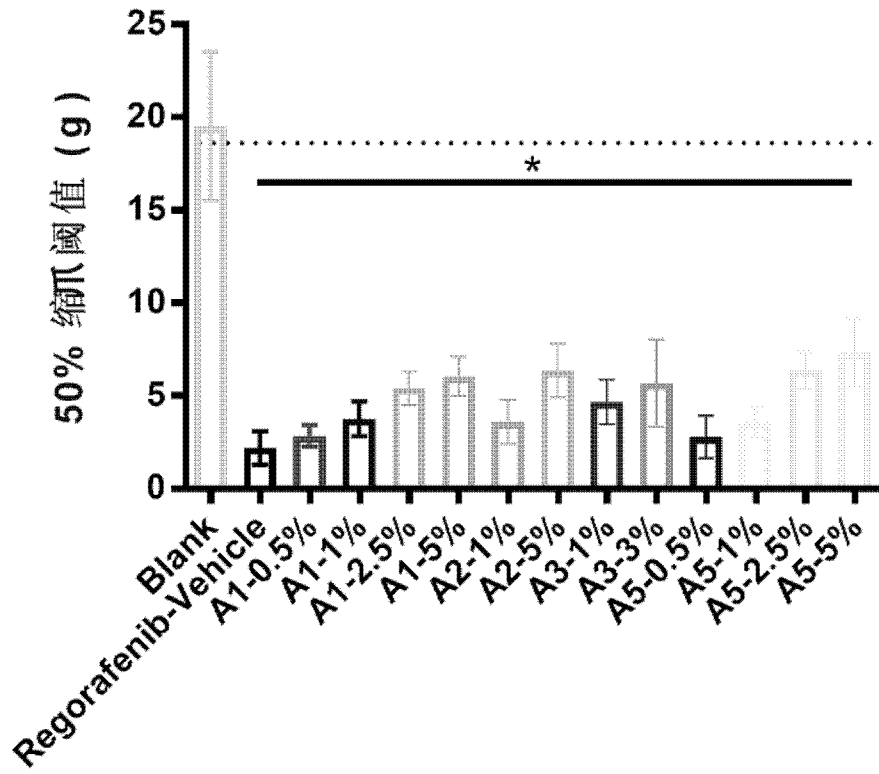


图 5

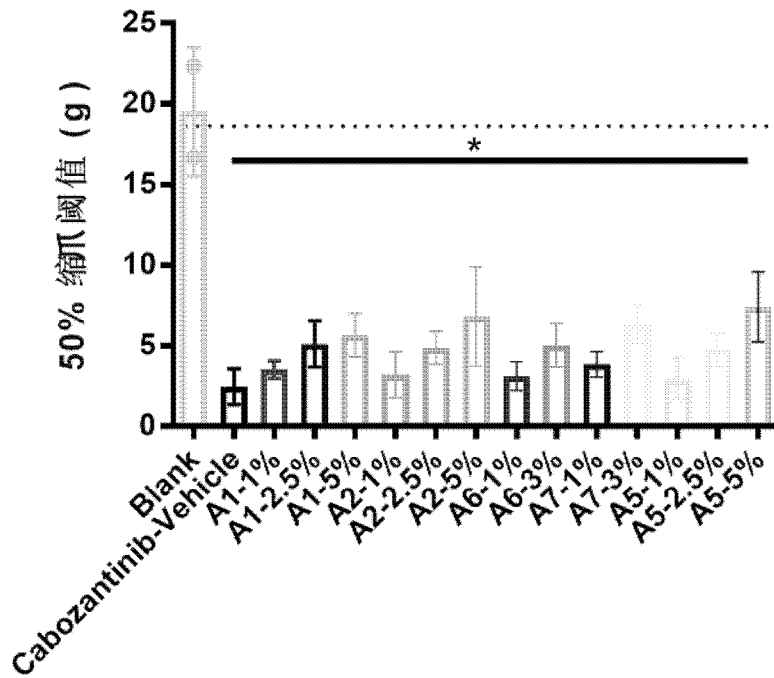


图 6

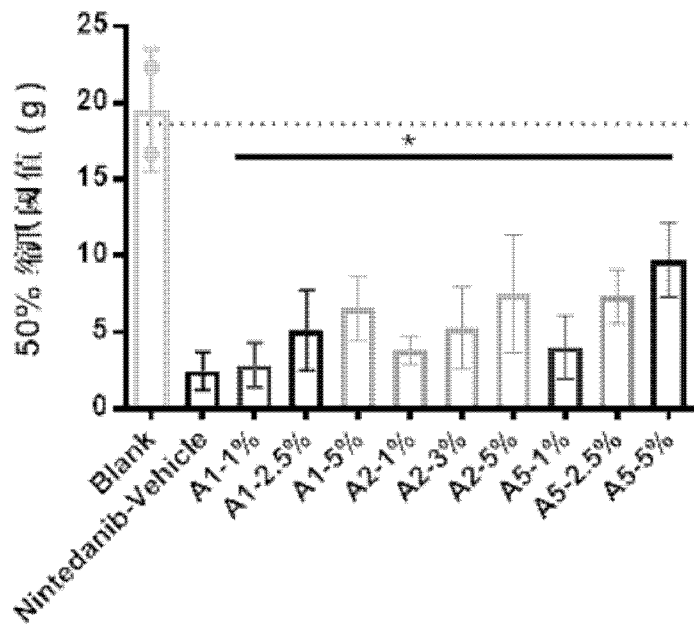


图 7

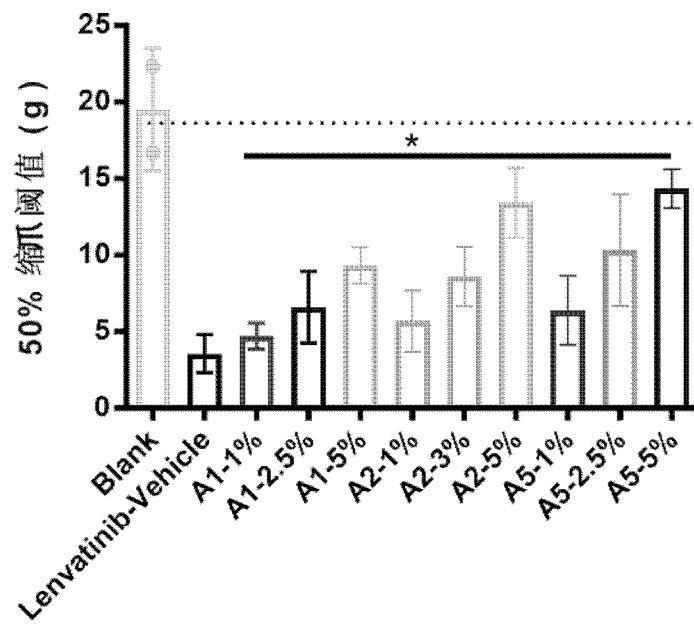


图 8

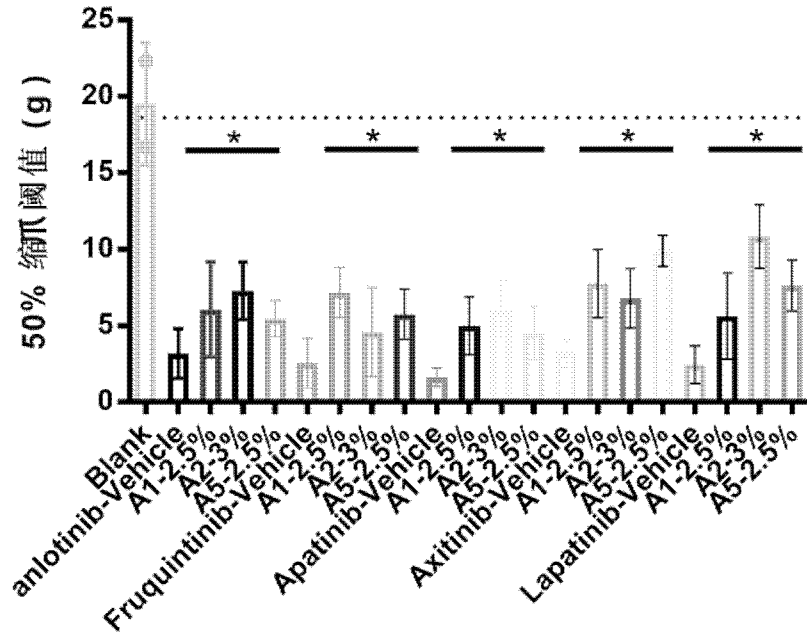


图 9

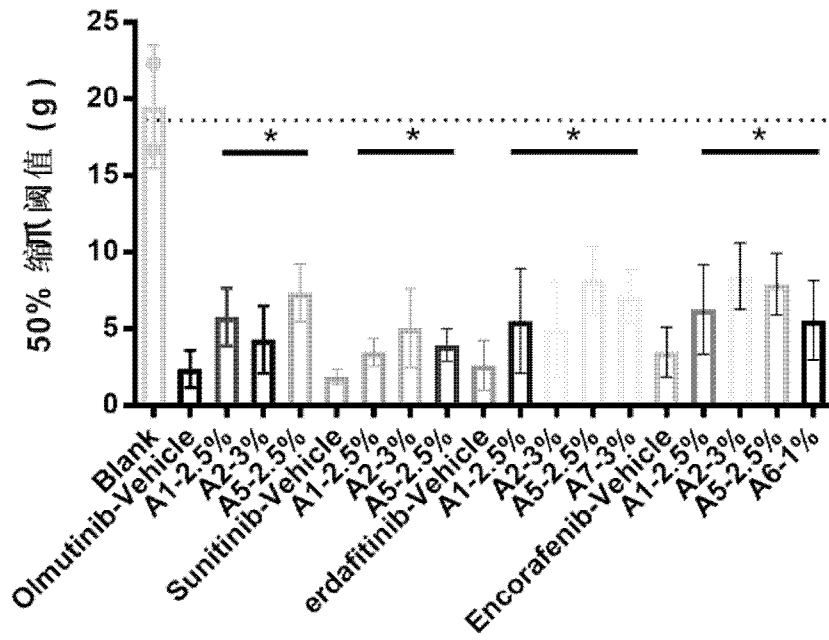


图 10

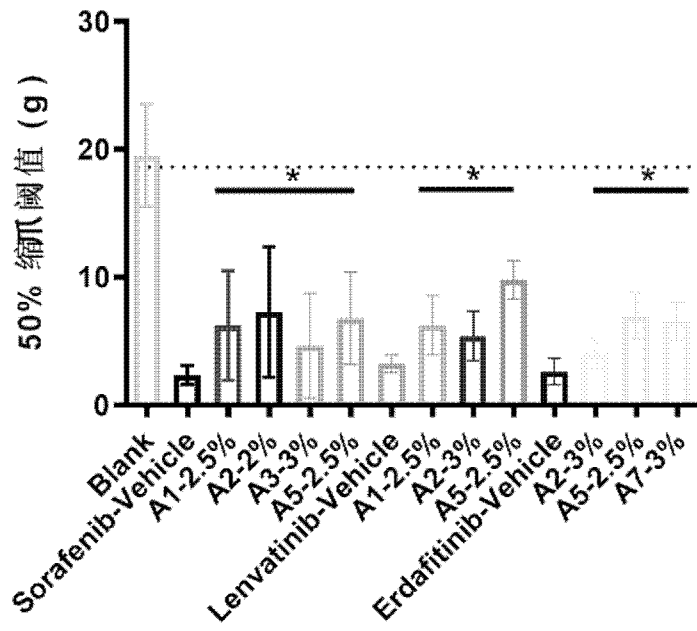


图 11

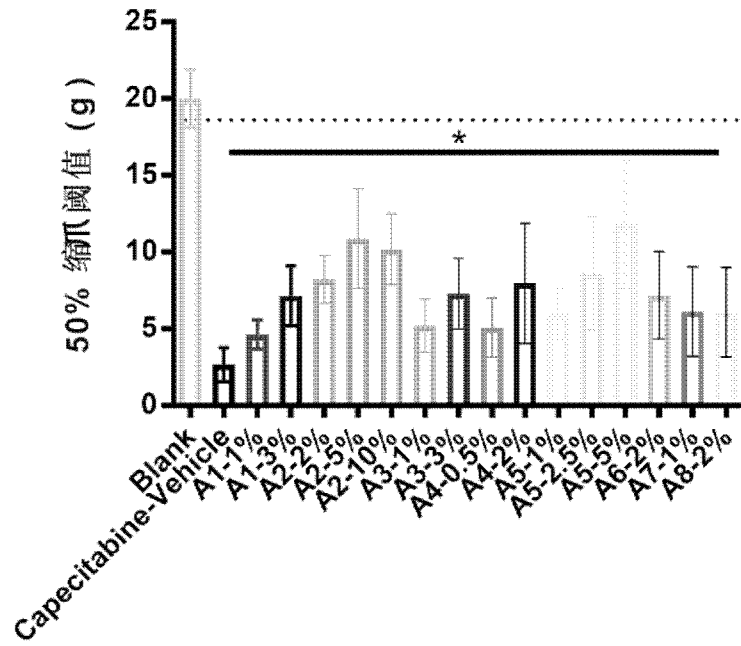


图 12

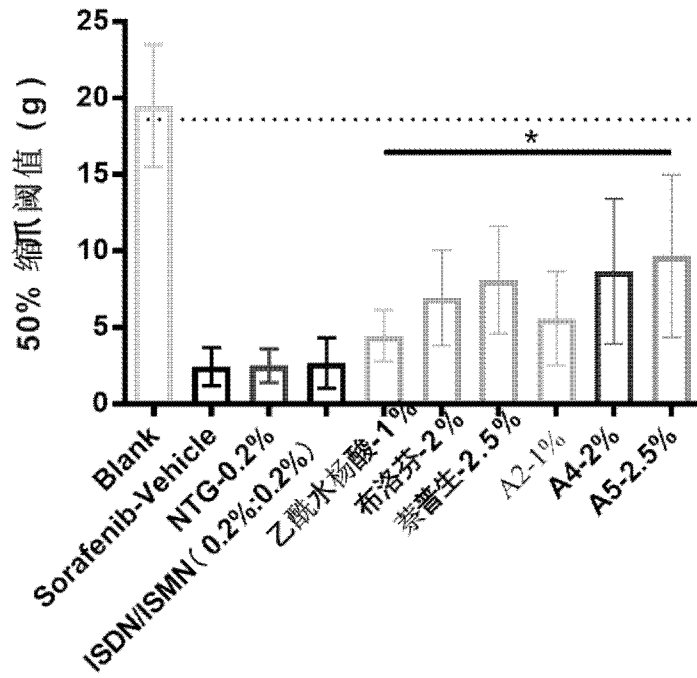


图 13

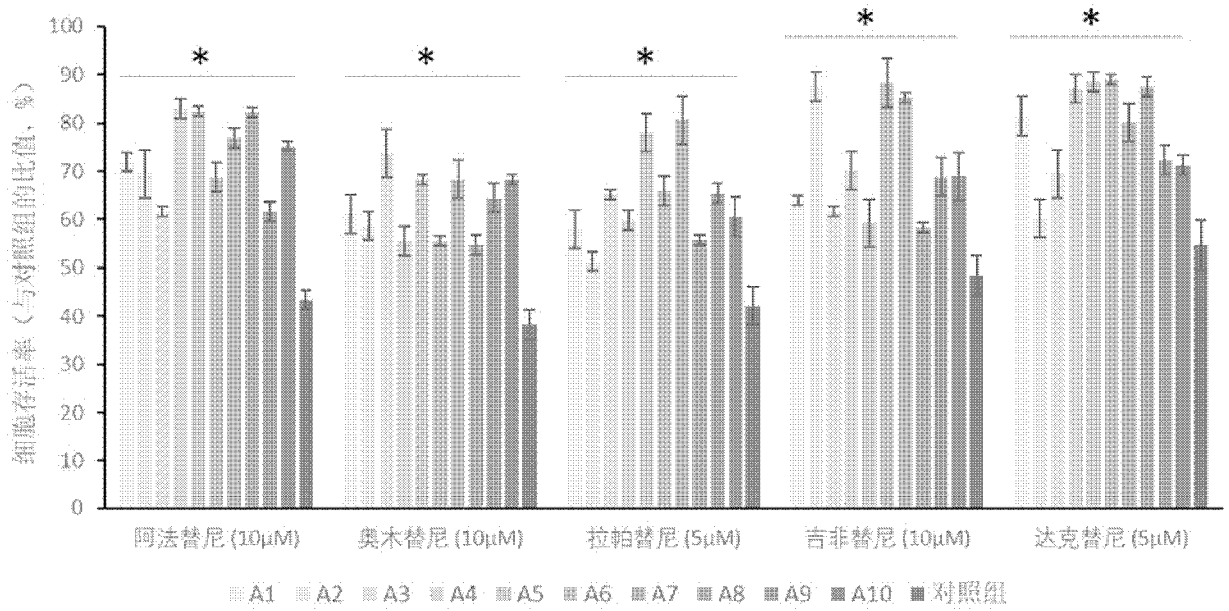


图 14

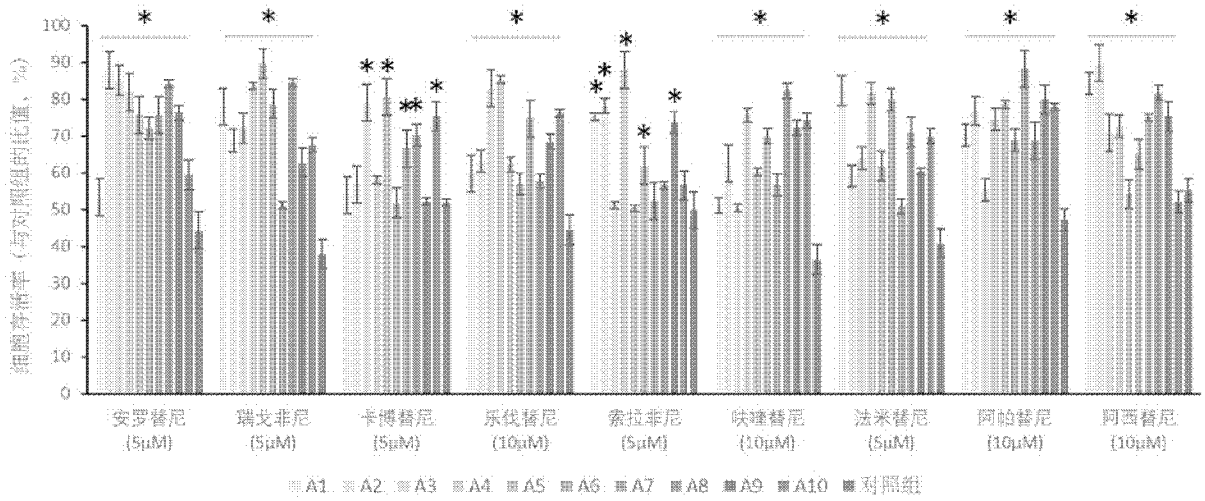


图 15

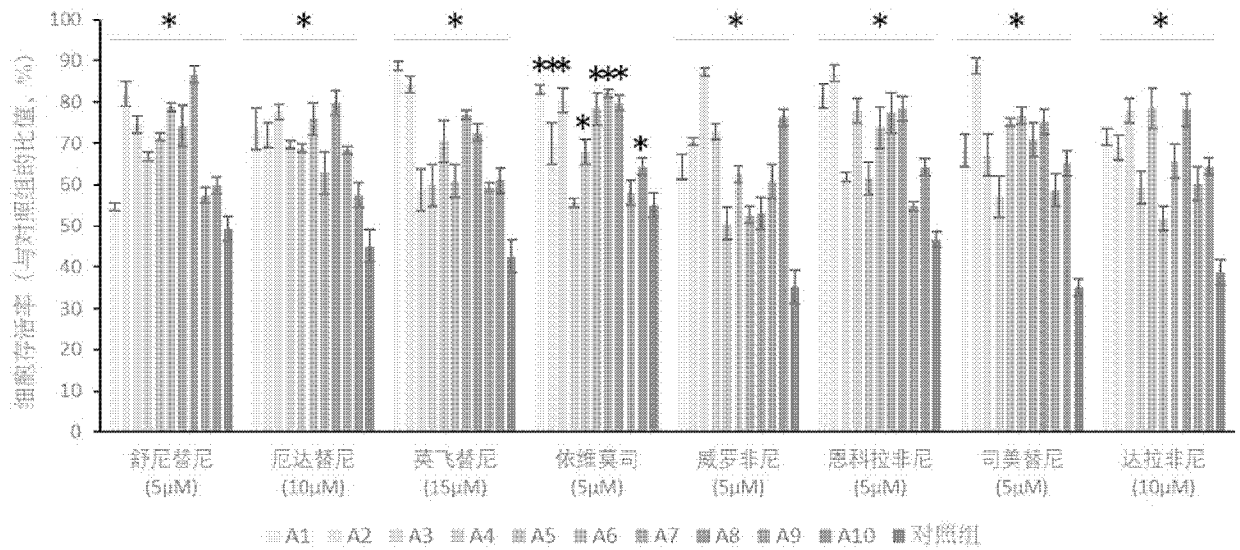


图 16

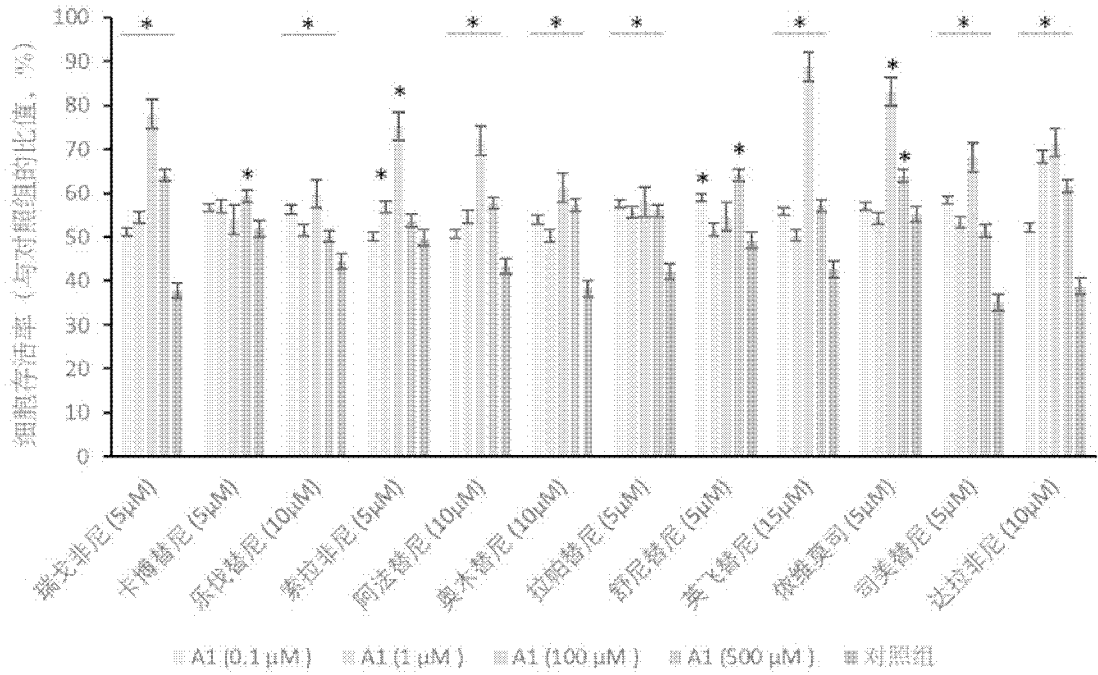


图 17

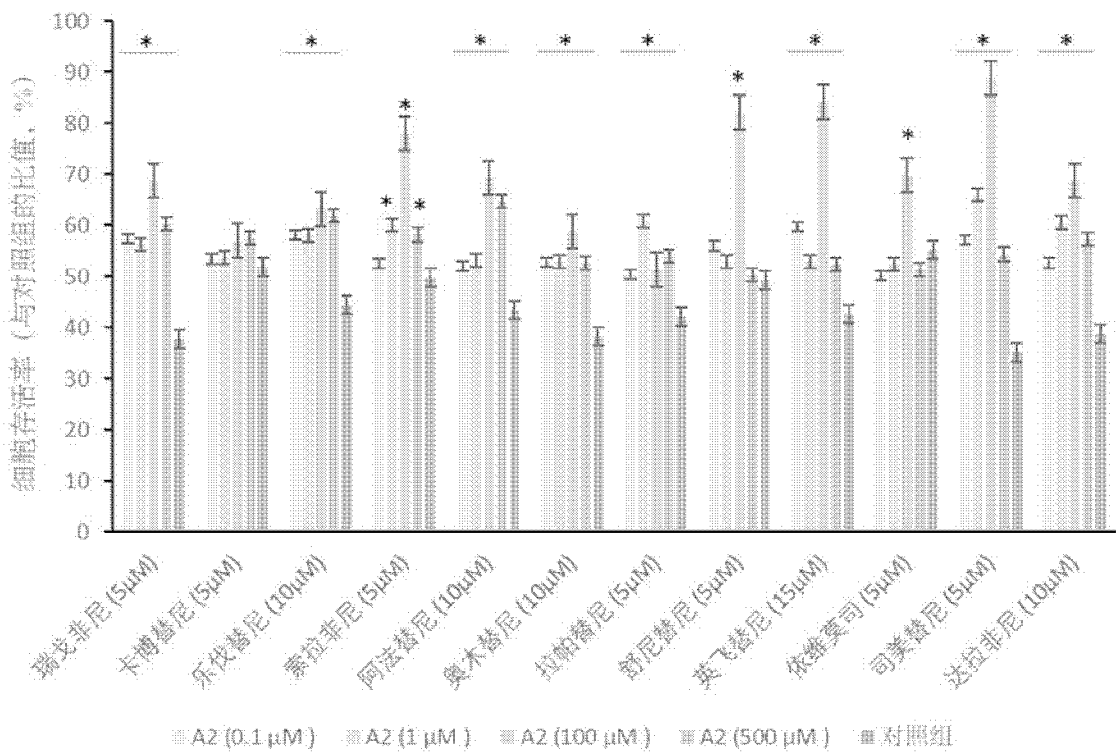


图 18

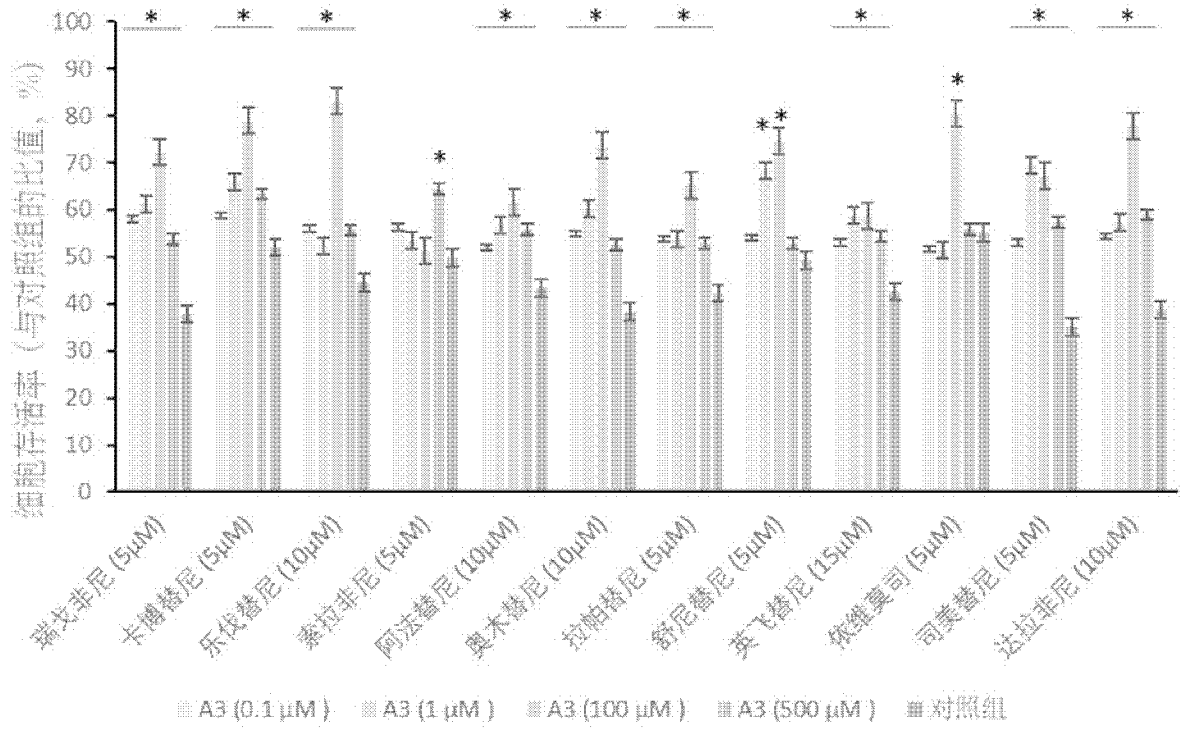


图 19

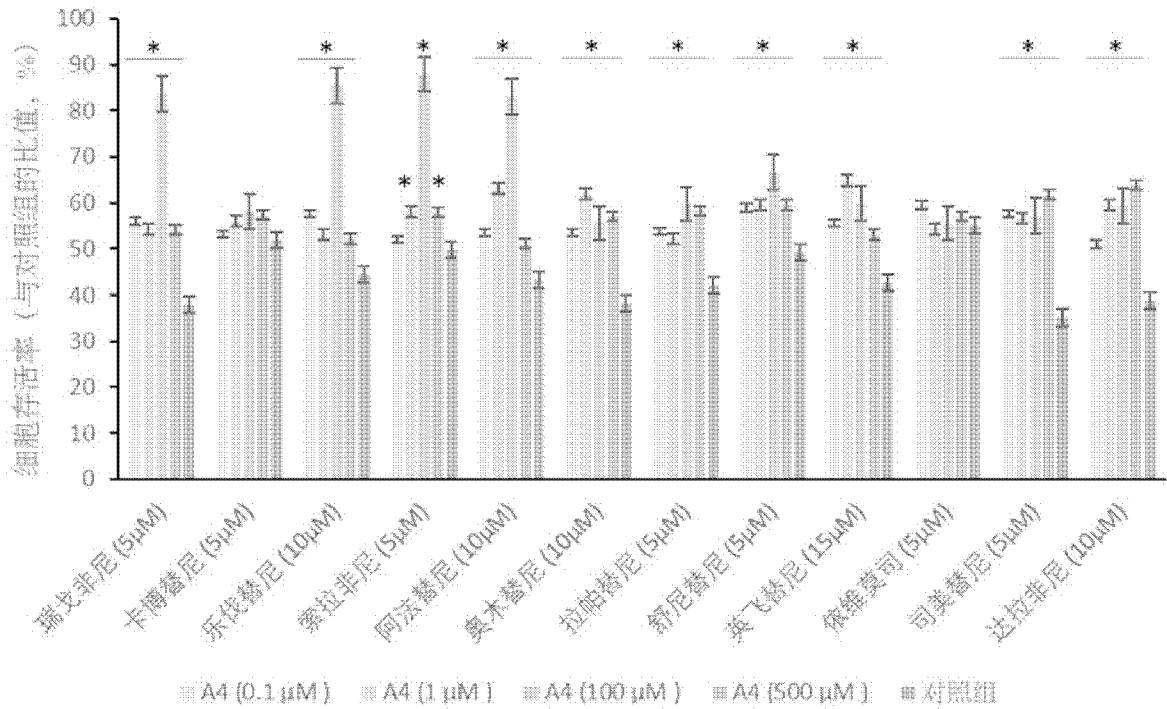


图 20

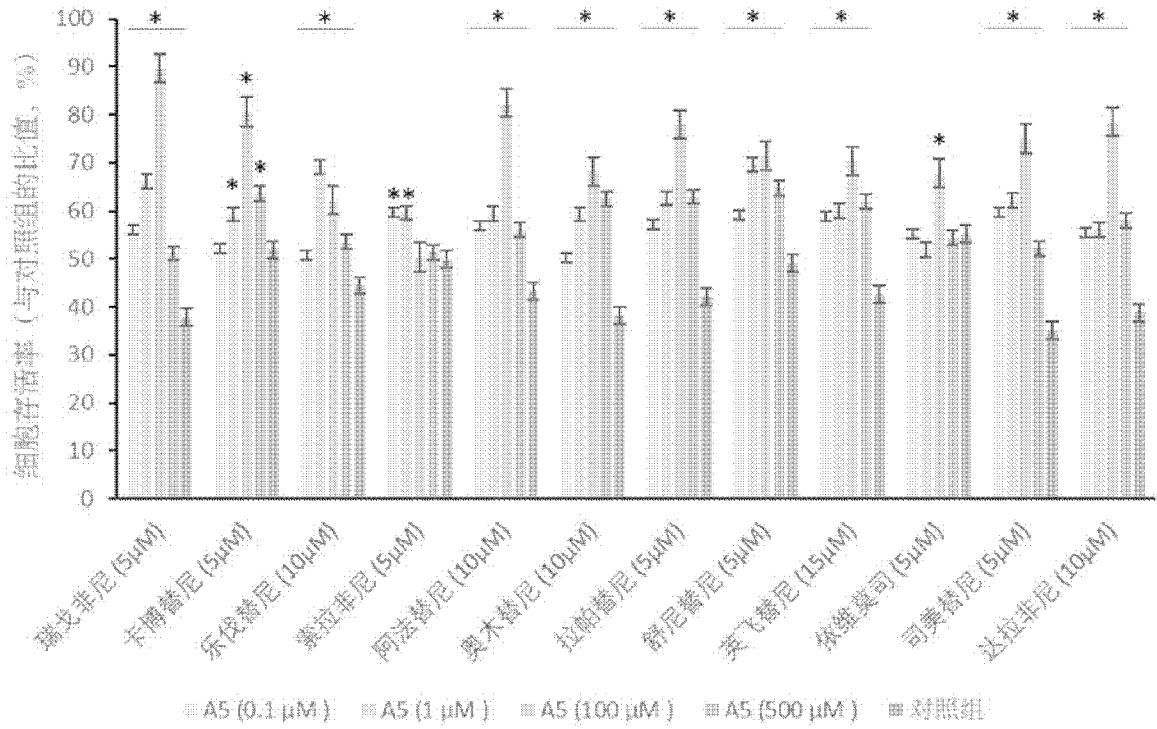


图 21

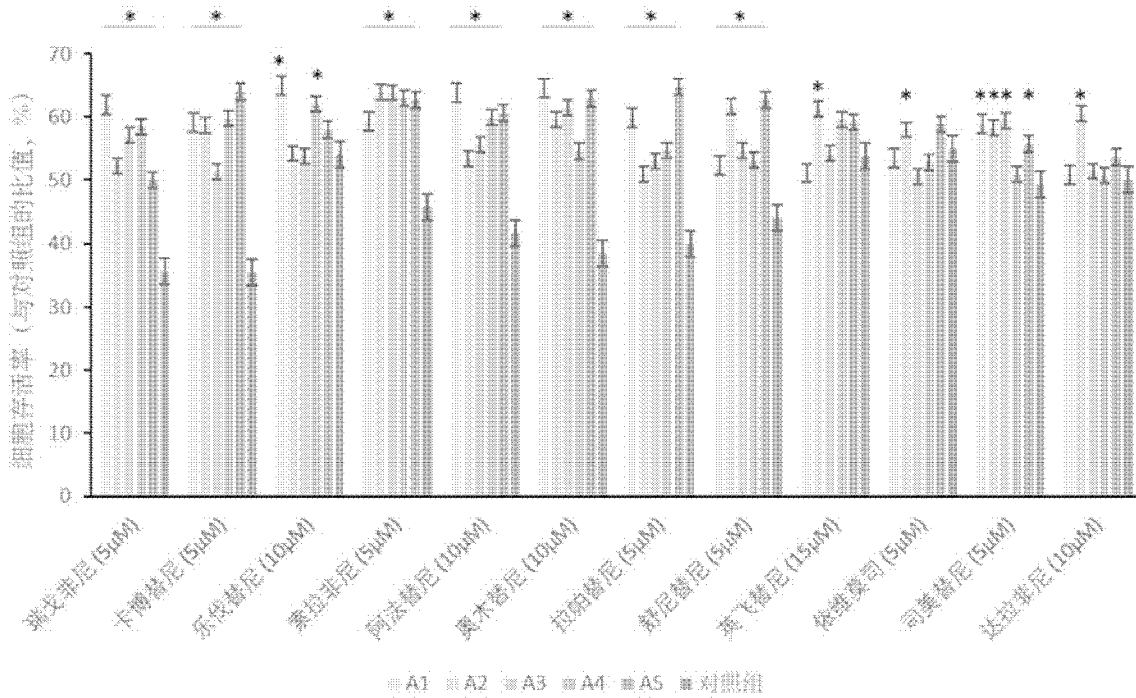


图 22

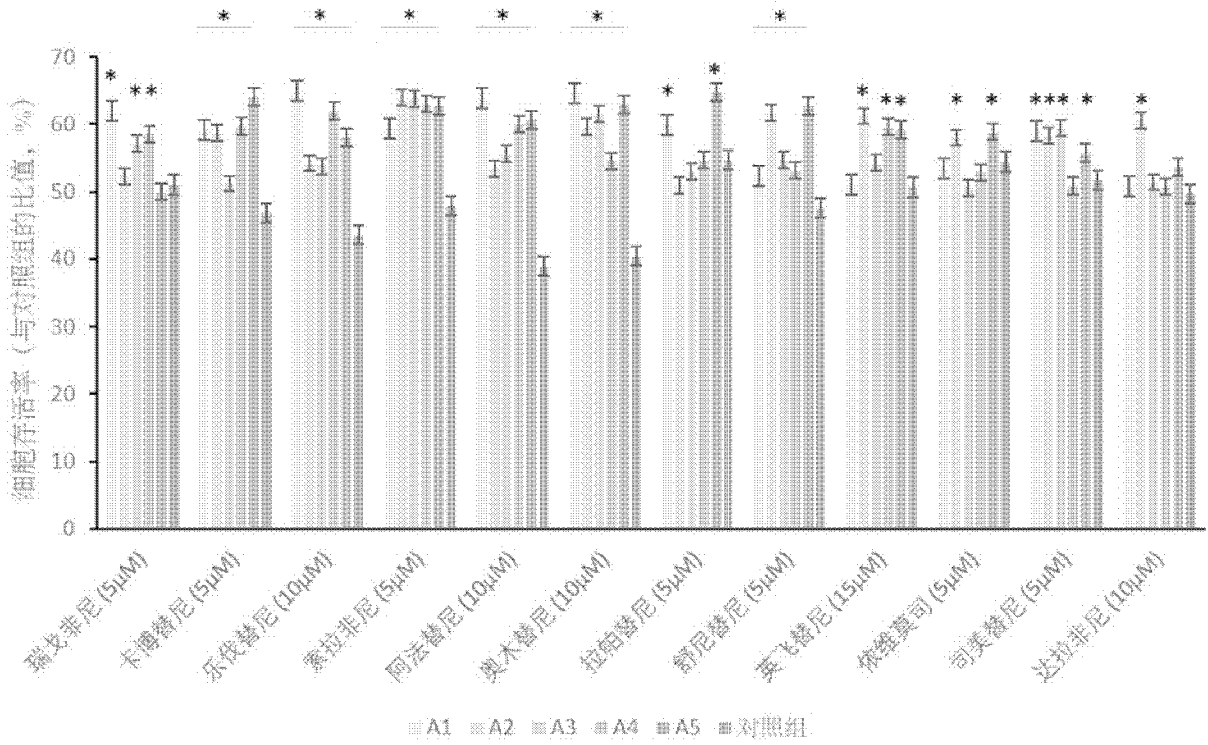


图 23

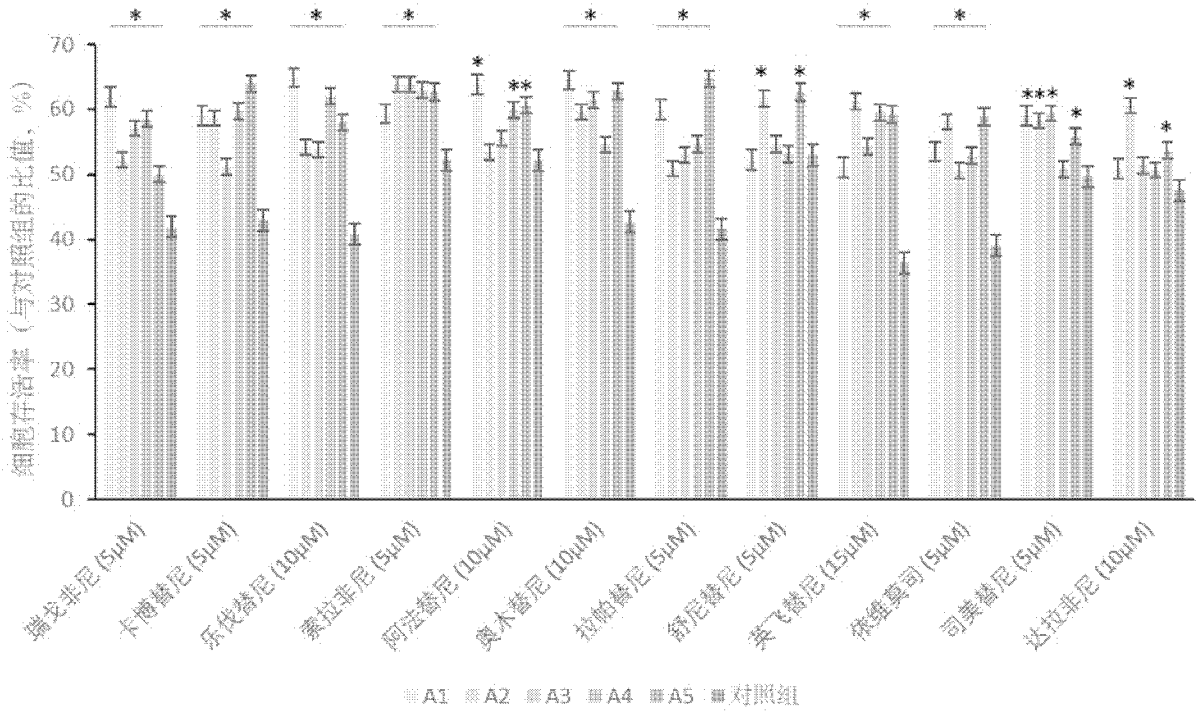


图 24

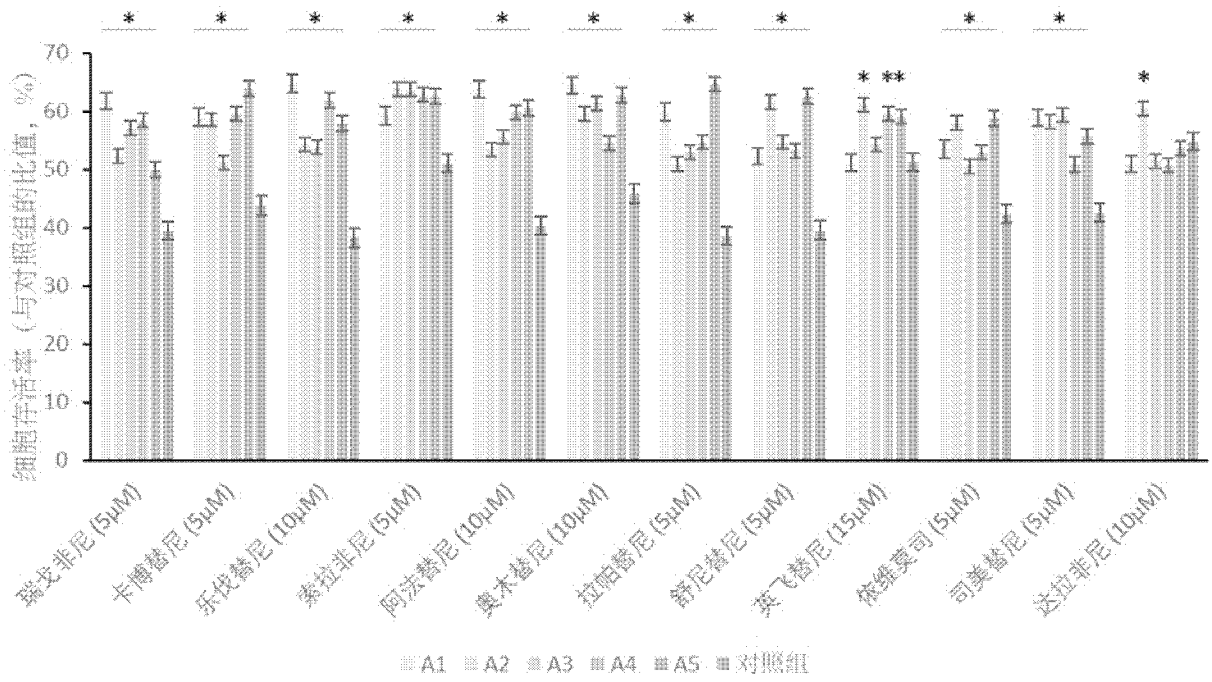


图 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/071255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 45/06(2006.01)i;A61K 31/21(2006.01)i;A61P 17/00(2006.01)i;A61P 17/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, VCN, VEN, CJFD, CNKI, ISI-WEB OF SCIENCE, PUBMED, BING, STNext, 百度学术, Baidu Scholar, 读秀, Duxiu: 岸阔医药, 小午医药, 张诗宜, 刘世岚, 吴诚光, ONQUALITY PHARMACEUTICALS, 一氧化氮, 非甾体抗炎, NO donors, Nitric Oxide, NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 供体药物, donating drug, NCX-40??, 阿司匹林, 蔡普生, 布洛芬, aspirin, ibuprofen, nitronaproxen, naproxen, 副作用, 副反应, 不良反应, side 1w effect, 结构检索, structural search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004024057 A1 (NITROMED, INC.) 05 February 2004 (2004-02-05) description paragraphs 0002, 0006-0012, 0150-0308, 0355-0356, embodiment 5	1-62, 71-93
Y	US 2004024057 A1 (NITROMED, INC.) 05 February 2004 (2004-02-05) description paragraphs 0002, 0006-0012, 0150-0308, 0355-0356, embodiment 5	63-70
X	WO 2019114705 A1 (SHANGHAI XIAOWU PHARMA TECH CO., LTD.) 20 June 2019 (2019-06-20) abstract, description, page 1 line 18 to page 4 line 19, page 5 lines 7-18, page 28 line 20 to page 29 line 12	94-96
Y	WO 2019114705 A1 (SHANGHAI XIAOWU PHARMA TECH CO., LTD.) 20 June 2019 (2019-06-20) abstract, description, page 1 line 18 to page 4 line 19, page 5 lines 7-18, page 28 line 20 to page 29 line 12	63-70
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 March 2023		Date of mailing of the international search report 06 April 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/071255

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019201195 A1 (ONQUALITY PHARMACEUTICALS CHINA LTD.) 24 October 2019 (2019-10-24) claims 1-74	63-70
X	US 2009048219 A1 (NITROMED, INC.) 19 February 2009 (2009-02-19) claims 1-19	1-62, 71-93
X	WO 2011094589 A1 (RIGAS, BASIL) 04 August 2011 (2011-08-04) description, paragraphs 0011-0032	1-62, 71-93
X	TESEI, A. et al. "NCX 4040, an NO-Donating Acetylsalicylic Acid Derivative: Efficacy and Mechanisms of Action in Cancer Cells" <i>Nitric Oxide</i> , Vol. vol. 19, 22 April 2008 (2008-04-22), pages 225-236, in particular abstract, pages 228-230, Drug combination study	1-62, 71-93
X	QANDIL, A.M. "Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review" <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , Vol. 13, No. (12), 17 December 2012 (2012-12-17), pages 17244-17274, in particular table 1, page 17256, last paragraph	1-62, 71-93
X	HUERTA,S. et al. "Nitric Oxide Donors: Novel Cancer Therapeutics" <i>International Journal of Oncology</i> , Vol. 33, No. (5), 01 November 2008 (2008-11-01), pages 909-927, in particular page 921, right-hand column, paragraph 3 to page 922, right-hand column, paragraph 2, and figure 8	1-62, 71-93

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **82, 95**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 82 and 95 relates to a method for treatment of the human body, and therefore does not comply with PCT Rule 39.1(iv). The search report is provided on the basis of the corresponding pharmaceutical use subject matter.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/071255

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2004024057	A1	05 February 2004	US	2005222243	A1	06 October 2005
				US	7754772	B2	13 July 2010
				US	7163958	B2	16 January 2007
				JP	2010265292	A	25 November 2010
				AU	2003247792	A1	23 January 2004
				AU	2003247792	B2	24 September 2009
				CA	2491127	A1	15 January 2004
				JP	2010280665	A	16 December 2010
				US	2011098253	A1	28 April 2011
				US	8222277	B2	17 July 2012
				JP	2005539089	A	22 December 2005
				US	2010093708	A1	15 April 2010
				US	7883714	B2	08 February 2011
				US	2010093671	A1	15 April 2010
				US	8304409	B2	06 November 2012
				WO	2004004648	A2	15 January 2004
				WO	2004004648	A3	28 October 2004
				AU	2009250989	A1	14 January 2010
				EP	1539729	A2	15 June 2005
				EP	1539729	A4	20 February 2008
US	2010137291	A1	03 June 2010				
US	8088762	B2	03 January 2012				
WO	2019114705	A1	20 June 2019	TW	201927292	A	16 July 2019
				US	2019282536	A1	19 September 2019
				US	10583111	B2	10 March 2020
				JP	2021506958	A	22 February 2021
				CA	3085013	A1	20 June 2019
WO	2019201195	A1	24 October 2019	US	2021322361	A1	21 October 2021
				KR	20200144116	A	28 December 2020
				JP	2021521247	A	26 August 2021
				TW	201943428	A	16 November 2019
				CA	3097067	A1	24 October 2019
				US	2020253915	A1	13 August 2020
				US	10987336	B2	27 April 2021
				AU	2019254237	A1	03 December 2020
				EP	3782618	A1	24 February 2021
				EP	3782618	A4	26 January 2022
US	2009048219	A1	19 February 2009	EP	1883614	A2	06 February 2008
				EP	1883614	A4	14 April 2010
				WO	2006127591	A2	30 November 2006
				WO	2006127591	A3	07 June 2007
WO	2011094589	A1	04 August 2011	None			

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 45/06(2006.01)i;A61K 31/21(2006.01)i;A61P 17/00(2006.01)i;A61P 17/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, VCN, VEN, CJFD, CNKI, ISI-WEB OF SCIENCE, PUBMED, BING, STNext, 百度学术, 读秀: 岸阔医药, 小午医药, 张诗宜, 刘世岚, 吴诚光, ONQUALITY PHARMACEUTICALS, 一氧化氮, 非甾体抗炎, NO donors, Nitric Oxide, NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 供体药物, donating drug, NCX-40??, 阿司匹林, 萘普生, 布洛芬, aspirin, ibuprofen, nitronaproxen, naproxen, 副作用, 副反应, 不良反应, side lw effect, 结构检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2004024057 A1 (NITROMED, INC.) 2004年2月5日 (2004 - 02 - 05) 说明书第0002, 0006-0012, 0150-0308, 0355-0356段, 实施例5</td> <td>1-62, 71-93</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2004024057 A1 (NITROMED, INC.) 2004年2月5日 (2004 - 02 - 05) 说明书第0002, 0006-0012, 0150-0308, 0355-0356段, 实施例5</td> <td>63-70</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019114705 A1 (上海小午医药科技有限公司) 2019年6月20日 (2019 - 06 - 20) 摘要, 说明书第1页第18行至第4页第19行, 第5页第7-18行, 第28页第20行至第29页第12行</td> <td>94-96</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2019114705 A1 (上海小午医药科技有限公司) 2019年6月20日 (2019 - 06 - 20) 摘要, 说明书第1页第18行至第4页第19行, 第5页第7-18行, 第28页第20行至第29页第12行</td> <td>63-70</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2019201195 A1 (上海岸阔医药科技有限公司) 2019年10月24日 (2019 - 10 - 24) 权利要求1-74</td> <td>63-70</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	US 2004024057 A1 (NITROMED, INC.) 2004年2月5日 (2004 - 02 - 05) 说明书第0002, 0006-0012, 0150-0308, 0355-0356段, 实施例5	1-62, 71-93	Y	US 2004024057 A1 (NITROMED, INC.) 2004年2月5日 (2004 - 02 - 05) 说明书第0002, 0006-0012, 0150-0308, 0355-0356段, 实施例5	63-70	X	WO 2019114705 A1 (上海小午医药科技有限公司) 2019年6月20日 (2019 - 06 - 20) 摘要, 说明书第1页第18行至第4页第19行, 第5页第7-18行, 第28页第20行至第29页第12行	94-96	Y	WO 2019114705 A1 (上海小午医药科技有限公司) 2019年6月20日 (2019 - 06 - 20) 摘要, 说明书第1页第18行至第4页第19行, 第5页第7-18行, 第28页第20行至第29页第12行	63-70	Y	WO 2019201195 A1 (上海岸阔医药科技有限公司) 2019年10月24日 (2019 - 10 - 24) 权利要求1-74	63-70
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	US 2004024057 A1 (NITROMED, INC.) 2004年2月5日 (2004 - 02 - 05) 说明书第0002, 0006-0012, 0150-0308, 0355-0356段, 实施例5	1-62, 71-93																		
Y	US 2004024057 A1 (NITROMED, INC.) 2004年2月5日 (2004 - 02 - 05) 说明书第0002, 0006-0012, 0150-0308, 0355-0356段, 实施例5	63-70																		
X	WO 2019114705 A1 (上海小午医药科技有限公司) 2019年6月20日 (2019 - 06 - 20) 摘要, 说明书第1页第18行至第4页第19行, 第5页第7-18行, 第28页第20行至第29页第12行	94-96																		
Y	WO 2019114705 A1 (上海小午医药科技有限公司) 2019年6月20日 (2019 - 06 - 20) 摘要, 说明书第1页第18行至第4页第19行, 第5页第7-18行, 第28页第20行至第29页第12行	63-70																		
Y	WO 2019201195 A1 (上海岸阔医药科技有限公司) 2019年10月24日 (2019 - 10 - 24) 权利要求1-74	63-70																		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																			
2023年3月27日	2023年4月6日																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																			
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	万光																			
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (+86) 010-53961859																			

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2009048219 A1 (NITROMED, INC.) 2009年2月19日 (2009 - 02 - 19) 权利要求1-19	1-62, 71-93
X	WO 2011094589 A1 (RIGAS, BASIL) 2011年8月4日 (2011 - 08 - 04) 说明书第0011-0032段	1-62, 71-93
X	TESEI, Anna等. "NCX 4040, an NO-donating acetylsalicylic acid derivative: efficacy and mechanisms of action in cancer cells" Nitric Oxide, 第19卷, 2008年4月22日 (2008 - 04 - 22), 第225-236页, 尤其是摘要, 第228-230页Drug combination studies	1-62, 71-93
X	QANDIL, Amjad M. "Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review" International Journal of Molecular Sciences, 第13卷, 第12期, 2012年12月17日 (2012 - 12 - 17), 第17244-17274页, 尤其是表1, 第17256页倒数第1段	1-62, 71-93
X	HUERTA, Sergio等. "Nitric oxide donors: novel cancer therapeutics" International Journal of Oncology, 第33卷, 第5期, 2008年11月1日 (2008 - 11 - 01), 第909-927页, 尤其是第921页右栏第3段至第922页右栏第2段, 图8	1-62, 71-93

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/071255

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2004024057	A1	2004年2月5日	US	2005222243	A1	2005年10月6日
				US	7754772	B2	2010年7月13日
				US	7163958	B2	2007年1月16日
				JP	2010265292	A	2010年11月25日
				AU	2003247792	A1	2004年1月23日
				AU	2003247792	B2	2009年9月24日
				CA	2491127	A1	2004年1月15日
				JP	2010280665	A	2010年12月16日
				US	2011098253	A1	2011年4月28日
				US	8222277	B2	2012年7月17日
				JP	2005539089	A	2005年12月22日
				US	2010093708	A1	2010年4月15日
				US	7883714	B2	2011年2月8日
				US	2010093671	A1	2010年4月15日
				US	8304409	B2	2012年11月6日
				WO	2004004648	A2	2004年1月15日
				WO	2004004648	A3	2004年10月28日
				AU	2009250989	A1	2010年1月14日
				EP	1539729	A2	2005年6月15日
				EP	1539729	A4	2008年2月20日
				US	2010137291	A1	2010年6月3日
				US	8088762	B2	2012年1月3日
WO	2019114705	A1	2019年6月20日	TW	201927292	A	2019年7月16日
				US	2019282536	A1	2019年9月19日
				US	10583111	B2	2020年3月10日
				JP	2021506958	A	2021年2月22日
				CA	3085013	A1	2019年6月20日
WO	2019201195	A1	2019年10月24日	US	2021322361	A1	2021年10月21日
				KR	20200144116	A	2020年12月28日
				JP	2021521247	A	2021年8月26日
				TW	201943428	A	2019年11月16日
				CA	3097067	A1	2019年10月24日
				US	2020253915	A1	2020年8月13日
				US	10987336	B2	2021年4月27日
				AU	2019254237	A1	2020年12月3日
				EP	3782618	A1	2021年2月24日
				EP	3782618	A4	2022年1月26日
US	2009048219	A1	2009年2月19日	EP	1883614	A2	2008年2月6日
				EP	1883614	A4	2010年4月14日
				WO	2006127591	A2	2006年11月30日
				WO	2006127591	A3	2007年6月7日
WO	2011094589	A1	2011年8月4日	无			