

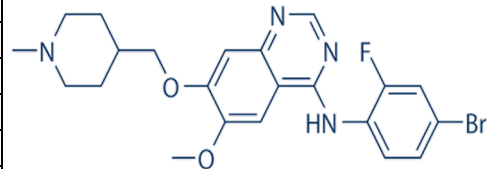
## Vandetanib (VEGFR抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC0249-10mM	Vandetanib (VEGFR抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0249-5mg	Vandetanib (VEGFR抑制剂)	5mg
SC0249-25mg	Vandetanib (VEGFR抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine
简称	Vandetanib
别名	Caprelsa, Zactima, ZD6474, ZD-6474, ZD 6474, 凡他尼布
中文名	凡德他尼
化学式	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
分子量	475.35
CAS号	443913-73-3
纯度	99.0%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 30mg/ml; Ethanol 10mg/ml
溶液配制	5mg加入1.05ml DMSO, 或每4.75mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC0249-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	Vandetanib(ZD6474)是一种有效的VEGFR2抑制剂, 在无细胞试验中IC50为40nM。				
信号通路	Protein Tyrosine Kinase; Angiogenesis				
靶点	VEGFR2	—	—	—	—
IC50	40nM	—	—	—	—
体外研究	Vandetanib也抑制VEGFR3和EGFR, IC50分别为110nM和500nM。Vandetanib对PDGFRβ、Flt-1、Tie-2和FGFR1作用效果不大, IC50为1.1-3.6μM, 而对MEK、CDK2、c-Kit、erbB2、FAK、PDK1、Akt和IGF-1R几乎没有作用效果, IC50>10μM。Vandetanib抑制VEGF-、EGF-和bFGF-刺激的HUVEC增殖, IC50分别为60nM、170nM和800nM, 而对基底内皮细胞生长几乎没有作用效果。Vandetanib抑制肿瘤细胞生长, IC50为2.7μM(A549)到13.5μM(Calu-6)。Vandetanib抑制basal ABCG2-ATP酶。亲本和表达ABCG2的A431细胞对Vandetanib具有相似的敏感性。EGFR抑制剂处理A431细胞, 降低pEGFR水平, 而Vandetanib处理时, 抑制效果温和。Gefitinib、Pelitinib和Neratinib完全抑制ABCG2调节的Mitoxantrone从A431/ABCG2细胞中外排, 而Vandetanib只具有微弱且不可测量的抑制效果, 与特点ABCG2抑制剂Ko143类似。Vandetanib抑制PC3wt和PC3R细胞系, IC50分别为13.3μM和11.5μM。Vandetanib作用于HUVEC, 抑制VEGFR-2磷酸化, 作用于肝癌细胞, 抑制EGFR磷酸化, 且抑制细胞增殖。Vandetanib作用于GEO和OVCAR-3细胞, 使细胞在G0-G1期累积; 作用于OVCAR-3、ZR-75-1、MCF-10A ras和GEO细胞, 促进凋亡。Vandetanib作用于小鼠NIH-EGFR成纤维细胞和人类MCF-10A ras乳腺癌细胞(这两种细胞都过量表达人类EGFR), 抑制EGFR磷酸化, 这种作用存在剂量依赖性。Vandetanib作用于有功能性EGFR但是缺失VEGFR-2的人类细胞系(乳腺、结肠、胃和卵巢), 抑制软琼脂生长, 这种作用具有剂量依赖性。				
体内研究	Vandetanib(2.5mg/kg, 静脉注射)逆转63%VEGF诱导的低血压, 但是不会显著影响bFGF诱导的低血压。Vandetanib(100mg/kg)抑制79%肿瘤诱导的血管形成。Vandetanib(12.5-100mg/kg, 口服处理)作用于人类移植瘤, 包括Calu-6、PC-3、MDA-MA-231、SKOV-3、SW620、A549、A431、B16-F10(AP3)和Lewis肺癌, 显著抑制肿瘤生长, 而对体重几乎没有影响。Vandetanib单独作用于PC3wt移植瘤, 施加似是而非的肿瘤生长刺激作用。Vandetanib按25mg/kg低剂量处理PC3R移植瘤, 与对照组相比, 明显显著效果, 而按50mg/kg高剂量处理, 与对照组相比, 则显著抑制肿瘤生长。相反, Vandetanib 50mg/kg和Docetaxel 30mg/kg按高剂量联用作用于PC3R细胞, 却具有显著的负相互作用。Vandetanib作用于携带肿瘤的小鼠, 抑制肿瘤组织中的VEGFR-2和EGFR磷酸化, 显著降低肿瘤血管密度, 增强肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤生长, 促进生存, 降低肝内转移数量, 且上调肿瘤组织中的VEGF、TGF-alpha和EGF。				

	Vandetanib处理与严重不良事件, 包括ALT异常, 骨髓抑制或体重减轻无关。Vandetanib作用于携带GEO结肠癌移植瘤(对EGFR信号受抑制敏感)的裸鼠, 抑制肿瘤生长, 这种作用存在剂量依赖性。
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	Vandetanib与酶、10mM MnCl <sub>2</sub> 和2μM ATP在聚(Glu,Ala,Tyr)6:3:1随机共聚物底物包被的96孔板上温育。通过与小鼠IgG抗-磷酸酪氨酸4G10抗体, 一种辣根过氧化物酶连接的羊抗鼠免疫球蛋白抗体和2,2'-连氮-双(3-乙基-6-磺酸)连续温育, 而检测磷酸化的酪氨酸。这种方法可用于检查与EGFR、PDGFRβ、Tie-2、FGFR1、c-kit、erbB2、IGF-IR和FAK相关酪氨酸激酶的选择性。所有酶实验(酪氨酸或丝-苏氨酸)使用的合适ATP浓度正好处于或略低于各自Km(0.2-14μM)值。在96孔板上, 使用相应的闪烁接近法(SPA)检测对丝-苏氨酸激酶的选择性。CDK2实验含10mM MnCl <sub>2</sub> 、4.5μM ATP、0.15μCi [γ-33P]ATP/每组反应, 50mM HEPES(pH7.5)、1mM DTT、0.1mM原钒酸钠、0.1mM NaF、10mM甘油磷酸钠、1mg/ml BSA片段V和成视网膜细胞瘤底物(成视网膜细胞瘤部分基因792-928, 在谷胱甘肽S-转移酶系统中表达, 终浓度为0.22μM)。反应在室温下进行60分钟, 使用150μl含EDTA(终浓度为62mM)、3μg兔免疫球蛋白抗-谷胱甘肽S-转移酶抗体和蛋白A SPA-聚甲基苯乙烯磁珠(每组反应0.8mg)的溶液进行淬灭2小时。密封实验板, 离心(1200g转速下离心5分钟), 然后在Microplate闪烁计数器上计数30秒。

细胞实验	
细胞系	Calu-6、PC-3、MDA-MA-231、SKOV-3、SW620、A549、A431、B16-F10(AP3)和Lewis肺癌细胞
浓度	0.1-100μM
处理时间	72小时
方法	肿瘤细胞按预先制定密度接种在各自培养基中, 确保在实验期间处于对数生长期(PC-3细胞每孔500个, 其他细胞每孔1000个)。实验板在37°C下含CO <sub>2</sub> 环境下温育24小时, 然后加入Vandetanib(0.1-100μM)或空白对照(0.1% DMSO, 在培养基中)。实验板再预温育72小时, 然后使用beta计数器通过测定[3H]胸苷渗透率而测评价细胞增殖。

动物实验	
动物模型	携带PC-3、Calu-6、SKOV-3和MDA-MB-231肿瘤的雌性无胸腺(nu/nu基因型)Swiss小鼠
配制	1%(v/v)聚乙二醇溶液
剂量	12.5mg/kg/day、25mg/kg/day、50mg/kg/day或100mg/kg/day
给药方式	口服处理

➤ 参考文献:

1. Wedge SR, et al. Cancer Res. 2002; 62(16):4645-4655.
2. Ciardiello F, et al. Clin Cancer Res. 2003; 9(4):1546-1556.
3. Hegedüs, et al. Biochem Pharmacol. 2012 Aug 1; 84(3):260-7.
4. Inoue K, et al. Clin Cancer Res. 2012 Jul 15; 18(14):3924-33.
5. Guérin O, et al. Urol Oncol. 2013 Nov; 31(8):1567-75.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC0249-10mM	Vandetanib (VEGFR抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0249-5mg	Vandetanib (VEGFR抑制剂)	5mg
SC0249-25mg	Vandetanib (VEGFR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于管底后

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