

产品说明书

26 版

基本信息

产品编号:	L10056
产品名称:	Lorlatinib

产品简介:

一种口服有效的 ALK/ROS1 双重抑制剂。	
靶点:	IC50: 15-43 nM (ALKL1196), 14-80 nM (ALKG1269A), 38-50 nM (ALK1151Tins), 77-113 nM (ALKG1202R) Ki: <0.07 nM (ALKWT), 0.6 nM (ALKL1996M), 0.9 nM (ALKG1269A), 0.1 nM (ALK1151Tins), <0.1 nM (ALKL1152R), 0.2 nM (ALKS1206Y), <0.1 nM (ALKC1156Y), <0.1nM (ALKF1174L)
体外研究:	
Lorlatinib 对 ALK 和大量 ALK 临床突变具有显著的细胞活性, IC50 范围为 0.2 nM-77 nM。在携带 SLC34A2-ROS1 融合基因的 HCC78 人 NSCLC 细胞和表达人 CD74-ROS1 的 BaF3-CD74-ROS1 细胞中, Lorlatinib 显著抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡。Lorlatinib 还显示出强大的生长抑制活性, 并在携带非突变 ALK 或突变 ALK 融合的 NSCLC 细胞中诱导细胞凋亡。	
体内研究:	
在大鼠中, Lorlatinib 表现出低血浆清除率、中等分布容积、合理的半衰期、低 p-糖蛋白 1 介导的外排倾向和 100% 的生物利用度。在体内, Lorlatinib 通过抑制 ROS1 磷酸化和下游信号分子, 以及抑制肿瘤中的细胞周期蛋白 Cyclin D1, 在表达人 CD74-ROS1 和 Fig-ROS1 的 NIH3T3 异种移植模型中显示细胞减灭性抗肿瘤功效。Lorlatinib 还在携带表达 EML4-ALK、EML4-ALK-L1196M、EML4-ALK-G1269A、EML4-ALK-G1202R 或 NPM-ALK 的肿瘤异种移植物的老鼠中表现出显著的抗肿瘤活性。	

使用方法 (供参考):

一: 体外实验			
DMSO: 溶于 DMSO (2mg/mL)			
浓度 \ 质量 溶液体积	1mg	5mg	10mg
1 mM	2.4606 mL	12.3028 mL	24.6057 mL
5 mM	0.4921 mL	2.4606 mL	4.9211 mL
10 mM	0.2461 mL	1.2303 mL	2.4606 mL
储备液的保存方式: -80° C, 2 years; -20° C, 1 year.			
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 (6.15 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 μL 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 400 μL PEG300 中, 混合均匀; 再向上述体系中加入 50 μL Tween-80, 混合均匀; 然后再继续加入 450 μL 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 (6.15 mM); 悬浊液; 超声助溶

此方案可获得 2.5 mg/mL 的均匀悬浊液, 悬浊液可用于口服和腹腔注射。

以 1 mL 工作液为例, 取 100 μL 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μL 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 (6.15 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 μL 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μL 玉米油中, 混合均匀。

4、请依序添加每种溶剂： 5% DMSO→40% PEG300→5% Tween-80→50% Saline

Solubility: ≥ 2.5 mg/mL (6.15 mM); 澄清溶液

5、请依序添加每种溶剂： 50% PEG300→50% Saline

Solubility: 5 mg/mL (12.30 mM); 澄清溶液; 超声助溶

6、请依序添加每种溶剂： 0.5% CMC/saline water

Solubility: 1 mg/mL (2.46 mM); 悬浊液; 超声助溶

注: 工作液建议您现用现配, 在短期内尽快用完。

<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、激酶实验

生化激酶试验:

重组人野生型和突变型 ALK 激酶域蛋白(氨基酸 1093 - 1411)在内部使用杆状病毒表达产生, 通过与 MgATP 自身磷酸化预活化, 并使用微流体迁移率改变法测定激酶活性。反应包含 1.3 nM 野生型 ALK 或 0.5 nM 突变型 ALK(反应 1 小时后, 产生 15 - 20% 多肽底物磷酸化), 3 μM 5-FAM-KKSRGDYMTMQIG-CONH₂, 5 mM MgCl₂, 和 25 mM Km 水平的 ATP Hepes 溶液, pH 7.1。动力学和晶体学研究表明, 抑制剂是 ATP 竞争性的。K_i 值通过将转化(%)拟合为竞争性抑制方程计算。ROS1 酶的测定同上所述的 ALK, 除了使用 0.25 nM 重组人 ROS1 催化域(氨基酸 1883 - 2347)。激酶抑制选择性使用 206 个激酶评估。

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℃

