

(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
2018 年 4 月 26 日 (26.04.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/072269 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/616 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2016/108725

(22) 国际申请日:

2016 年 12 月 6 日 (06.12.2016)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201610919707.1 2016年10月21日 (21.10.2016) CN

(71) 申请人: 中山大学 (SUN YAT-SEN UNIVERSITY)

[CN/CN]; 中国广东省广州市海珠区新港西路
135号单香杰, Guangdong 510275 (CN)。

(72) 发明人: 张辉 (ZHANG, Hui); 中国广东省广州

市海珠区新港西路135号单香杰, Guangdong
510275 (CN)。 张译文 (ZHANG, Yiwen); 中国

广东省广州市海珠区新港西路135号单香杰, Guangdong 510275 (CN)。 潘婷 (PAN, Ting); 中国广东省广州市海珠区新港西路135号单香杰, Guangdong 510275 (CN)。

(74) 代理人: 广州粤高专利商标代理有限公司 (YOGO PATENT & TRADEMARK AGENCY LIMITED COMPANY); 中国广东省广州市天河

区体育西路191号中石化大厦B塔4416室, Guangdong 510642 (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SM, ST,

(54) Title: APPLICATION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG FOR INCREASING SENSITIVITY OF TUMOR CELL TO TYROSINE KINASE INHIBITOR

(54) 发明名称: 非甾体类抗炎药在提高肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性中的应用

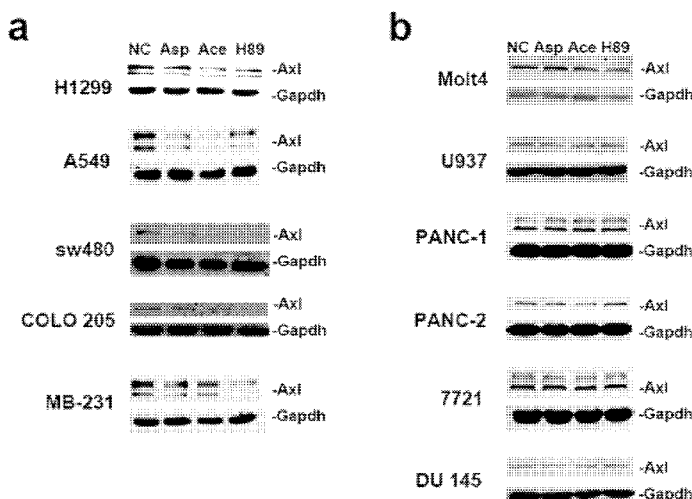


图 1

(57) Abstract: An application of a nonsteroidal anti-inflammatory drug for increasing the sensitivity of a tumor cell to a tyrosine kinase inhibitor. The nonsteroidal anti-inflammatory drug is aspirin, ibuprofen or paracetamol, and can degrade an Axl kinase, thereby increasing the sensitivity of the tumor cell to the tyrosine kinase inhibitor.

(57) 摘要: 非甾体类抗炎药在提高肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性中的应用, 所述非甾体类抗炎药为阿司匹林、布洛芬或对乙酰氨基酚, 其能够降解Axl激酶, 从而提高肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性。

SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, 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, 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, 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))。

非甾体类抗炎药在提高肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及已知化合物的新用途领域，具体地，涉及非甾体类抗炎药在提高肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性中的应用。

背景技术

[0002] 在癌症治疗过程中，肿瘤转移及耐药性是影响抗癌药物疗效的两大难点，也是导致癌症死亡率居高不下的主要原因。Axl 表达上调与肿瘤转移的病理机制密切相关。诸多研究结果显示，抑制 Axl 激酶的活性可以有效的阻滞肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭。因此，Axl 激酶抑制剂有可能用于早期癌症患者，尤其是那些容易出现癌细胞转移的患者中，从而最大程度地发挥 Axl 激酶抑制剂的疗效。

[0003] 使用受体酪氨酸激酶抑制剂治疗患者时造成耐药的机制一般为靶向激酶的二次突变或其他受体酪氨酸激酶的代偿性上调。Axl 激酶的超表达被认为是代偿性上调所产生耐药性的一个重要原因。当一个靶向药物出现耐药性之后将其同 Axl 激酶抑制剂联合使用会产生药效的协同效果。除此之外，肿瘤细胞也可以通过上皮细胞间充质转化机制产生耐药性。在这个过程中，Axl 激酶的超表达通过上皮细胞-间充质转化使肿瘤细胞产生对传统化疗药物如抗有丝分裂药物的耐药性。在这种情况下，Axl 抑制剂可以通过和一线药物联用的方式来减缓患者的耐药性，从而达到抑制癌症进展的效果。

[0004] 近年来，Axl 激酶作为新颖的癌症治疗靶点已经引起药物研发人员的广泛重视，Axl 激酶小分子抑制剂已经成为研究热点。相对于许多受体酪氨酸激酶抑制剂来说，针对 Axl 靶点的激酶抑制剂的开发还处于早期阶段，研究也相对较少。有效，且快速的 Axl 靶点抑制剂成为了药物研发的热点。

[0005] 非甾体类抗炎药(NSAIDs) 是一类具有解热、镇痛，多数还有抗炎、抗风湿作用的药物，对于一些风湿性疾病，如早期类风湿关节炎、老年性关节炎及早期强直性脊柱炎等是首选药物。现有技术中未公开非甾体类抗炎药还可以用于提高肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性。

发明内容

[0006] 本发明为了克服现有技术的上述缺陷，提供非甾体类抗炎药在提高肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性中的应用。

[0007] 为了实现上述目的，本发明是通过以下技术方案予以实现的：

非甾体抗炎药在制备降解 Ax1 药物中的应用。

[0008] 非甾体抗炎药在制备增强肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂敏感性的药物中的应用，所述的非甾体抗炎药为阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬。使用酪氨酸激酶抑制剂的肿瘤细胞，Ax1 表达量会升高，本发明发现阿司匹林，布洛芬，对乙酰氨基酚等非甾体类抗炎药能够诱导受体 Ax1 降解，影响 Ax1 蛋白介导的肿瘤耐药，转移，复发，从而提高肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性。

[0009] 非甾体抗炎药和酪氨酸激酶抑制剂联合用药在制备抗肿瘤药物中的应用，所述的非甾体抗炎药为阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬。

[0010] 一种增强肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂敏感性的药物，含有非甾体抗炎药，所述的非甾体抗炎药为阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬。

[0011] 一种抗肿瘤药物，含有非甾体抗炎药和酪氨酸激酶抑制剂，所述的非甾体抗炎药为阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬。

[0012] 该药物可以减少上皮细胞向间质细胞的转变，抑制肿瘤转移。

[0013] 该药物可以减少肿瘤干细胞的形成，缓解肿瘤复发。

[0014] 与现有技术相比，本发明具有如下有益效果：

本发明采用非甾体抗炎药与酪氨酸激酶抑制剂联用，增强肿瘤对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性。经体内体外的实验证实，在使用酪氨酸激酶抑制剂治疗肿瘤时，配合使用非甾体抗炎药，可以得到更强的肿瘤杀伤效果。

[0015] 本发明采用非甾体抗炎药与酪氨酸激酶抑制剂联用，抑制肿瘤的转移。在使用酪氨酸激酶抑制剂治疗肿瘤时，配合使用非甾体抗炎药，可以显著的降低上皮细胞向间质细胞的转变过程中标志性蛋白质的表达，在小鼠体内模型中，显著抑制了肺部转移灶的形成。

[0016] 本发明采用非甾体抗炎药与酪氨酸激酶抑制剂联用，抑制了靶向药使用后肿瘤干细胞的形成，降低了肿瘤干细胞特异性蛋白的表达，并且抑制了靶向药治疗后肿瘤的复发。

[0017] 非甾体抗炎药，对人体的安全性早已经过临床实践的检验，避免了新药研发漫长的周期。该发明具有成本低廉、安全性高等优点，为抗肿瘤治疗的广泛开展提供了良好的技术支持。为我们进一步提高肿瘤治疗提供了强有力的实践基础，具有重要的开发价值和推广意义。

附图说明

[0018] 图 1 为非甾体类抗炎药在不同肿瘤细胞中降解 Ax1 的效果。

[0019] 图 2 为非甾体类抗炎药增强肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性。

[0020] 图 3 为非甾体类抗炎药阿司匹林与曲美替尼联合使用抑制肿瘤转移的效果。

[0021] 图 4 为非甾体类抗炎药阿司匹林与曲美替尼联合使用抑制肿瘤干细胞形成，并抑制肿瘤靶向用药后的复发，图 a 中，以横坐标的 12 的数值为标准，从上往下的曲线分别代表 Vehicle、Asp、Tra、Tra+Asp；图 c 中右边的柱状图中的柱子，从左往右分别代表 Vehicle、Asp、Tra、Tra+Asp。

具体实施方式

[0022] 下面结合说明书附图和具体实施例对本发明作出进一步地详细阐述，所述实施例只用于解释本发明，并非用于限定本发明的范围。下述实施例中所使用的试验方法如无特殊说明，均为常规方法；所使用的材料、试剂等，如无特殊说明，为可从商业途径得到的试剂和材料。

[0023] 实施例 1

非甾体类抗炎药阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬在不同肿瘤细胞系中对 Axl 的降解作用，以及增强肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂敏感性。

[0024] (1) 将肿瘤细胞系铺板至 6 孔板中，待细胞融合率达到 30~40%时，在细胞培养基中分别加入阿司匹林 (Asp)，对乙酰氨基酚 (Ace)，布洛芬 (Ibu)，浓度为 200 μ M，培养 48 小时之后，对 Axl 的蛋白表达量进行检测。

[0025] (2) 将肿瘤细胞系铺板至 96 孔板中，待细胞融合率达到 30~40%时，在细胞培养基中加入阿司匹林 (Asp)，对乙酰氨基酚 (Ace)，布洛芬 (Ibu)，浓度为 200 μ M，同时加入酪氨酸激酶抑制剂曲美替尼 (Tra)，达拉菲尼 (Dab)，索拉非尼 (Sor) 和厄洛替尼 (Erl)。培养 48 小时之后，使用 CCK8 技术，对肿瘤细胞的活性进行检测。

[0026] 由上述实验的结果可知，本发明在体外细胞系实验中验证阿司匹林，对乙酰氨基酚，布洛芬可以在肺癌，肝癌，结直肠癌，乳腺癌，黑色素瘤细胞系中降解 Axl (见图 1)。同时，在和酪氨酸激酶抑制剂联用之后，对肿瘤细胞的杀伤作用显著提高 (见图 2)。

[0027] 实施例 2

以黑色素瘤为例，非甾体类抗炎药阿司匹林 (Asp)，联合使用曲美替尼 (Tra) 抑制肿瘤转移。

[0028] (1) 将 1×10^6 黑色素瘤细胞系 A375 皮下注射到 NOD-SCID 小鼠侧腹部，成瘤之后，小鼠体内给药曲美替尼(1mg/kg 体重)，阿司匹林 (20mg/kg 体重)，隔天给药。

[0029] (2) 给药至 14 天的小鼠，取肿瘤细胞，消化成为单细胞悬液。对其中上皮细胞向

间质细胞的转变过程中标志性蛋白质进行检测。

[0030] (3) 构建小鼠肿瘤肺转移模型, 使用小鼠的黑色素瘤细胞系 B16-F10, 5×10^5 细胞从尾静脉注射至 C57 小鼠体内, 小鼠体内给药曲美替尼(1 mg/kg 体重), 阿司匹林(20 mg/kg 体重), 隔天给药。给药第 14 天取小鼠肺部, 拍照, 对肺转移的小结进行计数。

[0031] 由上述实验的结果可知, 阿司匹林和曲美替尼联合用药, 可以显著抑制上皮细胞向间质细胞的转变过程中标志性蛋白质的表达。并且在肿瘤肺转移的模型中, 显著地降低肺转移(见图 3)。

[0032] 实施例 3

以黑色素瘤为例, 非甾体类抗炎药阿司匹林(Asp), 联合使用曲美替尼(Tra)抑制肿瘤干细胞形成, 并抑制肿瘤靶向用药后的复发。

[0033] (1) 将 1×10^6 黑色素瘤细胞系 A375 皮下注射到 NOD-SCID 小鼠侧腹部, 成瘤之后, 小鼠体内给药曲美替尼 Trametinb (1 mg/kg body weight), 阿司匹林 Aspirin (20 mg/kg body weight), 隔天给药。给药至 14 天的小鼠, 撤药, 并继续测量肿瘤体积。

[0034] (2) 给药至 14 天的小鼠, 取肿瘤组织, 切片, 使用免疫组化技术鉴定干细胞蛋白的表达。并将肿瘤组织消化成为单细胞悬液, 使用流式细胞技术检测干细胞蛋白的表达。

[0035] 由上述实验的结果可知, 阿司匹林和曲美替尼联合用药, 可以显著抑制肿瘤靶向用药后的复发, 并抑制肿瘤干细胞的形成(见图 4)。

1. 非甾体抗炎药在制备降解 Axl 药物中的应用。
2. 非甾体抗炎药在制备增强肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂敏感性的药物中的应用，所述的非甾体抗炎药为阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬。
3. 非甾体抗炎药和酪氨酸激酶抑制剂联合用药在制备抗肿瘤药物中的应用，所述的非甾体抗炎药为阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬。
4. 一种抗肿瘤药物，其特征在于，含有非甾体抗炎药和酪氨酸激酶抑制剂，所述的非甾体抗炎药为阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬。
5. 一种增强肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂敏感性的药物，其特征在于，含有非甾体抗炎药，所述的非甾体抗炎药为阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬。
6. 根据权利要求 4 所述的药物，其特征在于，该药物可以减少上皮细胞向间质细胞的转变，抑制肿瘤转移。
7. 根据权利要求 4 所述的药物，其特征在于，该药物可以减少肿瘤干细胞的形成，缓解肿瘤复发。
8. 根据权利要求 4 所述的药物，其特征在于，所述非甾体类抗炎药诱导受体 Axl 降解，影响 Axl 蛋白介导的肿瘤耐药，转移，复发。

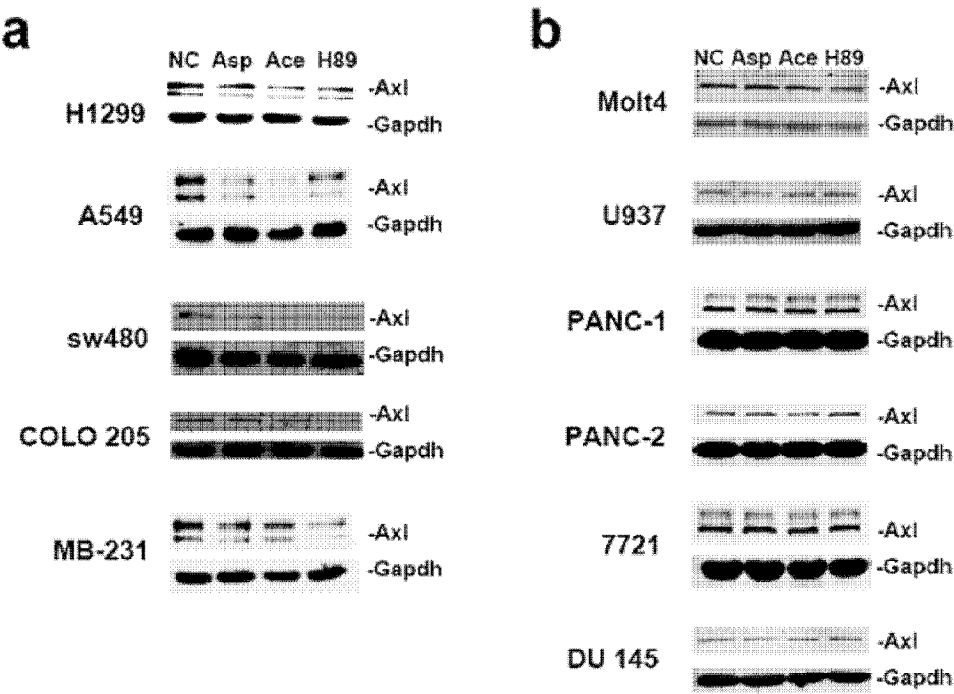


图 1

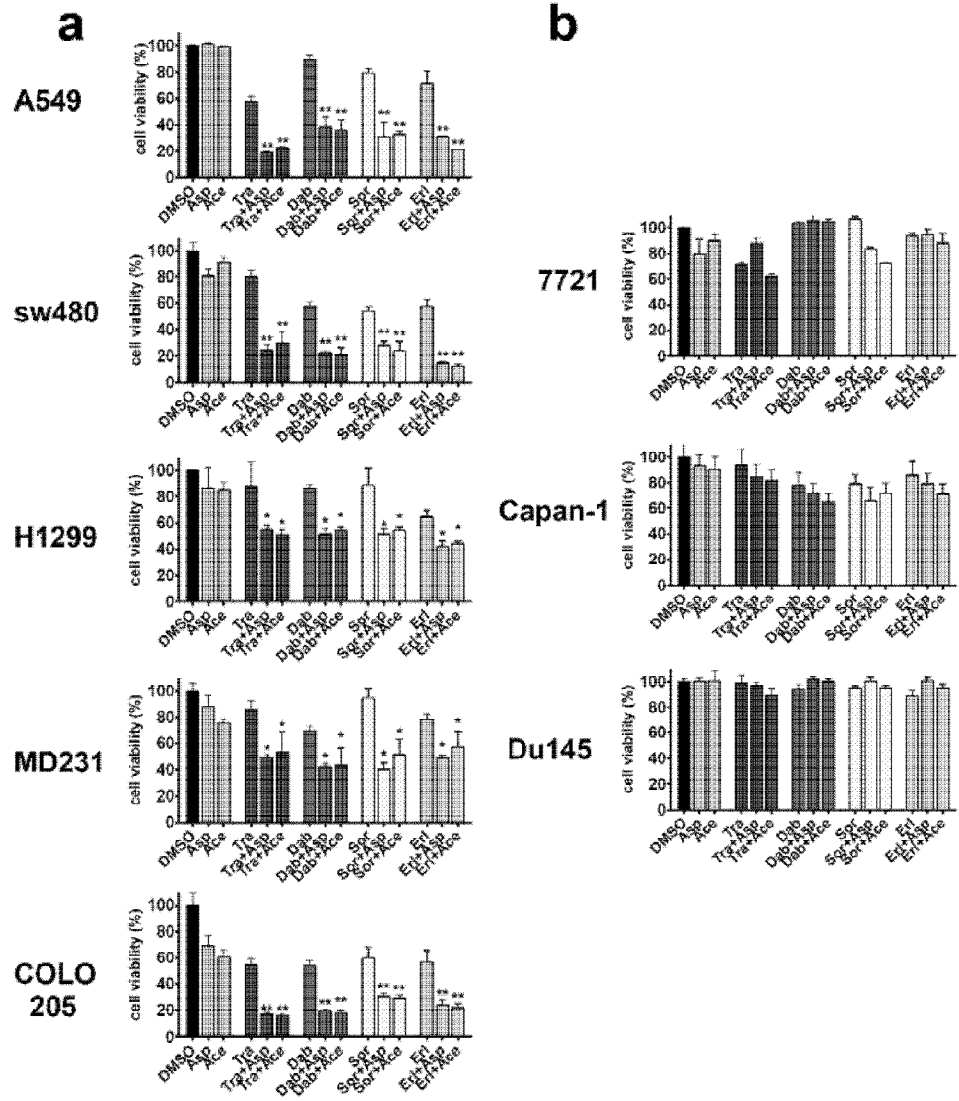


图 2

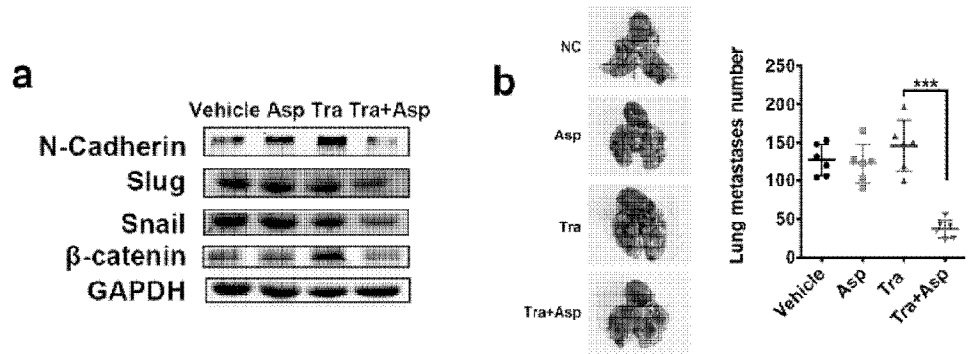


图 3

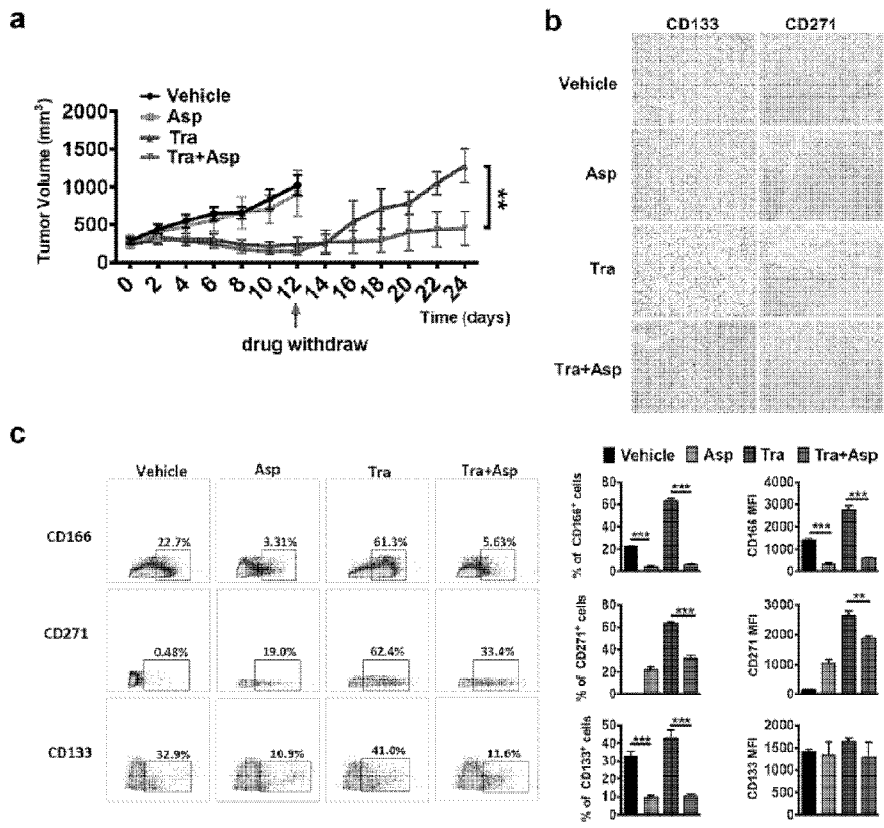


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/108725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/616 (2006.01) i; A61K 31/167 (2006.01) i; A61K 31/192 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/04 (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)
CNKI, CNABS, CNTXT, WPI, EPODOC, STN; Ax1, Anexelekt, Ark, Ufo, Tyro-7, 非甾体抗炎药, 阿司匹林, 乙酰水杨酸, 布洛芬, 扑热息痛, 对乙酰氨基酚, 醋氨酚, 酪氨酸激酶, 替尼, 环氧合酶, 增敏, 抗性, 耐药, 癌, 肿瘤, COX, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, acetylsalicylic Acid, aspirin, ibuprofen, acetaminophen, paracetamol, tyrosine kinase inhibitor, +tinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, vemurafenib, dabrafenib, sensitivity, resistance, cancer, tumor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	陆录, “阿司匹林抑制索拉非尼引起的肝癌侵袭转移潜能增强的机制研究”, 中国博士学位论文全文数据库医药卫生科技辑, 15 March 2015 (15.03.2015), no. 3, ISSN: 1674-022X, abstract, (Medicine & Public Health, China Doctoral Dissertations Full-Text Database), non-official translation (LU, Lu, “Study on Mechanism of Suppression on Increased Invasive and Metastatic Potential of Hepatocellular Carcinoma Induced by Sorafenib by Aspirin”)	1-8
X	CN 1780627 A (BOEHRINGER INGELHEIM CORPORATION), 31 May 2006 (31.05.2006), claims 1, 4 and 13-14, and description, page 7, line 19 to page 8, line 10	1-8
X	JP 2007246450 A (JIN, Chengji et al.), 27 September 2007 (27.09.2007), abstract, and claims 1 and 7	1-8
X	卞杰等, “阿司匹林小剂量口服联合易瑞沙与单药易瑞沙治疗非小细胞肺癌的疗效比较”, 中外医疗, 31 December 2014 (31.12.2014), no. 22, pages 11-13, (BIAN, Jie et al., “Comparison of the Efficacy Between Small Doses of Oral Aspirin Combined with Iressa and Iressa in Treating the Non-small Cell Lung Cancer”, China & Foreign Medical Treatment)	3-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“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
“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	“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 30 June 2017	Date of mailing of the international search report 19 July 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer OUYANG, Xueyu Telephone No. (86-10) 62413734

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/108725

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KANAZAWA, S. et al., "Aspirin Reduces Adverse Effects of Gefitinib", Anti-Cancer Drugs, 30 April 2006 (30.04.2006), 17(4), pages 423-427	3-8
X	陈志刚, "阿司匹林选择性清除结直肠癌干细胞及其分子调控机制研究", 中国博士学位论文全文数据库医药卫生科技辑, 15 May 2015 (15.05.2015), no. 5, ISSN: 1674-022X, abstract, (CHEN, Zhigang, "Aspirin Selectively Targets Colorectal Cancer Stem Cells and Its Molecular Regulatory Mechanism", Medicine & Public Health, China Doctoral Dissertations Full-Text Database)	5-8
X	祝丽双, "布洛芬抑制肿瘤细胞株增殖和转移的机制研究", 中国优秀硕士学位论文全文数据库医药卫生科技辑, 15 April 2015 (15.04.2015), no. 4, ISSN: 1674-0246, abstract, (ZHU, Lishuang, "Study on the Mechanism of Ibuprofen Suppressing Proliferation and Metastasis in Cancer Cell Lines", Medicine & Public Health, China Master's Theses Full-Text Database)	5-8
X	唐良菡等, "阿司匹林, 扑热息痛和尼美舒利对人卵巢癌细胞株 SKOV3 的抑制作用", 肿瘤学杂志, 31 December 2005 (31.12.2005), 11(4), pages 245-248, (TANG, Liangdan et al., "The Inhibitory Effect of Aspirin, Acetaminophen, and Nimesulide on Ovarian Cancer Cell Line SKOV ₃ ", Journal of Chinese Oncology)	5-8
A	NASSAR, I. et al., "Reduced Exposure of Imatinib After Coadministration with Acetaminophen in Mice", Indian Journal of Pharmacology, 31 August 2009 (31.08.2009), 41(4), pages 167-172	3-8
A	GROOT, D.J.A. et al., "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs to Potentiate Chemotherapy Effects: From Lab to Clinic", Critical Reviews in Oncology/Hematology, 31 December 2007 (31.12.2007), no. 61, pages 52-69	1-8
A	曹新广等, "Ax1 调控的 miRNA 表达在 NSCLC 吉非替尼获得性耐药中的意义", 郑州大学学报 (医学版), 30 September 2015 (30.09.2015), 50(5), pages 651-655, (CAO, Guangxin et al., "Ax1-Modulated miRNA Regulates Gefitinib-Resistance in Lung Cancer", Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences))	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/108725

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1780627 A	31 May 2006	RS 52143 B US 2011171289 A1 CN 1780627 AU 2004233576 B2 US 2005043233 A1 ES 2437841 T3 EP 2826480 A1 RS 20050802 PE 04632005 A1 EP 2361626 A1 TW 1378795 CY 1114622 T1 EP 2409705 A1 WO 2004096224 A2 KR 20060008945 IL 171579 EA 200501555 A1 WO 2004096224 A3 MX PA05011656 EP 2359829 A1 UY 28287 A1 PT 1622619 CL 2004000900 A1 AU 2004233576 A1 EC SP056132 DK 1622619 T3 AR 044114 A1 EP 1622619 B1 NZ 543774 AU 2010236075 A1 CO 5640112 A2 EA 011888 B1 EA 021757 B1 JP 4701159 B2 NO 20055605 US 2015265610 A1 US 2011136826 A1 US 2014057898 A1 TW 201106950 SI 1622619 T1 CA 2523868 A1 TW 200509931 US 2008254040 A1 EA 200900272 A1 ME P46908 A BR PI 0409919 A MY 141119 A AU 2010236075 B2 US 2011039863 A1 JP 4091639 B2	31 August 2012 14 July 2011 25 August 2010 29 July 2010 24 February 2005 14 January 2014 21 January 2015 31 December 2007 18 July 2005 31 August 2011 11 December 2012 05 October 2016 25 January 2012 11 November 2004 27 January 2006 31 January 2013 30 June 2006 16 December 2004 15 December 2005 24 August 2011 30 November 2004 03 October 2013 04 March 2005 11 November 2004 01 March 2006 14 October 2013 24 August 2005 04 September 2013 30 October 2009 18 November 2010 31 May 2006 30 June 2009 31 August 2015 15 June 2011 28 November 2005 24 September 2015 09 June 2011 27 February 2014 01 March 2011 29 November 2013 11 November 2004 16 March 2005 16 October 2008 30 October 2009 10 February 2011 25 April 2006 15 March 2010 04 August 2011 17 February 2011 28 May 2008
JP 2007246450 A	27 September 2007		

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/108725

A. 主题的分类

A61K 31/616(2006.01)i; A61K 31/167(2006.01)i; A61K 31/192(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

CNKI, CNABS, CNTXT, WPI, EPODOC, STN; Axl, Anexelekto, Ark, Ufo, Tyro-7, 非甾体抗炎药, 阿司匹林, 乙酰水杨酸, 布洛芬, 扑热息痛, 对乙酰氨基酚, 醋氨酚, 酪氨酸激酶, 替尼, 环氧合酶, 增敏, 抗性, 耐药, 癌, 肿瘤, COX, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, acetylsalicylic Acid, aspirin, ibuprofen, acetaminophen, paracetamol, tyrosine kinase inhibitor, +tinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, vemurafenib, dabrafenib, sensitivity, resistance, cancer, tumor

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	陆录. “阿司匹林抑制索拉非尼引起的肝癌侵袭转移潜能增强的机制研究” 中国博士学位论文全文数据库医药卫生科技辑, 第03期, 2015年 3月 15日 (2015 - 03 - 15), ISSN: 1674-022X, 摘要	1-8
X	CN 1780627 A (贝林格林. 英格海姆国际有限公司) 2006年 5月 31日 (2006 - 05 - 31) 权利要求1、4、13-14, 说明书第7页第19行-第8页第10行	1-8
X	JP 2007246450 A (金成纪等) 2007年 9月 27日 (2007 - 09 - 27) 摘要, 权利要求1、7	1-8
X	卞杰等. “阿司匹林小剂量口服联合易瑞沙与单药易瑞沙治疗非小细胞肺癌的疗效比较” 中外医疗, 第22期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), 第11-13页	3-8

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 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

“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)

“Q” 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

国际检索实际完成的日期

2017年 6月 30日

国际检索报告邮寄日期

2017年 7月 19日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

欧阳雪宇

电话号码 (86-10)62413734

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/108725

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	KANAZAWA Shigenori等. "Aspirin reduces adverse effects of gefitinib" Anti-Cancer Drugs, 第17卷, 第4期, 2006年 4月 30日 (2006 - 04 - 30), 第423-427页	3-8
X	陈志刚. "阿司匹林选择性清除结直肠癌干细胞及其分子调控机制研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库医药卫生科技辑, 第5期, 2015年 5月 15日 (2015 - 05 - 15), ISSN: 1674-022X, 摘要	5-8
X	祝丽双. "布洛芬抑制肿瘤细胞株增殖和转移的机制研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库医药卫生科技辑, 第4期, 2015年 4月 15日 (2015 - 04 - 15), ISSN: 1674-0246, 摘要	5-8
X	唐良茗等. "阿司匹林、扑热息痛和尼美舒利对人卵巢癌细胞株SKOV3的抑制作用" 肿瘤学杂志, 第11卷, 第4期, 2005年 12月 31日 (2005 - 12 - 31), 第245-248页	5-8
A	NASSAR Inthisham等. "Reduced exposure of imatinib after coadministration with acetaminophen in mice" Indian Journal of Pharmacology, 第41卷, 第4期, 2009年 8月 31日 (2009 - 08 - 31), 第167 - 172页	3-8
A	D. J. A. de Groot等. "Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: From lab to clinic" Critical Reviews in Oncology/Hematology, 第61期, 2007年 12月 31日 (2007 - 12 - 31), 第52-69页	1-8
A	曹新广等. "Axl调控的miRNA表达在NSCLC吉非替尼获得性耐药中的意义" 郑州大学学报(医学版), 第50卷, 第5期, 2015年 9月 30日 (2015 - 09 - 30), 第651-655页	1-8

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/108725

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)
CN	1780627	A	2006年 5月 31日	RS	52143	B	2012年 8月 31日
				US	2011171289	A1	2011年 7月 14日
				CN	1780627	B	2010年 8月 25日
				AU	2004233576	B2	2010年 7月 29日
				US	2005043233	A1	2005年 2月 24日
				ES	2437841	T3	2014年 1月 14日
				EP	2826480	A1	2015年 1月 21日
				RS	20050802	A	2007年 12月 31日
				PE	04632005	A1	2005年 7月 18日
				EP	2361626	A1	2011年 8月 31日
				TW	1378795	B	2012年 12月 11日
				CY	1114622	T1	2016年 10月 5日
				EP	2409705	A1	2012年 1月 25日
				WO	2004096224	A2	2004年 11月 11日
				KR	20060008945	A	2006年 1月 27日
				IL	171579	A	2013年 1月 31日
				EA	200501555	A1	2006年 6月 30日
				WO	2004096224	A3	2004年 12月 16日
				MX	PA05011656	A	2005年 12月 15日
				EP	2359829	A1	2011年 8月 24日
				UY	28287	A1	2004年 11月 30日
				PT	1622619	E	2013年 10月 3日
				CL	2004000900	A1	2005年 3月 4日
				AU	2004233576	A1	2004年 11月 11日
				EC	SP056132	A	2006年 3月 1日
				DK	1622619	T3	2013年 10月 14日
				AR	044114	A1	2005年 8月 24日
				EP	1622619	B1	2013年 9月 4日
				NZ	543774	A	2009年 10月 30日
				AU	2010236075	A1	2010年 11月 18日
				CO	5640112	A2	2006年 5月 31日
				EA	011888	B1	2009年 6月 30日
				EA	021757	B1	2015年 8月 31日
				JP	4701159	B2	2011年 6月 15日
				NO	20055605	A	2005年 11月 28日
				US	2015265610	A1	2015年 9月 24日
				US	2011136826	A1	2011年 6月 9日
				US	2014057898	A1	2014年 2月 27日
				TW	201106950	A	2011年 3月 1日
				SI	1622619	T1	2013年 11月 29日
				CA	2523868	A1	2004年 11月 11日
				TW	200509931	A	2005年 3月 16日
				US	2008254040	A1	2008年 10月 16日
				EA	200900272	A1	2009年 10月 30日
				ME	P46908	A	2011年 2月 10日
				BR	PI0409919	A	2006年 4月 25日
				MY	141119	A	2010年 3月 15日
				AU	2010236075	B2	2011年 8月 4日
				US	2011039863	A1	2011年 2月 17日
JP	2007246450	A	2007年 9月 27日	JP	4091639	B2	2008年 5月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)