

Population-Based PBPK Platform PBPK建模仿真平台

2012年3月13日，Certara宣布完成对Simcyp公司的收购，旗下的Simcyp Simulator是行业领先的Population-Based PBPK建模和仿真平台，目前北京创腾科技有限公司代理销售Simcyp Simulator平台。

Simcyp Simulator是制药创新的巅峰之作。我们的平台是基于生理的药代动力学(PBPK)领域的领导软件，在PBPK应用的关键领域赋予该行业无与伦比的能力。Simcyp Simulator能准确地预测药物在人体内的行为，在药物开发的各个阶段提供帮助。这包括首次人体试验最佳剂量的确认(FIH dose determination)、优化临床研究设计、评估新药制剂、预测药物相互作用DDI、虚拟生物等效性(VBE)分析等。

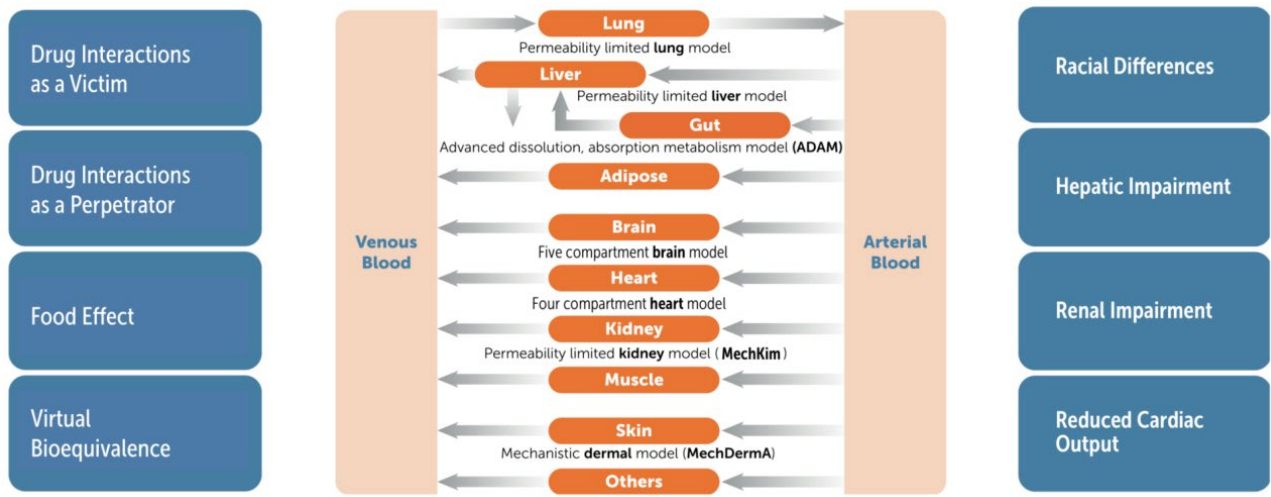
Simcyp Simulator包含大量的人口统计学、发育生理学和药物消除途径的数据库，以及先进的机理器官模型(mechanistic model)和大量化合物信息文件(Compound files)，它整合了体外数据和体内结果，并提供反映不同人口统计学信息、种族和疾病状态的虚拟人群模拟，践行模型引导药物开发(MIDD)的决策。

根据虚拟人群预测药物性能

Simcyp Simulator可用于首次人体试验最佳剂量的确认(FIH dose determination)、优化临床研究设计、评价新药制剂、虚拟生物等效性(VBE)分析以及预测药物相互作用DDI。Simcyp正被应用于小分子药物、生物制剂、ADC药物、仿制药和创新药等。具有以下特点：

- ◆ Simcyp Simulator包括人口统计学、发育生理学和药物消除途径等方面的大量数据库。
- ◆ Simcyp Simulator包括10个先进的机理器官模型、29个 Sub-Populations和115+化合物信息文件，可供Simcyp联盟会员使用。
- ◆ 基于体外数据预测体内药动力学暴露和药效学效应。
- ◆ 110+ 美国FDA批准的创新药使用了Simcyp Simulator。

Simcyp PBPK模型描述药物在相关人体组织和器官中的行为，其中每个器官可由一个或多个隔室描述。每个隔室种的药物浓度由系统数据、药物数据和试验设计信息共同决定。Simulator包括一套独特的遗传学、生理学和流行病学数据库，有助于模拟不同人口、种族和疾病状态的虚拟人群。



Simcyp Simulator拥有最先进的器官特异性 PBPK 模型，可应用于药物从发现到上市后的诸多环节中。

得到制药企业、学术单位和监管机构的信赖

- ◆ 自2001年以来，Simcyp联盟一直是PBPK和机理建模的协作创新中心。除35+ 行业成员外，全球领先的学术机构和包括美国FDA在内的11家监管机构也是该联盟的成员。
- ◆ Simcyp联盟成员可以使用最新版本的Simcyp Simulator，参与其持续开发，并从Simcyp专家提供的建议、培训和教育项目中获益。每年基于Simcyp Simulator经过同行评审的论文有数百篇，证明了其在药物研发、临床药理学、毒理学和其他关键科学领域的应用价值。此外，Simcyp咨询团队还为不同体量的公司服务了多大数百个项目，涵盖药物研发的各个阶段，帮助他们顺利取得监管部门的批准。

- ◆ Simcyp Simulator已服务110+ 创新药申请，通过模型仿真替代了部分临床试验，帮助实现 >375 药品标签说明获批。
- ◆ 中小企业可以通过Licensing或咨询服务的方式获得Simcyp Simulator，无需加入联盟。Simcyp还发布了两个新的软件产品：Simcyp Discovery(临床前DMPK阶段)和 Simcyp Biopharmaceutics(CMC制剂开发和优化，IVIVC等)。

Simcyp Simulator V23版本更新

Simcyp Simulator每年都会添加新功能和新特性，以增强其在药物研发生命周期的决策支持能力，覆盖从发现阶段到上市后的各个环节。新功能开发的优先级一部分来自科学顾问委员会和Simcyp联盟成员的意见，同时也考虑监管和药物研发领域的最新趋势。

1. 使用 Simcyp PBPK协调/指导/推动监管指南

2023年，几份新的监管指导文件发布，其中包括使用PBPK支持药物开发的建议。Simcyp研发团队与Simcyp联盟用户合作开发了新的PBPK模型和化合物信息文件，以解决这些指导文件提到的问题和建议。这些更新包含在Simcyp Simulator的V23版本中。

1.1 胃酸pH依赖性DDI与抑酸剂 (ARAs) 的影响

PBPK建模已被FDA认可用于评估由胃pH变化介导的DDI (pH依赖性DDI) 的临床试验替代方法。由于ARA通常用于对抗肿瘤药物的副作用，因此添加了新功能，以便轻松模拟服用ARAs (例如质子泵抑制剂和H2受体拮抗剂) 后胃pH升高，以及随后对受变剂口服吸收的影响。该功能扩展了Simcyp Simulator评估pH依赖性DDI的能力，也可用于评估DDI缓解策略，例如错开服药或改变制剂等方法。

Evaluation of Gastric pH-Dependent Drug Interactions With Acid-Reducing Agents: Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications

Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
March 2023
Clinical Pharmacology

Simcyp Simulator可用于整个药物研发周期

- ◆ 早期PK预测，首次人体试验最佳剂量的确认 (FIH dose determination)
- ◆ 化合物筛选和风险分析
- ◆ 药物相互作用DDI模拟——“促变剂”和“受变剂”
- ◆ 虚拟生物等效性 (VBE) 和复杂仿制药制剂
- ◆ 吸收模型-制剂影响/生物等效性、食物影响
- ◆ 特殊人群药物剂量优化——儿童、老年群体、器官功能障碍人群、疾病状态不同的人群、种族差异人群等
- ◆ 评估外在因素 (如吸烟和饮酒) 对药物性能的影响
- ◆ 新的给药途径——皮肤吸入、长效注射剂
- ◆ 支持的药物种类：生物制剂-单抗、抗体偶联药物 (ADCs)、其他蛋白质药物、细胞因子介导DDIs、寡核苷酸和沉默RNA (siRNA)

1.2 联合口服避孕药（COC）的DDI

根据FDA的数据，2016年，22%的避孕使用者使用含有孕激素和雌激素的COCs。这些使用者中，45%的人至少服用一种其他处方药，12%的人至少服用三种。COCs和其他药物之间的DDI会对疗效和/或安全性产生不利影响，如意外怀孕、突破性出血和静脉血栓栓塞（VTE）的可能性。由于许多试验药物在批准后与COCs共同处方，该指南建议在药物开发和沟通过程中评估试验药物和COCs之间的DDI风险，并在药品说明书中说明。新版Simulator中准备了相关的化合物信息文件，以便通过计算机上分析。

Clinical Drug Interaction Studies With Combined Oral Contraceptives Guidance for Industry


U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
June 2023
Clinical Pharmacology

1.3 治疗性蛋白药物DDI

FDA的CDER和CBER部门为这一新指南进行了合作，建议采用一种系统的、基于风险的方法来确定是否需要治疗性蛋白药物（TPs）进行DDI研究。

Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
June 2023
Clinical Pharmacology



新版本Simulator增强功能可以对TP（即细胞因子和细胞因子调节剂）和小分子药物之间的DDI进行机理建模，特别是解决由调节CYP酶表达的促炎细胞因子水平改变引起的DDI。添加了一个名为“TP-Modulator”的新化合物位置，通过诱导或抑制CYP酶，在与小分子药物的相互作用中充当促变剂。新功能允许我们考虑细胞因子调节剂、内源性细胞因子和细胞因子受体之间的相互作用，从而导致CYP活性的变化，进而影响CYP底物的代谢。此外，基于我们现有的全面的小分子药物DDI网络，此次更新有助于处理涉及多个小分子受变剂和促变剂等更复杂的情况。

2. 生物标志物引导的PBPK模型用于早期DDI风险评估

内源性底物已被确定为预测药物转运和代谢功能变化的潜在生物标志物，能够指示候选药物在早期开发中的DDI风险。为了能够在计算机上评估DDI风险，Simulator中添加了一种处理不同内源性生物标志物（EB）文件类型的新化合物位置，与之前的化合物栏在同一列对齐的位置，内源性生物标志物槽栏能够与Simulator中的任何活性小分子基团相互作用，新的设计为内源性生物标志物质(EB)作为“受变剂”或“促变剂”参与虚拟DDI研究提供了灵活性。

3. Simcyp新模块

3.1 生物制剂

虽然Simcyp Simulator以小分子建模能力而闻名，但它一直在稳步提高其模拟大分子药代动力学的能力（见下文）。V23版本能够模拟单克隆抗体、偶联蛋白、Fc融合蛋白、双特异性抗体和其他蛋白质和多肽，以及ADCs的小分子和大分子的相互作用；增加了模拟两种新分子类型反义寡核苷酸（ASO；ss-DNA）和沉默RNA（siRNA）的能力。同时还为寡核苷酸药物开发了一个完整的PBPK模型，允许用户在14个包含的隔室中的任何一个中设置模拟的靶标。

Simcyp Biologics模块可用于回答诸多关键的科学问题：

- FIH PK预测、剂量选择和优化
- 外推至特殊人群，如儿科和肾功能不全人群
- 通过将PK与药理学联系起来进行靶标选择/验证
- 半衰期延长方法对PK和PD的影响
- 结合小分子模拟器的蛋白质-小分子结合物(ADC)的分布和DDI
- 由细胞因子调节引起的DDI
- 蛋白质的肿瘤渗透
- 靶标脱落以及对靶组织和肿瘤受体占有率的影响
- 双特异性结合蛋白的分布
- 特定组织中的受体占有率以及与PD模型的联系
- 与QSP模型的联系以研究免疫原性等问题

3.2 长效注射剂 (LAI)

随着经皮、吸入、眼部和注射等新给药方式的发展， Simulator也一直在进步。除了PLGA模块外， V23中还引入了一个新的机理模型，该模型可用于模拟基于悬浮液的长效注射产品的人体药代动力学。该模型考虑了产品的关键质量属性和局部吸收位点的生理变化，这些变化是由悬浮颗粒与局部位点生理相互作用引起的。此外，新模型允许同时模拟同一分子的不同配方以及支持前药模拟。

4. 口服吸收模拟的拓展

为了拓展我们的高级溶解吸收代谢（ADAM）模型，我们引入了一个用于处理控释CR/调释MR制剂溶解的IVIVE的半机制pH敏感模型。此外，为了更好地捕获纳米粒子制剂的吸收，开发了一种新的粒子漂移模型，并将其纳入ADAM模型中。为了提高模拟速度，添加了粒子群平衡（Particle Population Balance, PPB）粒子处理模型的替代模型，称为仅质量平衡-改（Modified Mass Balance Only, MBO）模型，能在运算时间减少的同时给出了相同的结果。此外，其他附加工具包括用于处理溶解度输入的改进工具、肠腔中pH依赖性API稳定性和pH依赖性溶解度（DLM）标量。

5.V23 中的其他附加功能

<ul style="list-style-type: none"> • 更多的化合物信息文件 • Simulator现在有超过120个单独且经过验证的化合物信息文件 	<ul style="list-style-type: none"> • 妊娠/哺乳模型 • 纳入几个产后年龄依赖的生理参数 • 拓展跨胎盘渗透性预测选项
<ul style="list-style-type: none"> • 儿科人群模拟 • 高级吸收模型 • 人群验证: 日本人、中国人、肿瘤儿童 	<ul style="list-style-type: none"> • 虚拟生物等效性模块(VBE) • 各种参数的自动化关键质量属性(CQA)安全空间(Safe Space)的确定 • 用于局部浓度的VBE（口服和经皮） • 吸入给药途径VBE
<ul style="list-style-type: none"> • 经皮给药 • 制剂工具箱再度增强 	

Simcyp支持的FDA批准的新药

 ONCOLOGY	AbbVie Agiost Amgen Amgen Ariad Ariad (Takeda) AstraZeneca AstraZeneca AstraZeneca Beigene Biohaven BluePrint Medicines Celgene Daiichi Sankyo Daiichi Sankyo Daiichi Sankyo Deciphera Eisai	Venclexta (<i>venetoclax</i>) Tibsovo (<i>ivosidenib</i>) Blincyto (<i>blinatumomab</i>) Lumakras (<i>sotorasib</i>) Alunbrig (<i>brigatinib</i>) Iclusig (<i>ponatinib</i>) Calquence (<i>acalabrutinib</i>) Lynparza (<i>olaparib</i>) Tagrisso (<i>osimertinib</i>) Truqap® (<i>capivasertib</i>) Brukinsa (<i>zanubrutinib</i>) Nurtec (<i>rimegepant</i>) Ayyakit (<i>avapritinib</i>) Inrebic (<i>fedratinib hydrochloride</i>) Turalio (<i>peixidartinib</i>) Ezharmia (<i>valmetostat tosilate</i>) Vanflyta* (<i>quizartinib dihydrochloride</i>) Qinlock (<i>ripretinib</i>) Lenvima (<i>lenvatinib</i>)	EMD Serono Genentech Genentech Genentech Genentech Genentech Incyte Janssen Janssen Lilly Lilly Loxo Loxo Oncology Menarini/Stemline Mirati Novartis Novartis Novartis Novartis	Tepmetko (<i>tepotinib hydrochloride</i>) Alecensa (<i>alecetinib</i>) Cotellic (<i>cobimetinib</i>) Gavreto* (<i>pralsetinib</i>) Polivy (<i>palatuzumab vedotin-piia</i>) Rozlytrek (<i>entrectinib</i>) Pemazyre (<i>pegatinib</i>) Balversa (<i>erdafitinib</i>) Erleada (<i>apalutamide</i>) Retevmo (<i>selpercatinib</i>) Verzenio (<i>abemaciclib</i>) Jaypirca (<i>pirotubrutinib</i>) Vitrakvi (<i>larotrectinib</i>) Orserdu (<i>elacestrant</i>) Krazati (<i>adagrasib</i>) Farydak (<i>panobinostat</i>) Kisqali (<i>ribociclib succinate</i>) Scemblix (<i>asciminib</i>) Odomzo (<i>sonidegib</i>)	Novartis Novartis Novartis Novartis Novartis Pfizer Pfizer Pfizer Pfizer Pharmacylics Puma Sanofi Seattle Genetics Spectrum Springworks Takeda Takeda Taiho Verastem	Vijoice (<i>alpelisib</i>) Rydapt (<i>midostaurin</i>) Tabrecta (<i>capmatinib</i>) Zykadia (<i>ceritinib</i>) Jakavi (<i>ruxolitinib</i>) Daurismo (<i>glasdegib</i>) Ibrance* (<i>palbociclib</i>) Bosulif (<i>bosutinib</i>) Lorbrena (<i>lorlatinib</i>) Imbruvica (<i>ibrutinib</i>) Nerlynx* (<i>neratinib</i>) Jevtana (<i>cabazitaxel</i>) Tukysa (<i>tucatinib</i>) Beleodaq (<i>belinostat</i>) Ogsiveo* (<i>niraparicant</i>) Exkivity (<i>mococertinib</i>) Fruzaqla* (<i>fruquintinib</i>) Lytgobi (<i>futibotitinib</i>) Copiktra (<i>duvelisib</i>)
 RARE DISEASE	Agiost AkaRx (Eisai) AstraZeneca Aurinia Genentech Genentech Global Blood Therapeutics	Pyrukynd (<i>mitapivat</i>) Doptelet (<i>avatrombopag maleate</i>) Koselugo (<i>selumetinib</i>) Lupkynis (<i>voclosporin</i>) Enspryng (<i>satralizumab</i>) Evyrsdi (<i>risdiplam</i>) Oxbryta (<i>voxelotor</i>)	Intercept Ipsen Kadmon Merck Mirum Mitsubishi Tanabe Novartis	Ocaliva (<i>obeticholic acid</i>) Sohonus* (<i>palovarotene</i>) Rezurock (<i>belumosudil</i>) Welireg (<i>belzutifan</i>) Livmarli (<i>maralixibat</i>) Dysval (<i>Valbenazine</i>) Isturisa (<i>osilodrostat</i>)	Peloton/Merck Welireg (<i>belzutifan</i>) PTC Therapeutics Sanofi Genzyme Travere Vertex Vertex Trikafta (<i>elixacaftor/ivacaftor/tezacaftor</i>)	Emflaza (<i>deflazacort</i>) Cerdelga (<i>eliglustat tartrate</i>) Filspari (<i>sparsentan</i>) Symdeko (<i>tezacaftor/ivacaftor</i>) Trikafta (<i>elixacaftor/ivacaftor/tezacaftor</i>)
 CENTRAL NERVOUS SYSTEM	AbbVie AbbVie Alkermes Alkermes	Rinvoq (<i>upadacitinib</i>) Quilpta (<i>atogepant</i>) Aristada (<i>aripiprazole lauroxil</i>) Lybalvi (<i>olanzapine/samidorphan</i>)	Eisai Idorsia Janssen Kyowa Kirin	Dayvigo (<i>lemborexant</i>) Ouvivia (<i>daridorexant</i>) Panvory (<i>ponesimod</i>) Nouriaz (<i>stradevifylline</i>)	Lilly Novartis Pfizer UCB	Reyow (<i>lasmiditan succinate</i>) Mayzent (<i>siponimod fumaric acid</i>) Zavzpret (<i>zavegepant</i>) Briviact (<i>brivaracetam</i>)
 INFECTIOUS DISEASE	Gilead Gilead Janssen Merck	Vexlury (<i>remdesivir</i>) Veklury (<i>remdesivir</i>) Olysio (<i>simeprevir</i>) Pifeltro (<i>doravirine</i>)	Merck Nabriva Novartis	Prevymis (<i>letermovir</i>) Xenleta (<i>ifefamulin acetate</i>) Egaten (<i>triclebendazole</i>)	Pfizer Tibotec ViiV	Paxlovid* (<i>nirmatrelvir, ritonavir</i>) Edurant (<i>nilipivirine</i>) Cabenuva Kit (<i>cabotegravir/rilpivirine</i>)
 GASTROENTEROLOGY	AstraZeneca AstraZeneca Helsinn	Farxigo (<i>dapagliflozin</i>) Movantik (<i>naloxegol</i>) Akinzeo (<i>fosnetupitant/palonosetron</i>)	Phathom Shionogi	Vooqetra TriplePak (<i>vonoprazon/amoxicillin/clarithromycin</i>) Symproic (<i>nalmedipine</i>)	Shire	Motegrity (<i>prucalopride</i>)
 CARDIOVASCULAR	Actelion (J & J) BMS	Opsumit (<i>macitentan</i>) Camzyos (<i>mavacamten</i>)	Johnson & Johnson Pfizer	Xarelto (<i>rivaroxaban</i>) Revatio (<i>sildenafil</i>)		
 ENDOCRINE	AbbVie Astellas Esperion	Orlissa (<i>elagolix</i>) Veozah* (<i>fezolinetant</i>) Nexetol (<i>bempeidoic acid</i>)	Janssen Lilly Lilly	Invokana (<i>canagliflozin</i>) Olumiant (<i>baricitinib</i>) Mounjaro (<i>tirzepatide</i>)	Merck	Steglatro (<i>ertugliflozin</i>)
 OTHER	Galderma	Aklief (<i>trifarotene</i>)	Takeda	Livtency (<i>maribavir</i>)		

Updated March, 2024

Simcyp-PBPK已被用于支持110+ 种创新药批准，广泛分布于各种治疗领域和跨监管途径，包括突破性疗法、优先评审、快速评审和孤儿药等通道。

立即开始使用Simcyp Simulator构建创新好用的PBPK平台，加速药物研发进程吧！



扫描二维码
进行产品咨询

也可以联系我们的销售经理：

联系方式：尤经理(南方)：18248883406 梁经理(北方)：13701322128



关于Certara

Certara致力于通过其独特的基于模型软件的药物开发组合、监管科学和各类市场进入方案来优化药企的研发生产力、商业价值及患者预后。事实上,在过去六年内所有获得美国FDA批准的新药中,90%以上都得到了Certara软件或服务的支持。Certara的客户包括全球1,600家生物制药公司、领先的学术机构、以及遍布60个国家/地区的主要药监部门。

关于创腾科技

创腾科技专注医药和材料科学研究领域21年,通过对云计算,移动互联和科学人工智能的技术的创新应用,帮助企业和创新科研机构快速进行研发的数字化转型,实现智能创新。

创腾科技拥有业界领先的从数字化研发到智能创新的整体移动互联解决方案,包括iLabPower数字化研发平台(涵盖研发与质量检测),SDH科学数据基因组平台和MaXFlow科学人工智能创新平台。

创腾科技拥有超过千用户,正在服务数万名中国的科技精英,国内顶级的科研机构,名列前茅的制药企业,CRO/CDMO和石油化工企业,以及新药创新的明星企业都在利用创腾科技的数字化研发及智能创新平台,实现其智能创新的核心战略。

创腾科技 | 苏州·上海·北京·广州·成都

江苏省苏州市工业园区东长路88号2.5产业园A2栋3层
电话: 0512-67509707

广东省广州市天河区黄埔大道西33号三新大厦16-E房
电话: 020-88527961

北京市海淀区花园北路25号, epark (花园路社区) 2号楼3门
2层O-2-261
电话: 010-82676188

创腾官网: www.neotrident.com
创腾邮箱: market@neotrident.com