

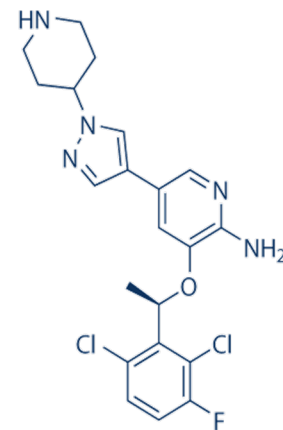
## Crizotinib (c-Met抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC0146-10mM	Crizotinib (c-Met抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0146-5mg	Crizotinib (c-Met抑制剂)	5mg
SC0146-25mg	Crizotinib (c-Met抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	3-[(1R)-1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-(1-piperidin-4-ylpyrazol-4-yl)pyridin-2-amine
简称	Crizotinib
别名	PF-02341066, PF 02341066, PF02341066, Xalkori, PF-2341066, PF 2341066, PF2341066, NSC-749005, NSC 749005, NSC749005, 克里唑替尼, 克唑替尼
中文名	克唑替尼
化学式	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>5</sub> O
分子量	450.34
CAS号	877399-52-5
纯度	99.5%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 9mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.11ml DMSO, 或每4.5mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC0146-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	Crizotinib(PF-02341066)是一种有效的c-Met抑制剂, 作用于人的c-Met激酶时, Ki为4nM。Crizotinib(PF-02341066)是一种有效的c-Met和ALK抑制剂, 在细胞试验中IC50分别为11nM和24nM。				
信号通路	Protein Tyrosine Kinase				
靶点	c-Met	ALK	—	—	—
IC50	11nM	24nM	—	—	—
体外研究	PF-2341066作用于mIMCD3小鼠和MDCK犬上皮细胞, 作用于c-Met磷酸化作用时具有相似效果, IC50分别为5nM和20nM。PF-2341066作用于表达c-Met ATP-结合位点突变型V1092I或H1094R或P-环突变M1250T的NIH3T3细胞, 具有相似的活性, 且活力增高, IC50分别为19nM、2nM和15nM, 而作用于表达野生型受体的NIH3T3细胞时, IC50为13nM。相反, 观察到PF-2341066作用于表达c-Met活化环突变型Y1230C和Y1235D的细胞时, 与作用于野生型受体相比, 效果发生显著改变, IC50分别为127nM和92nM。PF-2341066作用于分别表达内源性c-Met突变体R988C和T1010I的NCI-H69和HOP92细胞, 也有效抑制c-Met磷酸化, IC50分别为13nM和16nM。与作用于c-Met相比, PF-2341066作用于VEGFR2和PDGFRβ RTKs, 选择性高1000多倍, 作用于IRK和Lck选择性高250多倍, 作用于Tie2、TrkA和TrkB选择性高40到60倍。PF-2341066作用于RON和Axl RTKs时选择性为20到30倍。相反, PF-2341066作用于表达ALK RTK的核磷蛋白(NPM)-间变性淋巴瘤激酶(ALK)致癌融合突变体和KARPAS299人间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)细胞系时具有相近的IC50值, 为24nM。PF-2341066抑制c-Met依赖的癌细胞的肿瘤表现型和内皮细胞的血管生成表现型。PF-2341066抑制人GTL-16胃癌细胞生长, IC50为9.7nM。PF-2341066诱导GTL-16细胞凋亡, IC50为8.4nM。PF-2341066抑制HGF刺激的人NCI-H441肺癌细胞迁移和入侵, IC50分别为11nM和6.1nM。PF-2341066抑制MDCK细胞散射, IC50为16nM。PF-2341066抑制HGF-刺激的c-Met磷酸化, 细胞存活和Matrigel入侵, IC50分别为11nM、14nM和35nM。此外, PF-2341066抑制纤维蛋白胶中的血清刺激的HMVEC分支小管形成(形成血管)。PF-2341066作用于Karpas299或SU-DHL-1 ALCL细胞, 也有效抑制NPM-ALK磷酸化, IC50为24nM。PF-2341066有效抑制细胞增殖, 伴随着使细胞周期停在G(1)-S期, 且诱导ALK阳性的ALCL细胞凋亡, IC50为30nM, 但是作用于ALK阴性的淋巴瘤细胞则无效果。此外, PF-2341066抑制骨肉瘤的一些活动行为, 及其肿瘤生长(例如: 增殖和存活)和转移(例如: 入侵和形成克隆)。				
体内研究	PF-2341066每天按50mg/kg和75mg/kg剂量处理GTL-16模型, 引起大肿瘤(体积大于600mm <sup>3</sup> )明显衰退, 且				

	按43天处理日程处理后, 平均肿瘤体积降低60%。在另一项研究中, PF-2341066处理3个月以上, 完全抑制GTL-16肿瘤生长, PF-2341066每天按50mg/kg剂量处理小鼠, 3个月后, 只有1/12小鼠的肿瘤生长得到提高。PF-2341066每天按50mg/kg剂量处理NCI-H441 NSCLC模型处理周期为38天, 观察到平均肿瘤体积降低43%。PF-2341066每天按50mg/kg剂量作用于Caki-1 RCC模型, 处理周期为33天, 观察到平均肿瘤体积降低53%, 且每种肿瘤体积降低至少30%。PF-2341066每天按50mg/kg剂量作用于U87MG恶性胶质瘤或PC-3前列腺癌移植瘤模型, 几乎完全抑制肿瘤生长, 在实验最后一天, 抑制分别达97%或84%。相反, PF-2341066每天按50mg/kg剂量口服给药处理MDA-MB-231乳腺癌模型或DLD-1结肠癌模型, 不会显著抑制肿瘤生长。PF-2341066每天按12.5mg/kg、25mg/kg和50mg/kg剂量作用于GTL-16肿瘤, 观察到CD31阳性内皮细胞显著降低, 这种作用存在剂量依赖性, 说明MVD受抑制, 且具有相关的抗癌高效性, 这种作用也存在剂量依赖性。PF-2341066作用于GTL-16和U87MG模型, 显著降低人VEGFA和IL-8血浆水平, 这种作用存在剂量依赖性。PF-2341066口服处理GTL-16肿瘤, 观察到磷酸化的c-Met、Akt、Erk、PLC $\lambda$ 1和STAT5水平显著受抑制。PF-2341066每天按100mg/kg剂量口服处理携带Karpas299 ALCL移植瘤的SCID Beige小鼠, 具有抗癌高效性, 这种作用存在剂量依赖性, 处理15天, 所有肿瘤完全消退。此外, PF-2341066抑制关键NPM-ALK信号调节器, 包括磷脂酶C- $\gamma$ 、信号转导器及转录因子3、细胞外信号调节激酶和Akt的激活剂, 这些与NPM-ALK磷酸化和功能受抑制相关。PF-2341066抑制骨肉瘤的一些活动行为及其肿瘤生长(例如: 增殖和存活)和转移(例如: 入侵和形成克隆)。PF-2341066口服饲喂裸鼠, 抑制生长和相关的骨肉瘤裸鼠移植瘤的骨基质的形成。PF-2341066按50mg/kg剂量处理c-MET-扩增的GTL-16移植瘤, 引起肿瘤消退, 这与18F-FDG摄取的缓慢降低相关, 且降低葡糖糖转运蛋白1、GLUT-1的表达。
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	使用连续耦合的分光光度测定c-Met催化活性, 通过分析NADH消耗率而测定c-Met诱导的ADP产量, 这种作用具有时间依赖性。在340nm处使用分光光度法在指定时间点测定吸光值的降低而计算NADH的消耗量。为了测定Ki值, 在含实验试剂的实验孔中加入不同浓度PF-2341066, 然后在37°C下温育10分钟。加入c-Met酶开始进行实验反应。

细胞实验	
细胞系	GTL-16胃癌细胞和T47D乳腺癌细胞
浓度	0nM-256nM
处理时间	1小时
方法	GTL-16胃癌细胞和T47D乳腺癌细胞接种在96孔板上, 孔中含培养基, 培养基中含10%胎牛血清(FBS), 然后转移到无血清培养基中[含0.04%牛血清蛋白(BSA)], 处理24小时。在调查配体依赖的RTK磷酸化实验中, 加入相应的生长因子, 处理20分钟。细胞和PF-2341066或适当配体在指定时间温育1小时, 然后使用含1mmol/l Na <sub>3</sub> VO <sub>4</sub> 的HBSS冲洗细胞一次, 然后从细胞中获得蛋白裂解物。随后, 通过夹心酶联免疫吸附试验法使用特定的捕获抗体在96孔板上测定选定蛋白激酶的磷酸化, 使用特点检测抗体测定磷酸化的酪氨酸残基。抗体包被的实验板(a)在蛋白裂解物存在时, 在4°C下过夜; (b)在溶于PBS的1% Tween 20中冲洗7次; (c)在辣根过氧化物酶标记的抗总磷酸(PY-20)抗体(1:500)中温育20分钟; (d)再次冲洗7次; (e)在3,3',5,5'-四甲基联苯胺过氧化物酶底物中温育, 开始显示反应, 加入0.09N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 终止反应; (f)在450nm处使用分光光度计测定吸光度。

动物实验	
动物模型	携带NCI-H441、DLD-1或MDA-MB-231的雌性和雄性nu/nu小鼠
配制	N/A
剂量	12.5mg/kg/day、25mg/kg/day和50mg/kg/day
给药方式	口服处理

➤ 参考文献:

- 1.Zou HY, et al. Cancer Res. 2007; 67(9):4408-4417.
- 2.Christensen JG, et al. Mol Cancer Ther. 2007 Dec; 6(12 Pt 1):3314-22.
- 3.Sampson ER, et al. J Bone Miner Res. 2011; 26(6):1283-94.
- 4.Cullinane C, et al. J Nucl Med. 2011; 52(8):1261-7.
- 5.Gong HC, et al. Int J Proteomics. 2011; 2011:215496.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC0146-10mM	Crizotinib (c-Met抑制剂)	10mM×0.2ml

SC0146-5mg	Crizotinib (c-Met抑制剂)	5mg
SC0146-25mg	Crizotinib (c-Met抑制剂)	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降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、体内研究结果或其它相关文献，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 2017.02.09