



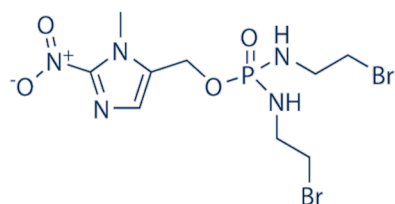
## TH-302 (other)

产品编号	产品名称	包装
SF1186-10mM	TH-302 (other)	10mM×0.2ml
SF1186-5mg	TH-302 (other)	5mg
SF1186-25mg	TH-302 (other)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	2-bromo-N-[(2-bromoethylamino)-[(3-methyl-2-nitroimidazol-4-yl)methoxy]phosphoryl]ethanamine
简称	TH-302
别名	TH 302, TH302 cpd, Evofosfamide
中文名	N/A
化学式	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> P
分子量	449.04
CAS号	918633-87-1
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water 10mg/ml warming; DMSO 90mg/ml; Ethanol 90mg/ml
溶液配制	5mg加入1.11ml DMSO, 或每4.49mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF1186-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	TH-302是一种选择性低氧激活的前体药物, 靶向作用于实体瘤的hypoxic区域, IC50为19nM, 在缺氧条件下比在有氧条件下细胞毒性增强270倍, 细胞色素P450代谢稳定。				
信号通路	Others				
靶点	—	—	—	—	—
IC50	—	—	—	—	—
体外研究	TH-302是低氧激活的前体药物, 目前处于临床评测阶段。在含氧情况下, TH-302作用于椭圆形细胞比作用于单分子层细胞效果强很多。在有氧情况下, TH-302是非常有效的, 且在肝脏微粒体中很稳定。在N2环境下, TH-302作用于人类肺癌H460细胞和人类结肠癌HT29细胞, 具有高毒性。TH-302抑制H460细胞和HT29细胞, IC90分别为0.1和0.2μM。TH-302作用于多发性骨髓瘤具有低氧选择性和剂量依赖性。在低氧条件下, TH-302诱导细胞周期停在G0/G1期。通过下调cyclin D1/2/3、CDK4/6、p21cip-1、p27kip-1和pRb表达来调节TH-302作用于细胞周期的影响, 而CDK2表达对此没有作用效果。在低氧条件下, TH-302作用于人类和鼠多发性骨髓瘤细胞, 诱导细胞凋亡, 这种作用存在剂量依赖性。通过下调抗凋亡蛋白BCL-2和BCL-xL, 还有上调裂开的凋亡前体蛋白caspase-3、-8和-9, 及PARP的表达来调节TH-302激活的凋亡。与低氧环境下特殊的毒性相比, 在含氧正常的环境下或者高氧环境下, TH-302显示低毒性。				
体内研究	实验移植第25天, TH302抑制肿瘤生长, 抑制率达41%, 但是TH302和gemcitabine联用抑制肿瘤生长, 抑制率达96%。TH-302按6.25、12.5、25或50mg/kg剂量腹腔注射到H460 NSCLC移植模型, 每天处理一次, 每周处理5次, 持续2周, 在第22天, 肿瘤生长抑制率分别为43%、51%、75%和89%。TH-302按100mg/kg剂量作用于血细胞, 处理后3天, 血细胞下降, 但是在处理后7天完全恢复。TH-302诱导细胞死亡, 依赖于氧浓度, 当作用于携带肿瘤的鼠在低氧浓度环境下, 则毒性最高。TH-302作用于呼吸氧需10% O <sub>2</sub> 的动物, 抑制肿瘤生长明显低于呼吸需95% O <sub>2</sub> 的动物。TH-302处理后48小时, pimonidazole阳性区明显降低(对照组为6.3±1.2%, TH-302实验组为1.8±1.1%)。				
临床实验	N/A				
特征	N/A				

#### ➤ 相关实验数据(此数据来自于公开文献, 碧云天并不保证其有效性):

酶活性检测实验

方法	N/A
----	-----

细胞实验	
细胞系	人类H460或HT29细胞
浓度	0.01-1 $\mu$ M
处理时间	2小时
方法	指数生长的人类H460或HT29细胞按每孔 $3 \times 10^5$ 个细胞接种在60mM有缺口的玻璃板上，在含10% FBS的RPMI培养基上生长2天。实验开始第一天,已知浓度TH-302溶液准备在完全培养基中，玻璃板上每孔加入2ml溶液。玻璃板置于厌氧培养室或标准组织培养孵育器。在厌氧培养室中充满厌氧气体混合物(90% N <sub>2</sub> /5% CO <sub>2</sub> /5% H <sub>2</sub> )，形成低氧环境。细胞和TH-302在37°C下温育2小时。处理到最后，移除板，用PBS冲洗，然后用胰蛋白酶-EDTA使胰蛋白酶化，在37°C下进行5分钟。分离的细胞用培养基和血清中和，然后在100g转速下旋转5分钟。细胞按 $1 \times 10^6$ 个细胞/ml再悬浮，然后稀释10倍。测定每组溶液的确切浓度。已知数目的细胞在第9天和第13天接种和置于孵育器中。菌落混合，用95%乙醇和0.25%结晶紫染色。计数超过50个细胞的菌落，测定存活率。

动物实验	
动物模型	雌性NCI SCID鼠
配制	溶于盐溶液
剂量	50mg/kg
给药方式	腹腔注射

➤ 参考文献:

- 1.Duan JX, et al. J Med Chem, 2008, 51(8), 2412-2420.
- 2.Meng F, et al. Mol Cancer Ther, 2012, 11(3), 740-751.
- 3.Hu J, et al. Blood, 2010, 116(9), 1524-1527.
- 4.Sun JD, et al. Clin Cancer Res, 2012, 18(3), 758-770.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF1186-10mM	TH-302 (other)	10mM $\times$ 0.2ml
SF1186-5mg	TH-302 (other)	5mg
SF1186-25mg	TH-302 (other)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20°C保存，至少一年有效。5mg和25mg包装也可以室温保存，至少6个月有效。如果溶于非DMSO溶剂，建议分装后-80°C保存，预计6个月有效。

注意事项:

- 本产品对人体有毒，操作时请特别小心，并注意有效防护以避免直接接触人体或吸入体内。
- 本产品仅限于专业人员的科学研究用，不得用于临床诊断或治疗，不得用于食品或药品，不得存放于普通住宅内。
- 为了您的安全和健康，请穿实验服并戴一次性手套操作。

使用说明:

1. 收到产品后请立即按照说明书推荐的条件保存。使用前可以在2,000-10,000g离心数秒，以使液体或粉末充分沉淀至管底后再开盖使用。
2. 对于10mM溶液，可直接稀释使用。对于固体，请根据本产品的溶解性及实验目的选择相应溶剂配制成高浓度的储备液(母液)后使用。
3. 具体的最佳工作浓度请参考本说明书中的体外、体内研究结果或其他相关文献，或者根据实验目的，以及所培养的特定细胞和组织，通过实验进行摸索和优化。
4. 不同实验动物依据体表面积等效剂量转换表请参考如下网页：  
<http://www.beyotime.com/support/animal-dose.htm>

Version 2017.11.01