

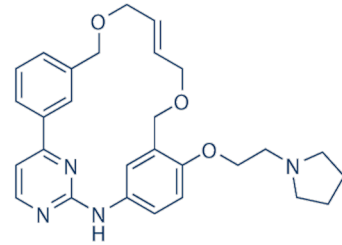
Pacritinib (JAK抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SD4762-10mM	Pacritinib (JAK抑制剂)	10mM×0.2ml
SD4762-5mg	Pacritinib (JAK抑制剂)	5mg
SD4762-25mg	Pacritinib (JAK抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	14,19-Dioxa-5,7,27-triazatetracyclo[19.3.1.12,6.18,12]heptacos-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),16,21,23-decaene, 11-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-, (16E)-
简称	Pacritinib
别名	SB1518, SB 1518, SB-1518
中文名	N/A
化学式	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₃
分子量	472.58
CAS号	937272-79-2
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 11mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.06ml DMSO, 或每4.73mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SD4762-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	Pacritinib (SB1518)是有效的选择性Janus Kinase 2 (JAK2)和Fms-Like Tyrosine Kinase-3 (FLT3)抑制剂, 无细胞试验中IC50分别为23和22nM。Phase 3。				
信号通路	JAK/STAT; Epigenetics; Angiogenesis; Stem Cells & Wnt				
靶点	FLT3 (D835Y)	JAK2 (V617F)	FLT3	JAK2	TYK2
IC50	6nM	19nM	22nM	23nM	50nM
体外研究	Pacritinib是野生型JAK2和JAK2V617F的抑制剂(IC50是19nM), 它高频率存在于MPD患者中。相对于JAK2, Pacritinib对TYK2(IC50是50nM)的抑制作用低2倍, 对JAK3(IC50是520nM)的抑制作用低23倍, 对JAK1(IC50是50nM)的抑制作用低56倍。Pacritinib有效地渗透细胞调节JAK2的下游信号通路, 无论是受体激动剂激活或突变型激活。在JAK2WT-和JAK2V617F-缺少细胞中, Pacritinib诱导细胞凋亡, 细胞周期阻滞和抗增殖作用。Pacritinib抑制Karpas 1106P和Ba/F3-JAK2V617F细胞增殖, IC50分别是348nM和160nM。Pacritinib从抑制红细胞和髓系祖细胞来源的内源性菌落生长, IC50分别为63nM和53nM。SB1518也抑制FLT3基因及突变FLT3-D835Y(IC50是6nM)。在FLT3基因内部串联重复(ITD), FLT3-野生型细胞和原发性Aml原始细胞中, Pacritinib抑制FLT3磷酸化和下游STAT, MAPK和PI3K信号。在含FLT3-ITD的MV4-11细胞中, Pacritinib剂量依赖性减少pFLT3、pSTAT5、PERK1/2和pAKT, IC50分别为80nM、40nM、33nM和29nM。Pacritinib处理原代Aml细胞3小时剂量依赖性的减少pFLT3、pSTAT3和pSTAT5, IC50低于0.5μM。在FLT3突变和FLT3-wt细胞中, Pacritinib诱导细胞凋亡, 细胞周期停滞和抗增殖作用。Pacritinib抑制含FLT3-ITD的MV4-11细胞和原代AML细胞增殖, IC50分别为47nM和0.19-1.3nM。				
体内研究	Pacritinib(150毫克/千克)口服q.d.到JAK2 V617F相关移植瘤模型中, 可显著改善脾肿大和肝的症状, 使60%脾脏重量和92%肝脏重量的正常化, 无显著体重减轻或任何血液学毒性, 包括血小板减少症和贫血。Pacritinib诱导剂量依赖性的抑制了JAK2V617F依赖性的SET-2异种植物的生长(75毫克/千克时为40%和150毫克/千克时为61%)。Pacritinib对 FLT3-ITD息MV4-11异种植物模型是有效的。Pacritinib治疗, 每日一次, 连续21天, 诱导了剂量依赖性的肿瘤生长抑制(25毫克/千克时为38%, 50毫克/千克时为92%, 100毫克/千克时为121%)。在50和100毫克/公斤/天组分别观察到3/10和8/8只小鼠肿瘤完全消退。				
临床实验	N/A				
特征	双重JAK2/FLT3抑制剂, 治疗骨髓纤维化正处于3期临床阶段。				

➤ 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	所有测定均在384孔白色微量滴定板中进行。化合物4-倍系列稀释8级, 从10 μ M开始。反应混合物由25 μ l的测定缓冲液(50mM HEPES pH值为7.5, 10mM氯化镁, 5mM氯化锰, 1mM DTT, 0.1mM的钒酸钠, 5mM的 β -甘油磷酸)。对FLT3的测定中, 反应含有2.0微克/毫升的FLT3酶, 5 μ M聚(谷氨酸, 酪氨酸)底物和4 μ M ATP。对于JAK1测定中, 反应含有2.5微克/毫升JAK1酶, 10 μ M聚(谷氨酸, 丙氨酸, 酪氨酸)底物和1.0 μ M ATP。对于JAK2测定中, 反应物含有0.35微克/毫升的JAK2酶, 10 μ M聚(谷氨酸, 丙氨酸, 酪氨酸), 衬底和0.15 μ M ATP。对于JAK3测定中, 反应物含有3.5微克/毫升的JAK3酶, 10 μ M聚(谷氨酸, 丙氨酸, 酪氨酸)底物和6.0 μ M的ATP。对TYK2测定中, 反应物含有2.5微克/毫升的TYK2酶, 10 μ M聚(谷氨酸, 丙氨酸, 酪氨酸)底物和0.15 μ M ATP。反应在加入13 μ l PKLight®检测试剂之前在室温温育2小时。温育10分钟之后读取在多标记平板读数器读取发光信号。

细胞实验	
细胞系	Karpas 1106P细胞
浓度	~10 μ M
处理时间	2天
方法	细胞按30~50%密度接种在96孔板中, 并用不同浓度的化合物(一式三份)处理48小时。细胞活力使用CellTiter-格洛测定检测。

动物实验	
动物模型	人巨核细胞白血病移植SET-2
配制	0.5%甲基纤维素(W/V)和0.1%吐温80水溶液
剂量	150mg/kg
给药方式	口服灌胃

➤ 参考文献:

- 1.Hart S, et al. Leukemia, 2011, 25(11), 1751-1759.
- 2.Hart S, et al. Blood Cancer J, 2011, 1(11), e44.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SD4762-10mM	Pacritinib (JAK抑制剂)	10mM \times 0.2ml
SD4762-5mg	Pacritinib (JAK抑制剂)	5mg
SD4762-25mg	Pacritinib (JAK抑制剂)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ C保存, 预计6个月有效。

注意事项:

- 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