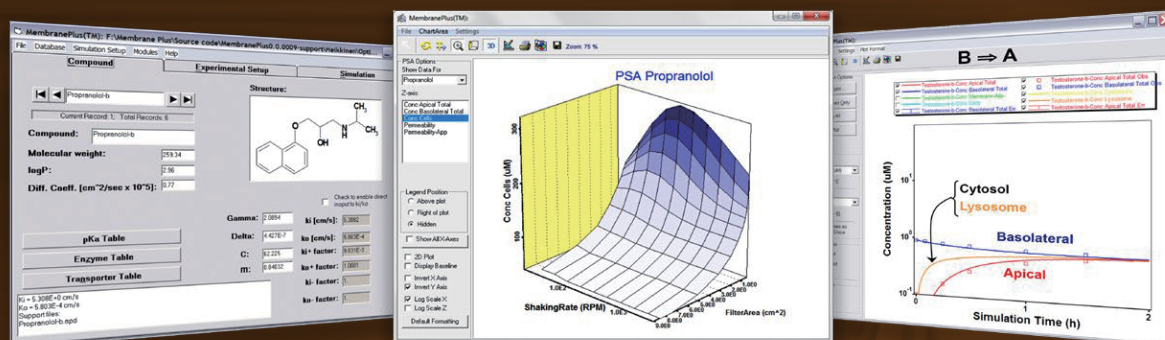


MembranePlus™

Stimulate your **kinetic** understanding...
Permeability | Binding | Metabolism | Transporters



MembranePlus™ とは？

MembranePlus™は、*in vitro* 透過性試験から重要な情報を見つけ出すモデリング & シミュレーションのためのソフトウェアです。*in vitro* の細胞ベース / 非細胞ベース評価系から、薬物濃度シミュレーションを行うための細胞内プロセス(タンパク結合、リソソームトラッピング、pH、振とう速度、パラセラー透過性、担体輸送や代謝)と、関連する実験を統合し、対応する膜透過性と *in vivo* の速度パラメータ(細胞内濃度に基づく **efflux** トランスポーターの **K_m** 値など)を計算します。薬物動態シミュレーションソフト **GastroPlus®** とのコンビネーションにより、受動輸送・担体輸送双方の吸収過程における *in vitro* - *in vivo* 外挿 (IVIVE)の予測精度の向上が期待できます。

概要

MembranePlus™の主要な機能は以下の2つです。

1) *in vitro*透過性、肝細胞濃度のシミュレーション

- 化合物ライブラリーをスクリーニングし、試験の順位付け
- 様々な透過プロセス、肝細胞プロセス(拡散クリアランス、リソソームトラッピング、胆汁排泄)の予測
- 細胞内各組織濃度の推算(膜、細胞質、リソソーム)
- 予測結果から実験のばらつきによる影響を評価

2) *in vitro*透過データの解析

- パラセラー、トランスセラーの識別
- 酵素やトランスポーターの *in vitro* **K_m** および **V_{max}** の計算
- リソソームトラッピングの影響の決定
- サンドイッチ培養肝細胞アッセイによる胆汁排泄経路の評価
- ロバストなモデル構築とデータから学習するためのパラメーターフィッティング

アドバンテージ

MembranePlus™ は、初期探索や DMPK 部門、CRO 等で利用可能です。

以下のアドバンテージをもたらします。

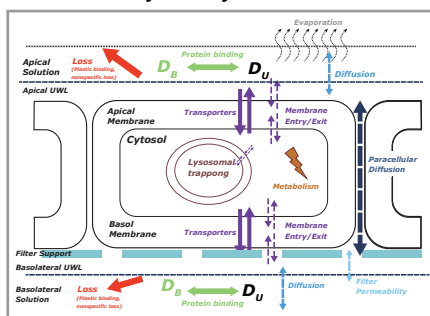
- 初期探索段階で最適な実験系を早期に確立でき、実験数を減らすことが可能です。
- 各パラメータの影響を解析することにより、実験のばらつきを解析したり重要なパラメータの抽出ができ、安定した実験データ生成が可能です。
- 化合物の組織分配に影響するプロセスであるリソソームのトラッピングをシミュレーションで検討できます。
エンテロサイトの **F_u** を算出します。GastroPlus®で使用することで、**T_{max}** 延長を引き起こすリポソームトラッピングやエンテロサイトでの結合を引き起こす化合物の吸収および薬物動態予測を改善します。

下記のような一般的な *in vitro* 系のモデルをデフォルトとして搭載しています。

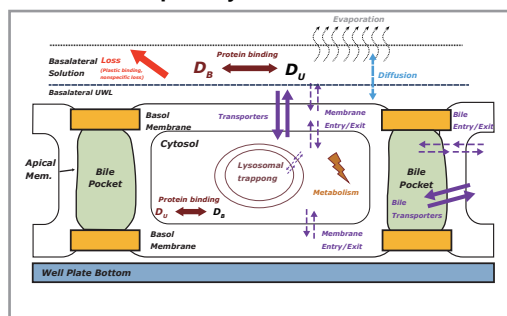
- PAMPA (12, 96ウェル)
- Caco-2 (12, 24, 96ウェル)
- MDCK (12, 24, 96ウェル)
- サンドイッチ培養肝細胞 (6, 12, 24, 48, 96ウェル)
- 浮遊肝細胞 (6, 12, 24, 96ウェル)

※ 米国 Absorption Systems 社の Caco2 実験条件も選択可能です。

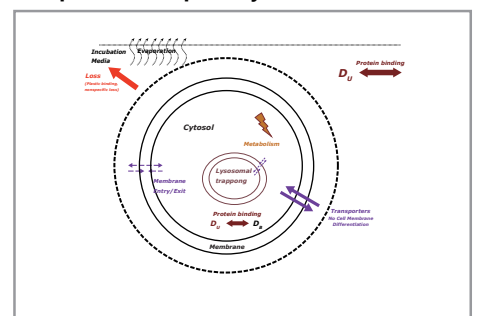
Permeability assays



Sandwich hepatocytes



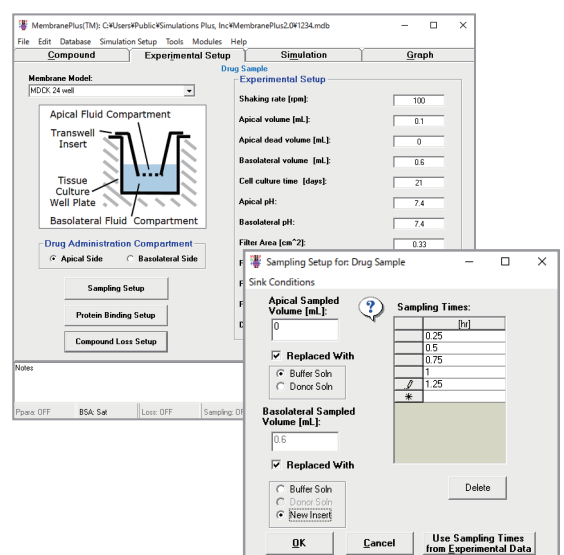
Suspended hepatocytes



シミュレーション設定

シミュレーションでは、以下の設定を行うことが可能です。

- ドナーとレシーバーコンパートメントの pH
- ドナーとレシーバーコンパートメントへのアルブミン添加
- 振動/攪拌速度
- ドナーとレシーバーコンパートメントの溶液量
- 細胞培養時間
- フィルター表面積
- フィルターの間隙サイズと密度
- 細胞の生存率と密度
- 容積または薬物濃度に影響を及ぼすサンプリング
 - 1) サンプリング量
 - 2) サンプリング時の補充-ブランクの緩衝液またはオリジナルのドナー液
 - 3) レシーバー側コンパートメントに異なるブランク緩衝液プレートを挿入



MembranePlus™ は、下記のシミュレーションモードを搭載しています。

- Single simulation

薬物特性（実測値やオプションモジュールによる予測値）に基づき、実験を設定し、各濃度（apical, basolateral, 細胞、リソソーム等）の時間推移を予測します。また、異なる透過性での計算を行います。

- Parameter Sensitivity Analysis

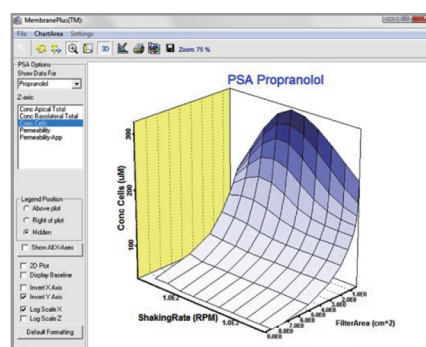
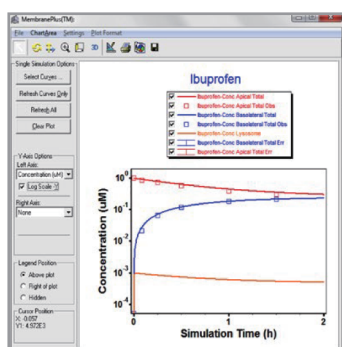
重要な特性（物理化学、実験）に影響する要因を評価でき、リソースの配分を効率良く行えます。

- Batch Simulations

予測膜透過性を基に化合物ライブラリーのスクリーニングや同一化合物での異なる実験を行います。

- Optimization

実測の濃度 vs 時間データから強固なモデルを構築し、一連の化合物から「学習」するためにパラメータをフィッティングします。



ADMET Predictor® モジュール

MembranePlus™ のシミュレーションで必要となる、物理化学特性（logP / logD, pKaや分子量等）や CYP による代謝速度パラメータを予測し、インポートすることが可能です。

■お問い合わせ先■

ノーザンサイエンスコンサルティング株式会社

〒060-0005 札幌市中央区北 5 条西 6 丁目 2-2 札幌センタービル

<https://www.northernsc.co.jp/>