

产品名称: **Fostamatinib(R788)**
 产品别名: **Fostamatinib; 福他替尼**

生物活性:

Description	Fostamatinib (R788)是活性代谢产物 R406 的前体药物, 是一种 Syk 抑制剂, IC50 为 41 nM, 强效抑制 Syk 但不抑制 Lyn, 对 Flt3 作用效果低 5 倍。Phase 3。				
IC ₅₀ & Target	Syk [1]	Adenosine A3 receptor [1]	Adenosine transporter [1]	Monoamine transporter[1]	
	41 nM	81 nM	1.84 μM	2.74 μM	
In Vitro	R788 是脾酪氨酸激酶(Syk)抑制剂 R406 的前药。R788 是一种 ATP 结合的竞争性抑制, Ki 为 30 nM。R788 剂量依赖性抑制抗- IgE 介导的 CHMC 脱粒, EC50 为 56 nM。R788 也会抑制抗-IgE 诱导的 LTC4, 细胞因子以及趋化因子, 包括 TNFα, IL-8, 和 GM-CSF 的产生与释放。R788 对 Syk 的抑制导致 Syk 信号下游所有磷酸化作用被抑制。CHMC 中在 FcεRI 信号之后, R788 主要抑制 IL-4 和 IL-2 受体信号。在人肥大细胞, 巨噬细胞, 和中性粒细胞中, R788 特异性抑制 FcγR 信号。R788 能够抑制免疫复合物介导的局部炎症损伤。 [1] R788 诱导大部分受检 DLBCL 细胞系的凋亡。在 R788 敏感性 DLBCL 细胞系, R788 特异性抑制刺激和配体诱导的 BCR 信号(SYK525/526 自身磷酸化和 SYK 依赖性 B 细胞连接蛋白[BLNK]磷酸化)。[2]				
In Vivo	在逆转-被动阿瑟斯反应和双抗体诱导的关节炎模型中, R788 对小鼠口服给药减少免疫复合物介导的炎症。[1] 在另一项研究中, R788 有效抑制体内 BCR 信号, 导致恶性 B 细胞的增殖和存活减少, 并显著延长治疗组动物的存活。[3] 在风湿性关节炎模型中, R788 显著减少主要炎症介质, 比如 TNFα, IL-1, IL-6 和 IL-18, 从而减少炎症和骨退化。[4]				
Solvent&Solubility	In Vitro: DMSO :116 mg/mL (199.84 mM) Water: Insoluble Ethanol: Insoluble				
	Preparing Stock Solutions	Solvent / Mass / Concentration	1 mg	5 mg	10 mg
		1 mM	1.7228 mL	8.6139 mL	17.2277 mL
		5 mM	0.3446 mL	1.7228 mL	3.4455 mL
		10 mM	0.1723 mL	0.8614 mL	1.7228 mL
		50 mM	0.0345 mL	0.1723 mL	0.3446 mL
	<i>*请根据产品在不同溶剂中的溶解度选择合适的溶剂配制储备液; 一旦配成溶液, 请分装保存, 避免反复冻融造成的产品失效。</i> 储备液的保存方式和期限 -80℃, 6 months; -20℃, 1 month。-80℃ 储存时, 请在 6 个月内使用, -20℃ 储存时, 请在 1 个月内使用。 In Vivo: 1.R788 is solved in 0.1% carboxymethylcellulose sodium, 0.1% methylparaben, 0.02% propylparaben. 2.R788 (Fostamatinib) is prepared in vehicle (35% TPGS, 60% PEG 400, 5% propylene glycol) . 3.R788 is prepared in PBS.				
References	[1] Braselmann S, et al. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 319(3), 998-1008. [2] Chen L et al.Blood, 2008, 111(4), 2230-2237. [3] Suljagic M, et al. Blood, 2010, 116(23), 4894-4905. [4] Bajpai M. IDrugs, 2009, 12(3), 174-185.				
实验参考:					

Cell Assay	细胞实验: [1] Cell lines: 培养的人肥大细胞(CHMC) Concentrations: 0 μM -100 μM Incubation Time: 30 分钟 Method: 培养的人肥大细胞(CHMC)衍生自脐带血 CD34⁺祖细胞, 并在增补的培养液中生长, 待发, 并刺激。在刺激前, 细胞用 R788 或 DMSO 培养 30 分钟。然后细胞用 0.25 到 2 mg/mL 抗-IgE 或抗-IgG 或 2 μM 离子霉素刺激。对于类胰蛋白酶测定, 细胞以~1500/孔在改良的 Tyrode 缓冲液中刺激 30 分钟。对于 LTC4 和细胞因子的产生, 以 100,000 细胞/孔分别刺激 1 小时或 7 小时。类胰蛋白酶活性通过多肽底物的荧光读出, LTC4 和细胞因子使用 Luminex 多重技术测量。
Animal Administration	动物实验: [1] Animal Models: 患有关节炎的 Balb/c 小鼠 Formulation: 35% TPGS, 60% PEG 400, 5% 丙二醇 Dosages: 1 mg/kg 或 5 mg/kg Administration: 口服, 每日两次
Kinase Assay	荧光偏振激酶试验和 K_i 测定: [1] 进行荧光偏振反应。对于 K_i 测定, 200-μL 的反应重复两份以 8 个不同 ATP 浓度(从 200 μM 开始, 2 倍连续稀释), 在 DMSO 或 125, 62.5, 31.25, 15.5, 或 7.8 nM 浓度的 R788 存在下建立。在不同时间点, 移除每个反应的 20 μL 反应混合物, 并淬灭停止反应。对于每个浓度的 R788, 测定每个浓度下的 ATP 反应速率, 并对 ATP 浓度作图, 以测定表观 K_m 和 V_{max}(最大速率)。最终, 表观 K_m (或表观 K_i/V_{max})对抑制剂浓度作图, 以测定 K_i。
References	[1] Braselmann S, et al. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 319(3), 998-1008. [2] Chen L et al. Blood, 2008, 111(4), 2230-2237. [3] Suljagic M, et al. Blood, 2010, 116(23), 4894-4905. [4] Bajpai M. IDrugs, 2009, 12(3), 174-185.

源叶生物