

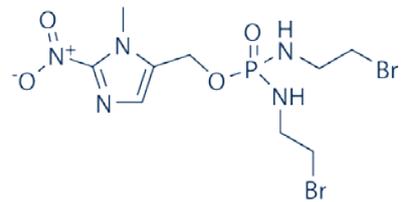
TH-302 (低氧激活前药)

产品编号	产品名称	包装
SF1186-10mM	TH-302 (低氧激活前药)	10mM×0.2ml
SF1186-5mg	TH-302 (低氧激活前药)	5mg
SF1186-25mg	TH-302 (低氧激活前药)	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 ₉ H ₁₆ Br ₂ N ₅ O ₄ 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作用于呼吸氧气需10% O ₂ 的动物, 抑制肿瘤生长明显低于呼吸需95% O ₂ 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 μ 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 3×10^5 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 ₂ /5% CO ₂ /5% H ₂)，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 1×10^6 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 (低氧激活前药)	10mM \times 0.2ml
SF1186-5mg	TH-302 (低氧激活前药)	5mg
SF1186-25mg	TH-302 (低氧激活前药)	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
3. 及实验目的选择相应溶剂配制高浓度的储备液(母液)后使用。
4. 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。
5. 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>