

# Das biopharmazeutische Klassifizierungssystem (BCS)

Jan Möschwitzer, Abbott

## 1. Einleitung

Das biopharmazeutische Klassifizierungssystem (kurz BCS, engl.: Biopharmaceutics Classification System) beschreibt Zusammenhänge, die bei der oralen Applikation von Arzneistoffen eine wichtige Rolle spielen. Es basiert auf der Arbeit von G. Amidon und Kollegen aus dem Jahre 1995 (Ref. 1). Die Autoren beschreiben in dieser Arbeit, dass die orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen hauptsächlich von deren Löslichkeit, der Auflösungsgeschwindigkeit sowie der Permeabilität durch biologische Membranen beeinflusst wird. Demzufolge kann man Arzneistoffe in vier verschiedene Klassen unterteilen (Abb. 1).



Abb. 1: BCS-Klassifizierung (modifiziert nach Ref. 2)

### Klasse 1: Löslichkeit – hoch, Permeabilität – hoch

Wenn sowohl die Löslichkeit als auch die Permeabilität des Arzneistoffs hoch sind, kann angenommen werden, dass die Absorptionsrate hauptsächlich durch die Geschwindigkeit der Magenentleerung bestimmt wird.

### Klasse 2: Löslichkeit – niedrig, Permeabilität – hoch

Bei diesen Arzneistoffen wird die Absorption hauptsächlich durch die geringe Löslichkeit bzw. die geringe Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs bestimmt. Der gelöste Anteil des Arzneistoffs kann aufgrund der hohen Permeabilität schnell vom Körper aufgenommen werden.

### Klasse 3: Löslichkeit – hoch, Permeabilität – niedrig

Arzneistoffe dieser Klasse besitzen eine gute Löslichkeit in physiologischen Medien. Aufgrund der geringen Permeabilität durch biologische Membranen werden diese Arzneistoffe jedoch schlecht absorbiert.

### Klasse 4: Löslichkeit – niedrig, Permeabilität – niedrig

Arzneistoffe dieser Klasse besitzen sowohl eine geringe Löslichkeit als auch eine niedrige Permeabilität.

## **2. Anwendung des BCS-Systems (FDA Biowaiver)**

Seit August 2000 findet das BCS-System Anwendung beim Zulassungsverfahren für Fertigarzneimittel der amerikanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel FDA (Food and Drug Administration). Unter bestimmten Voraussetzungen kann bei der Beantragung der Zulassung für Fertigarzneimittel auf Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien verzichtet werden, wenn durch Anwendung des BCS-Systems nachgewiesen wird, dass das neue Fertigarzneimittel und ein bereits zugelassenes FAM desselben Arzneistoffes bioäquivalent sind. Dann kann eine Befreiung (engl.: waiver) von der Verpflichtung beantragt werden, um diese kostenintensiven und in diesem Fall unnötigen Studien durchzuführen. Dazu muss der Arzneistoff in der jeweiligen Arzneiform bestimmte Anforderungen bezüglich der Hauptparameter Löslichkeit, Permeabilität und Lösungsgeschwindigkeit erfüllen.

#### Löslichkeit:

Die höchste Dosis des Arzneistoffs muss sich in maximal 250 mL eines wässrigen Auflösungsmedium in einem pH-Wert Bereich zwischen pH 1 und pH 7,5 vollständig lösen.

#### Permeabilität:

Ein Arzneistoff besitzt dann eine hohe Permeabilität, wenn mindestens 90% einer verabreichten Dosis vom Körper aufgenommen werden. Dies muss durch geeignete Daten nachgewiesen werden (z.B. Massenbilanz-Studien).

#### Lösungsgeschwindigkeit:

Die Arzneiform muss eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffs gewährleisten. Dies muss durch geeignete in-vitro Freisetzungstests (entweder Drehkorbchen- oder Rührblattmethode) nachgewiesen werden. Mindestens 85% der entsprechenden Dosis müssen innerhalb von 30 Minuten in drei verschiedenen Freisetzungsmitteln (0,1 N HCL, Puffer pH 4,5 und Puffer pH 6,8) freigesetzt werden.

Sind diese Voraussetzungen erfüllt und werden darüber hinaus für die Arzneiform nur bereits zugelassene Hilfsstoffe verwendet, dann kann man ein vereinfachtes Zulassungsverfahren beantragen. Für Arzneistoffe mit einem engen therapeutischen Bereich oder solchen, die bevorzugt in der Mundhöhle absorbiert werden, kann das verkürzte Zulassungsverfahren jedoch nicht angewendet werden.

Die Anwendung des vereinfachten Zulassungsverfahrens aufgrund des BCS-Systems bietet z.B. zeitliche Vorteile bei der Zulassung von generischen Arzneimitteln oder bei der Änderung von Formulierungen nach erteilter Zulassung. Des Weiteren spielt dieses Verfahren auch für neue Fertigarzneimittel eine Rolle, wenn während des Entwicklungsprozesses Formulierungen nur leicht verändert werden, z.B. beim Austausch eines Hilfsstoffes oder einer Herstellungsmethode. Auch unter diesen Umständen kann bei Vorliegen der Voraussetzung das vereinfachte Zulassungsverfahren angewendet werden.

Da die regulatorischen Hürden für ein verkürztes Zulassungsverfahren jedoch recht hoch sind, werden in der Praxis trotzdem vielfach humane Studien durchgeführt, um keine Verzögerung im Zulassungsprozess zu riskieren.

### **3. Anwendung des BCS-Systems während der Entwicklung von oralen Arzneiformen neuer Arzneistoffe**

Inzwischen wird / (Heutzutage findet) das BCS-System jedoch häufiger (viel breitere Anwendung) angewandt. Bereits während der Entwicklung neuer Arzneistoffe verwenden Wissenschaftler die Einteilung in die einzelnen BCS-Klassen, um Arzneistoffe kurz und prägnant zu beschreiben. Hierbei geht es dann mehr um eine grobe Klassifizierung der Wirkstoffkandidaten. Es bestehen keine einheitlichen Grenzwerte bezüglich der Löslichkeit und Permeabilität. Diese sind vielmehr firmenspezifisch und werden auch von der jeweiligen Firmenstrategie beeinflusst. Arzneistoffe aus verschiedenen BCS-Klassen erfordern entsprechend jeweils andere Formulierungstechniken, um im gewünschten Maße absorbiert zu werden.

Am einfachsten sind Wirkstoffe der BCS Klasse 1 zu formulieren, da die Absorptionsrate im Prinzip nur von der Geschwindigkeit der Magenentleerung abhängig ist. Durch Modifikation der Freisetzungsgeschwindigkeit kann das Absorptionsprofil relativ einfach beeinflusst werden.

Weitaus schwieriger sind BCS Klasse 2 Stoffe zu formulieren, da diese Stoffe eine sehr geringe Löslichkeit in physiologischen Medien besitzen. Aus der geringen Löslichkeit resultiert auch eine geringe Auflösungsgeschwindigkeit, so dass diese Arzneistoffe häufig nicht vollständig vom Körper absorbiert werden. Mit Hilfe geeigneter Formulierungstechniken (z.B. Solubilisierung, Nanonisierung, Feste Dispersionen etc.) versucht man insbesondere die Lösungsgeschwindigkeit zu erhöhen, so dass die Arzneistoffe idealerweise vollständig absorbiert werden.

BCS Klasse 3 Stoffe sind zwar in wässrigen Medien gut löslich, sie besitzen aber aus verschiedenen Gründen (z.B. Molekülgröße, große Oberflächenladung, Transportermechanismen) eine geringe Permeabilität. Auch für diese Klasse bestehen gezielte Formulierungstechniken, die die Absorptionsrate verbessern können, wie z.B. Mucoadhäsion, Absorptionsverbesserer oder Effluxinhibitoren.

Besonders schwierig sind Arzneistoffe zu formulieren, die zur BCS Klasse 4 gehören. Auch hier hängt es von der jeweiligen Firmenstrategie ab, ob diese Stoffe überhaupt weiter entwickelt werden. In jedem Fall sollte man versuchen, das Hauptproblem zu identifizieren, das am meisten zur schlechten Absorption dieser Stoffe beiträgt. Danach kann versucht werden,

Formulierungstechniken anzuwenden, die speziell zur Problemlösung in diesem Fall geeignet sind. Zum Beispiel kann man Stoffe der Klasse 4 mit speziellen Solubilisierungstechniken in Lösung bringen (durch Formulierung mit speziellen Tensiden) und dann testen, ob eine akzeptable Absorptionsrate erzielt werden kann. Kann man keine entsprechende Formulierungstechnik finden, wird die Entwicklung des Wirkstoffkandidaten häufig nicht fortgesetzt. Eine beispielhafte Übersicht anzuwendender Formulierungstechniken entsprechend der BCS-Klassifizierung des Wirkstoffkandidaten ist in Abbildung 2 dargestellt.



Abb. 2: Formulierungstechniken, die angewendet werden, um die orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen der einzelnen BCS-Klassen zu verbessern (modifiziert nach Ref. 3)

## Literatur

- 1) G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah, and J. R. Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 12:413–420 (1995)
- 2) Jarkko Rautio, Hanna Kumpulainen, Tycho Heimbach, Reza Oliyai, Dooman Oh, Tomi Järvinen & Jouko Savolainen, Prodrugs: design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 255-270 (2008)
- 3) Jennifer Dressman, James Butler, John Hemenstall, and Christos Reppas, The BCS: Where Do We Go from Here?, *Pharmaceutical Technology*, 68-76 (2001)