

产品说明书

26 版

基本信息

产品编号:	A14833
产品名称:	Asciminib

产品简介:

一种有效和选择性的变构 BCR-ABL1 抑制剂, 抑制 Ba/F3 细胞生长的 IC50 值为 0.25 nM。

体外研究:

Asciminib 与 ABL1 的肉豆蔻酰口袋结合并诱导无活性激酶构象的形成。NMR 和生物物理学研究证实, Asciminib 可有效结合 (解离常数=0.5-0.8 nM) 并选择性地结合 ABL1 的肉豆蔻酰袋, 并诱导无活性的 C 末端螺旋构象。Asciminib 结合模拟肉豆蔻酸结合到 ABL1 N 末端的结构结果。与该结合位点一致, Asciminib 表现出与 BCR-ABL 抑制剂 GNF-2 相同的非 ATP 竞争性生化动力学, 但效力高出约 100 倍。Asciminib 对包括 SRC 在内的 60 多种激酶缺乏活性, 并且对 G 蛋白偶联受体、离子通道、核受体和转运蛋白同样无活性。在没有 IL-3 的情况下生长的 BCR-ABL1 转化的 Ba/F3 细胞中, Asciminib 具有抗增殖作用, IC50 值为 0.25 nM。在 CML 母细胞期细胞系 KCL-22 中, Asciminib 在 1 小时后使用与抑制细胞增殖所需的浓度相关的浓度抑制 STAT5 (Tyr694; pSTAT5) 和 BCR-ABL1 (Tyr245; pBCR-ABL1) 的磷酸化。Asciminib 对所有 BCR-ABL1 细胞系具有选择性活性 (IC50 值为 1-20 nM), 无论是否存在 p210 或 p190 BCR-ABL1 亚型。

体内研究:

Asciminib 正在 CML 和费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者中进行临床开发测试。对带有 KCL-22 异种移植物的鼠施用 7.5、15 和 30 mg/kg 的单剂量 ABL001 会抑制 pSTAT5 (Tyr694), pSTAT5 (Tyr694) 分别在给药后 10、12 和 16-20 小时恢复到基线。在植入 KCL-22 肿瘤的小鼠中, 完全消退所需的 asciminib 最低剂量为 7.5 mg/kg, 每天两次 (BID) 或 30 mg/kg, 每天一次 (QD), 并且耐受剂量高达 250 mg/kg。类似地, 在源自患者的异种移植植物中, 7.5 和 30 mg/kg asciminib 处理会导致在给药期间持续的消退。

使用方法 (供参考):

一: 体外实验

DMSO: 100 mg/mL (222.30 mM; 超声助溶)

浓度 \ 质量 溶液体积	1mg	5mg	10mg
1 mM	2.2230 mL	11.1151 mL	22.2301 mL
5 mM	0.4446 mL	2.2230 mL	4.4460 mL
10 mM	0.2223 mL	1.1115 mL	2.2230 mL

储备液的保存方式: -80° C, 6 months; -20° C, 1 month。

二: 体内实验

1、请依序添加每种溶剂: 10% DMSO→40% PEG300→5% Tween-80→45% Saline

Solubility: ≥ 2.5 mg/mL (5.56 mM); 澄清溶液

此方案可获得 ≥ 2.5 mg/mL (饱和度未知) 的澄清溶液。

以 1 mL 工作液为例, 取 100 μ L 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 400 μ L PEG300 中, 混合均匀; 再向上述体系中加入 50 μ L Tween-80, 混合均匀; 然后再继续加入 450 μ L 生理盐水 定容至 1 mL。



2、请依序添加每种溶剂： 10% DMSO→90% (20% SBE-β-CD in Saline)

Solubility: ≥ 2.5 mg/mL (5.56 mM); 澄清溶液

此方案可获得 ≥ 2.5 mg/mL (饱和度未知) 的澄清溶液。

以 1 mL 工作液为例，取 100 μ L 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μ L 20% 的 SBE-β-CD 生理盐水水溶液 中，混合均匀。

2 g SBE-β-CD (磺丁基醚 β-环糊精) 粉末定容于 10 mL 的生理盐水中，完全溶解至澄清透明。

3、请依序添加每种溶剂： 10% DMSO→90% Corn Oil

Solubility: ≥ 2.5 mg/mL (5.56 mM); 澄清溶液

此方案可获得 ≥ 2.5 mg/mL (饱和度未知) 的澄清溶液，此方案实验周期在半个月以上的动物实验酌情使用。

以 1 mL 工作液为例，取 100 μ L 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μ L 玉米油中，混合均匀。

注：工作液建议您现用现配，当天使用。

<1mg/ml 表示微溶或不溶。

普西唐提供的所有化合物浓度为内部测试所得，实际溶液度可能与公布值有所偏差，属于正常的批间细微差异现象。

请根据产品在不同溶剂中的溶解度选择合适的溶剂配制储备液；一旦配成溶液，请分装保存，避免反复冻融造成的产品失效。

三、细胞实验

细胞系：KCL-22 细胞

浓度：0-250 nM

处理时间：1 h

方法：将细胞处理以不同浓度范围的 ABL001，处理 1 小时。收集细胞，获取蛋白溶解产物，进行 WB 分析。

四、动物实验

动物模型：皮下注射 KCL-22 细胞的 CML 移植瘤模型(无胸腺裸鼠，6-8 周龄)

剂量：7.5, 15 和 30 mg/kg

给药处理：p.o 或 i.v

注意事项：

1、为了您的安全和健康，请穿实验服并戴一次性手套操作。

2、以上信息仅做参考交流之用。

储存：-20° C

