上海源叶生物科技有限公司
Shanghai yuanye Bio-Technology Co., Ltd
电话：021-61312973　　传真：021-55068248
网址：www.shyuanye.com
邮箱：shyysw@sina.com

# 产品名称：AMG-510；Sotorasib
# CAS 号：2296729-00-3
# 产品货号：S89986

## 生物活性：

| | |
|---|---|
| **Description** | Sotorasib (AMG-510) is a first-in-class, orally bioavailable, and selective KRAS G12C covalent inhibitor. Sotorasib irreversibly inhibits KRAS G12C by locking it in an inactive GDP-bound state. Sotorasib leads to the regression of KRAS G12C-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)[1][2][3][4][5][6]. |
| **IC50 & Target** | KRAS(G12C) |
| **In Vitro** | 在细胞测定中，Sotorasib (AMG-510) 共价修饰 KRAS G12C 并抑制 KRAS G12C 信号传导，通过所有 KRAS p.G12C 突变细胞系中的 ERK1/2 (p-ERK) 磷酸化来测量[2]。<br>Sotorasib (AMG-510；1-10 μM；72 小时) 也有效损害 NCI-H358 和 MIA PaCa-2 中的细胞活力，IC50 分别为 0.006 μM 和 0.009 μM。非 KRASG12C 细胞系对 Sotorasib (IC50>7.5 μM) 不敏感[3]。<br>Sotorasib (AMG-510) (0-50 μM，72 小时) 可抑制细胞生长，并与 Cisplatin 在 H23 和 H358 细胞中产生协同作用[5]。<br>Sotorasib (AMG-510) (100 nM，4-72 小时) 对活性 KRAS 具有持续抑制作用，但仍能观察到 RAS-MAPK 的自适应反馈再激活[6]。 |
| **In Vivo** | 在临床前肿瘤模型中，Sotorasib (AMG-510) 快速且不可逆地结合 KRAS G12C，持久抑制丝裂原活化 |

Cell Viability Assay[3]

| | |
|---|---|
| Cell Line: | NCI-H358 and MIA PaCa-2 cells |
| Concentration: | 1-10 μM |
| Incubation Time: | 72 hours |
| Result: | Potently impaired cellular viability in both NCI-H358 and MIA PaCa-2 (IC50=~0.006 μM and ~0.009 μM respectively). |

Cell Viability Assay[5]

| | |
|---|---|
| Cell Line: | NCI-H23 (H23) and NCI-H358 (H358) cells (Lung adenocarcinoma cell lines harbor KRAS G12C mutations) |
| Concentration: | 0-50 μM |
| Incubation Time: | 72 h |
| Result: | The IC50 values in H358 and H23 cell lines were 0.0818 μM, 0.6904 μM, respectively.<br>Had a synergistic effect with Cisplatin (HY-17394). |

Western Blot Analysis[6]

| | |
|---|---|
| Cell Line: | H358, MGH1088-1, MGH1062, MIA PaCa-2, B8182, LIM2099, SW837, SW1463 (KRAS-$^{G12C}$ mutant cell lines) |
| Concentration: | 100 nM |
| Incubation Time: | 4, 24, 48, 72 h |
| Result: | Showed effective inhibition of the MAPK pathway at 4 h, comparable rapid and robust reactivation of RAS-MAPK signaling was observed, such that phospho-ERK levels returned to an average of ~75% of baseline levels by just 72 h.<br>Adaptive feedback is likely to be a key driver of resistance. |

上海源叶生物科技有限公司
Shanghai yuanye Bio-Technology Co., Ltd
电话：021-61312973　　传真：021-55068248
网址：www.shyuanye.com
邮箱：shyysw@sina.com

蛋白激酶 (MAPK) 信号通路。Sotorasib (口服；每天一次) 能够在 KRAS G12C 癌症小鼠模型中诱导肿瘤消退[3]。

Sotorasib (AMG-510) (30 mg/kg；口服；每日一次，共持续 28 天) 可减小 NCI-H358 细胞衍生异种移植小鼠模型中的肿瘤大小，并与 Cisplatin 具有协同作用[5]。

| | |
|---|---|
| **Animal Model:** | Balb/C nude mice (injected with H358 cells under the skin)[5] |
| **Dosage:** | 30 mg/kg |
| **Administration:** | Oral gavage (p.o.); daily for 28 days |
| **Result:** | The mean tumor volume were 426.66mm$^3$.<br>Reduced tumor size, and had a synergistic effect with Cisplatin.<br>Had little effects on body weight. |

**Solvent&Solubility**

**细胞实验:**

DMSO 中的溶解度 ：50 mg/mL (89.19 mM; 超声助溶; 吸湿的 DMSO 对产品的溶解度有显著影响，请使用新开封的 DMSO)

H2O 中的溶解度 ：33.33 mg/mL (59.46 mM; ultrasonic and adjust pH to 11 with NaOH)

| Preparing Stock Solutions | Solvent / Mass / Concentration | 1 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| | 1 mM | 1.7838 mL | 8.9192 mL | 17.8383 mL |
| | 5 mM | 0.3568 mL | 1.7838 mL | 3.5677 mL |
| | 10 mM | 0.1784 mL | 0.8919 mL | 1.7838 mL |

* 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。

储备液的保存方式和期限：-80°C, 6 months; -20°C, 1 month (stored under nitrogen)。-80°C 储存时，请在 6 个月内使用，-20°C 储存时，请在 1 个月内使用。

**动物实验：**

请根据您的 实验动物和给药方式 选择适当的溶解方案。

以下溶解方案都请先按照 In Vitro 方式配制澄清的储备液，再依次添加助溶剂：

——为保证实验结果的可靠性，澄清的储备液可以根据储存条件，适当保存；体内实验的工作液，建议您现用现配，当天使用；

以下溶剂前显示的百分比是指该溶剂在您配制终溶液中的体积占比；如在配制过程中出现沉淀、析出现象，可以通过加热和/或超声的方式助溶

方案 一

请依序添加每种溶剂： 10% DMSO → 40% PEG300 → 5% Tween-80 → 45% Saline

Solubility: ≥ 2.08 mg/mL (3.71 mM); 澄清溶液

此方案可获得 ≥ 2.08 mg/mL（饱和度未知）的澄清溶液。

以 1 mL 工作液为例，取 100 μL 20.8 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 400 μL PEG300 中，混合均匀；再向上述体系中加入 50 μL Tween-80，混合均匀；然后再继续加入 450 μL 生理盐水 定容至 1 mL。

生理盐水的配制：将 0.9 g 氯化钠，溶解于 ddH₂ O 并定容至 100 mL，可以得到澄清透明的生理盐水溶液。

方案 二

请依序添加每种溶剂： 10% DMSO → 90% (20% SBE-β-CD in Saline)

Solubility: ≥ 2.08 mg/mL (3.71 mM); 澄清溶液

此方案可获得 ≥ 2.08 mg/mL（饱和度未知）的澄清溶液。

上海源叶生物科技有限公司
Shanghai yuanye Bio-Technology Co., Ltd
电话：021-61312973　　传真：021-55068248
网址：www.shyuanye.com
邮箱：shyysw@sina.com

| | |
|---|---|
| | 以 1 mL 工作液为例，取 100 μL 20.8 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μL 20% 的 SBE-β-CD 生理盐水水溶液 中，混合均匀。<br>2 g SBE-β-CD（磺丁基醚 β-环糊精）粉末定容于 10 mL 的生理盐水中，完全溶解至澄清透明。<br>方案 三<br>请依序添加每种溶剂： 10% DMSO → 90% Corn Oil<br>Solubility: ≥ 2.08 mg/mL (3.71 mM); 澄清溶液<br>此方案可获得 ≥ 2.08 mg/mL（饱和度未知）的澄清溶液，此方案实验周期在半个月以上的动物实验酌情使用。<br>以 1 mL 工作液为例，取 100 μL 20.8 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μL 玉米油中，混合均匀。<br>以下溶解方案，请直接配制工作液。建议现用现配，在短期内尽快用完。 以下溶剂前显示的百分比是指该溶剂在您配制终溶液中的体积占比； 如在配制过程中出现沉淀、析出现象，可以通过加热和/或超声的方式助溶。<br>方案 一<br>请依序添加每种溶剂： 20% HP-β-CD in Saline<br>Solubility: 10 mg/mL (17.84 mM); 悬浊液; 超声助溶 |
| **参考文献** | [1]. Marwan Fakih, et al, Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12Cinhibitor, in advanced solid tumors. Journal of Clinical Oncology.<br>[2]. Karen Rex, et al. Abstract 3090: In vivo characterization of AMG 510 - a potent and selective KRASG12Ccovalent small molecule inhibitor in preclinical KRASG12Ccancer models. Experimental and Molecular Therapeutics.<br>[3]. Canon J, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature. 2019 Nov;575(7781):217-223.<br>[4]. Brian A. Lanman, et al.Abstract 4455: Discovery of AMG 510, a first-in-human covalent inhibitor of KRASG12C for the treatment of solid tumors. Cancer Chemistry.<br>[5]. Wu LL, et al. AMG-510 and cisplatin combination increases antitumor effect in lung adenocarcinoma with mutation of KRAS G12C: a preclinical and translational research. Discov Oncol. 2023 Jun 7;14(1):91.<br>[6]. Ryan MB, et al. KRASG12C-independent feedback activation of wild-type RAS constrains KRASG12C inhibitor efficacy. Cell Rep. 2022 Jun 21;39(12):110993. |

## 完整储备液配制表：

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。

储备液的保存方式和期限：-80°C, 6 months; -20°C, 1 month (stored under nitrogen)。-80°C 储存时，请在 6 个月内使用，-20°C 储存时，请在 1 个月内使用。

| 可选溶剂 | 质量 / 溶剂体积 / 浓度 | 1 mg | 5 mg | 10 mg | 25 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| H2O / DMSO | **1 mM** | 1.7838 mL | 8.9192 mL | 17.8383 mL | 44.5959 mL |
| | **5 mM** | 0.3568 mL | 1.7838 mL | 3.5677 mL | 8.9192 mL |
| | **10 mM** | 0.1784 mL | 0.8919 mL | 1.7838 mL | 4.4596 mL |

上海源叶生物科技有限公司
Shanghai yuanye Bio-Technology Co., Ltd
电话：021-61312973　　传真：021-55068248
网址：www.shyuanye.com
邮箱：shyysw@sina.com

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **15 mM** | 0.1189 mL | 0.5946 mL | 1.1892 mL | 2.9731 mL |
| | **20 mM** | 0.0892 mL | 0.4460 mL | 0.8919 mL | 2.2298 mL |
| | **25 mM** | 0.0714 mL | 0.3568 mL | 0.7135 mL | 1.7838 mL |
| | **30 mM** | 0.0595 mL | 0.2973 mL | 0.5946 mL | 1.4865 mL |
| | **40 mM** | 0.0446 mL | 0.2230 mL | 0.4460 mL | 1.1149 mL |
| | **50 mM** | 0.0357 mL | 0.1784 mL | 0.3568 mL | 0.8919 mL |
| DMSO | **60 mM** | 0.0297 mL | 0.1487 mL | 0.2973 mL | 0.7433 mL |
| | **80 mM** | 0.0223 mL | 0.1115 mL | 0.2230 mL | 0.5574 mL |

备注：如您选择水作为储备液，请稀释至工作液后，再用 0.22 μm 的滤膜过滤除菌后使用。