

compound	route	dose (mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-4</sub> (h·ng/ml)	Cl (ml/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	route	dose (mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-4</sub> (h·ng/ml)	F (%)
26	IV	2	17.8	11,035	1.9	2.7	PO	5	12.0	4.0	1389	20,600	75
27	IV	2	11.5	15,759	1.7	1.5	PO	5	11.2	4.0	980	14,588	37
28 (ARD-2128)	IV	2	27.6	13,299	1.2	2.7	PO	5	18.8	4.7	1304	22,361	67
33	IV	1	21.0	4334	2.2	3.8	PO	3	12.4	6.0	207	3127	24
34	IV	1	25.5	2565	3.2	6.8	PO	3	67.8	4.7	134	2550	33

五种化合物在雄性ICR小鼠中的PK数据汇总[1]

此外,科研人员通过美迪西测试了ARD-2128在小鼠、大鼠、犬、猴和人五种属中的血浆稳定性。数据显示ARD-2128在所有五种属中都具有稳定的血浆稳定性。

species	plasma stability (T <sub>1/2</sub> , min)
mouse	>120
rat	>120
dog	>120
monkey	>120
human	>120

## 美迪西助力靶向蛋白降解剂(TPD)项目举例

### CG001419

2022年8月,睿跃生物(Cullgen)宣布用于治疗晚期实体瘤的TRK降解剂(CG001419)新药临床研究(IND)申请获批。CG001419是全球首创(First in class)的TRK(神经生长因子受体酪氨酸激酶)蛋白降解剂。CG001419作为全球首创的高选择性强效口服靶向蛋白降解剂,其适应症为用于治疗治疗NTRK基因融合、NTRK基因点突变和NTRK基因扩增或过表达晚期或转移性成人实体瘤。作为睿跃生物的合作伙伴,美迪西为CG001419的研发提供了符合中、美GLP规范的(包括药物代谢动力学研究和安全性评价在内的)综合性临床前研究服务,以合规、高效、高质的服务助力其成功获批。

### GT919

2023年5月,标新生物分子降解剂管线1类新药GT919胶囊获得FDA批准进入临床试验,用于恶性血液肿瘤的治疗。该管线此前已于2022年12月20日获得国家药品监督管理局(NMPA)批准开展临床试验,目前正在中国进行I期临床研究。对于GT919的研发,美迪西凭借扎实的研发实力,高效完成了其从药物发现到临床申报,包括药物发现、药学研究、临床前研究等一站式临床前研究服务。

### GT929

2023年10月,标新生物第二个分子降解剂管线1类新药GT929胶囊获得FDA批准进入临床试验,用于治疗恶性血液肿瘤。该管线此前已于2023年7月获得NMPA批准开展临床试验。GT929是一款靶向IKZF1/3靶点的分子胶,在弥漫大b细胞淋巴瘤动物模型中显示了极佳的效果。作为标新生物的战略合作伙伴,美迪西为GT929的研发提供了制剂研究、临床前研究(包括药效、药代、安评)以及撰写中英文申报资料等服务,为GT929快速实现中美双报双批提供了技术保障!

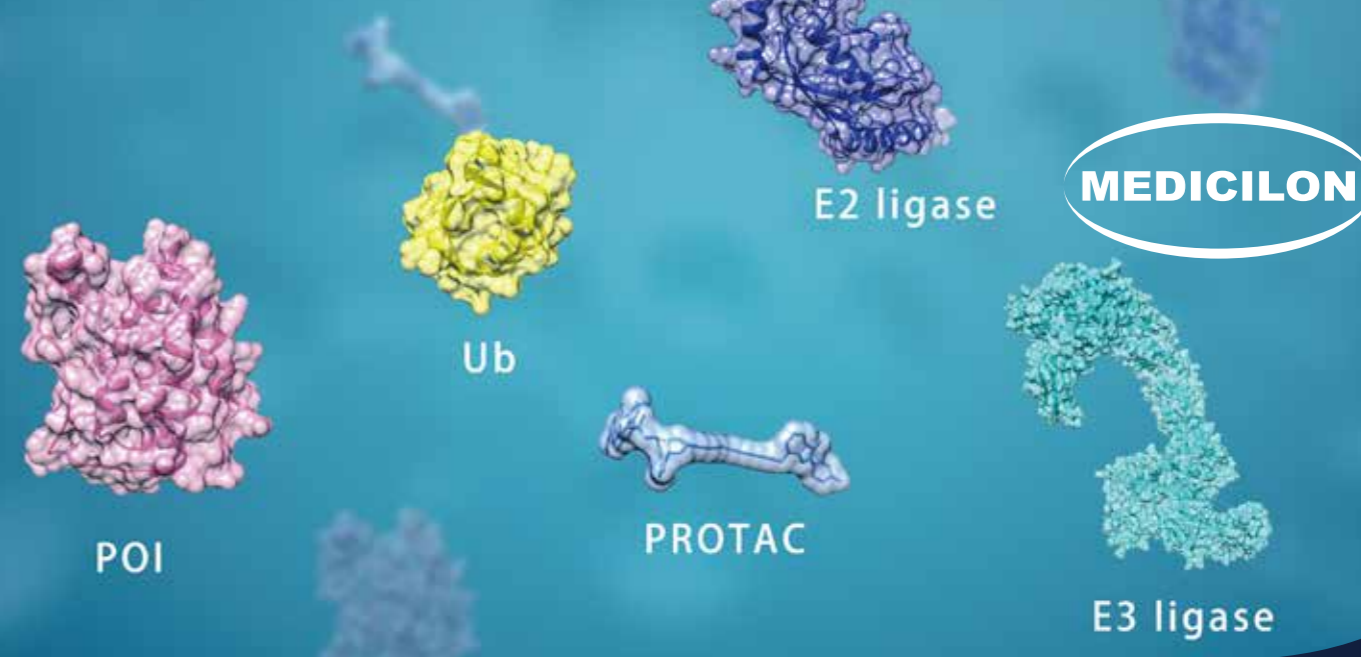
#### 参考文献

[1]. Xin Han, et al. Strategies toward Discovery of Potent and Orally Bioavailable Proteolysis Targeting Chimera Degraders of Androgen Receptor for the Treatment of Prostate Cancer. J Med Chem. 2021 Sep9;64(17):12831-12854.



上海美迪西生物医药股份有限公司

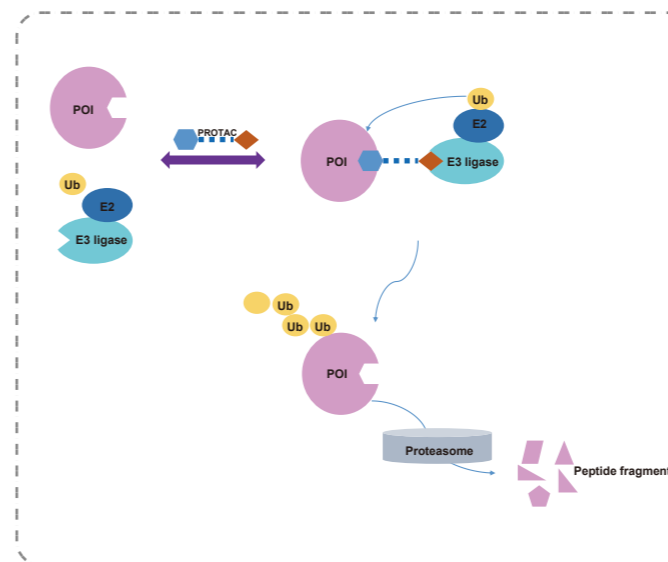
地址:上海市浦东新区川大路585号 电子邮箱: marketing@medicilon.com.cn  
电话: +86 (21) 5859-1500 服务热线: 400-780-8018 网址: www.medicilon.com.cn



## 美迪西PROTAC研发服务平台

美迪西PROTAC药物研发服务平台汇总了当前流行的热门的靶蛋白配体;建立了广泛的热门靶向蛋白高度亲和力小分子及小分子片段化合物库,广泛的E3连接酶高度亲和力的小分子及小分子片段;建立了PROTAC Linker库。这些积累的化合物库可以帮助客户快速高效地合成大量高活性PROTAC分子,极大地提高采用PROTAC技术进行的药物研发过程。除了快速合成之外,美迪西可以为客户提供PROTAC体内外药效评价、药代动力学研究和安全性评价等服务。截至2023年6月底,美迪西已成功助力5个PROTAC药物获批临床,另外有20多个PROTAC项目在研。

### PROTAC作用机制



- PROTAC分子通过其一端的靶蛋白配体(POI Ligand)特异性识别并结合靶蛋白,通过其另一端的E3泛素连接酶配体(E3 Ligase Ligand)特异性识别并结合E3 Ligase;
- POI-PROTAC-E3 ligase三元复合物;
- 在此三元复合物中,靶蛋白POI被E3 ligase泛素化修饰,泛素化修饰了的POI随后被蛋白酶体识别并降解,由此抑制靶蛋白的功能。

### PROTAC技术优势

改变靶点的“不可成药性”(undruggable)

PROTAC的作用分子机制是通过泛素-蛋白酶体系统降解靶蛋白,并非通过竞争结合以封闭靶蛋白功能区而发挥蛋白功能抑制作用,因此PROTAC对靶蛋白识别结合区未必是活性区,结合力也未必是高亲和力;这使得一些缺乏高亲和力小分子结合的“不可成药性”靶蛋白变成“可成药性”。

### 高效性

传统小分子抑制剂通过竞争结合靶蛋白活性功能域而抑制靶蛋白功能,所需量大;而PROTAC通过泛素-蛋白酶体系统降解靶蛋白以解除靶蛋白功能,故具有酶类似特点:可循环性、用量低和高效性。

### 无免疫源性

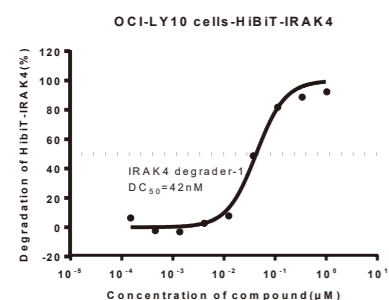
与抗体药物相比,PROTAC不会引发抗药抗体产生。

## PROTAC设计合成

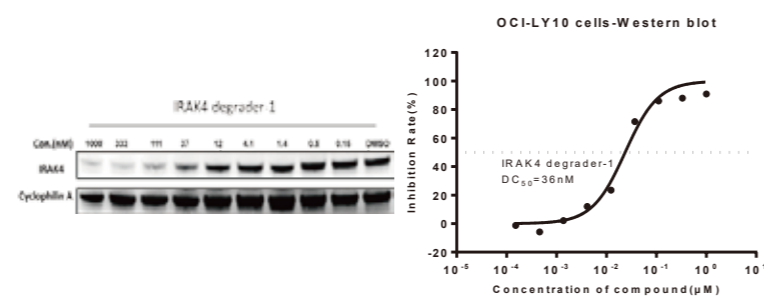
美迪西有着多年的PROTAC合成经验,汇总了当前热门的多种POI配体,不同组织类型的E3 Ligase配体,并且建立了含数百种连接分子的Linker库。此外,美迪西成熟的计算机辅助药物设计技术平台,大大提高PROTAC的设计合成质量。美迪西已经验证的PROTAC靶点有 IRAK4, AR, ER, IKZF1, IKZF2, IKZF3, BTK, EGFR, BRD4, BCL-xL, CDK4, CDK6, SMARCA2, SMARCA4, AKT, ALK, STAT3, SHP2, FGFR1, FGFR2, KRAS G12C, KRAS G12D等。

## PROTAC体外研究

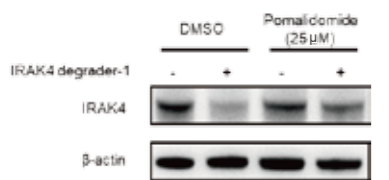
### 美迪西案例



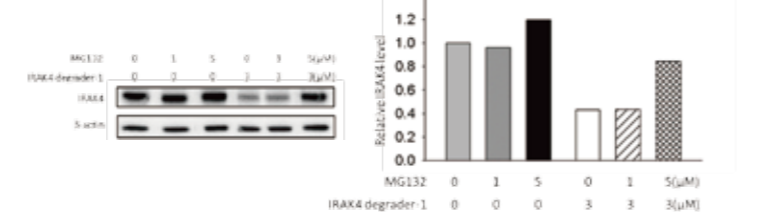
Percentage degradation of HiBIT-IRAK4 in HiBIT-IRAK4 overexpression OCI-LY10 cells.



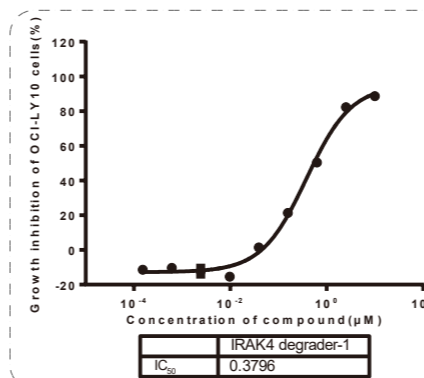
Western blot of anti-IRAK4 on OCI-LY10 cells treated with IRAK4 degrader-1.



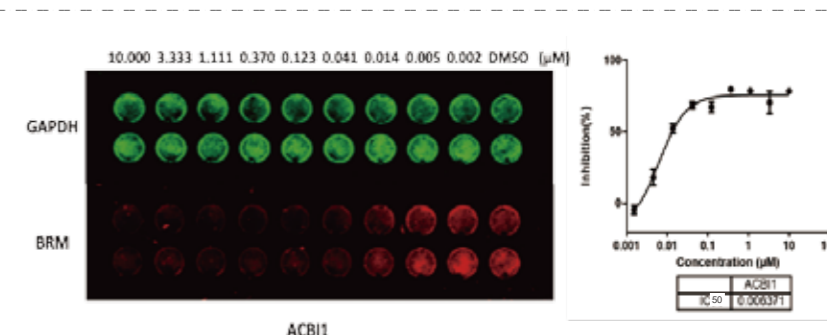
Pomalidomide(CRBN binder) competition experiment show that IRAK4 degrader-1 degrades IRAK4 through CRBN.



MG132 inhibition experiment show that IRAK4 degrader-1 degrades IRAK4 through proteasome pathway.



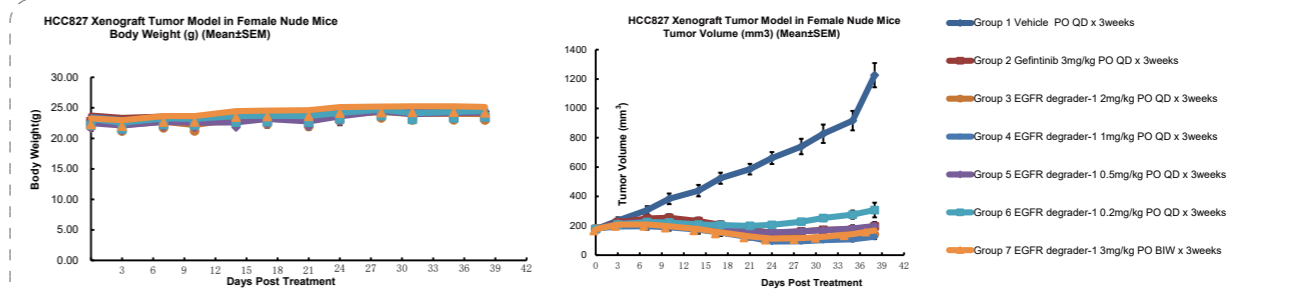
Growth inhibition effect of IRAK4 degrader-1 on OCI-LY10 cells.



In cell Western of BRM show that ACB1(BRM degrader) degrades BRM in dose response manner.

## PROTAC体内药理药效研究

美迪西药理药效部紧跟行业发展与市场需求,不断完善创新,经过多年的经验累积,多方验证和长期实践考验,建立了完善的动物模型库,可根据客户的需求提供各种有效的动物模型,用来检测药物的有效性。实验动物有非人灵长类动物、犬、大小鼠、兔、豚鼠、小型猪等种类。美迪西已建立将近300种肿瘤评价模型,为多种创新疗法赋能。



In vivo efficacy study of HCC827 model (EGFR degrader-1 & positive control Gefitinib)

## PROTAC药代动力学评价

美迪西DMPK团队,通过PROTAC技术原理,结合研发案例,利用完善的体外ADME、体内PK测试平台,在小分子化合物研究基础上,建立起一套关于PROTAC药物的筛选和IND评价体系,关注药物的溶解度、渗透性、代谢稳定性、代谢产物鉴定与体内PK研究等,帮助客户快速推进PROTAC药物的研发。

### 美迪西案例

科研人员使用Thalidomide募集Cereblon/cullin 4A E3连接酶并通过Linker进行固化,在小鼠中发现了具有良好口服药代动力学(PK)特性的高效AR降解剂ARD-2128。在此项研究中,科研人员通过美迪西评估了五种高效AR降解剂在小鼠中静脉和口服给药的PK数据,其中最优化合物为ARD-2128。PK数据显示,ARD-2128具有出色的整体PK曲线:低清除率(1.2 mL/min/kg)和中高稳态分布容积( $V_{ss}$ 为2.7 L/kg)。ARD-2128按2 mg/kg剂量静脉给药后的 $T_{1/2}$ 为27.6小时,按5 mg/kg剂量口服给药后 $T_{1/2}$ 为18.8小时。ARD-2128(5 mg/kg)在小鼠体内达到67%的口服生物利用度,通过口服给药有效降低AR蛋白并抑制肿瘤组织中的AR调节基因,从而有效抑制小鼠肿瘤生长且无毒性迹象。