



Trinity College Dublin
Coláiste na Tríonóide, Baile Átha Cliath
The University of Dublin

Systemische Inhalationstherapie - was kommt an?

Prof. Dr. rer. nat. Carsten Ehrhardt, M.A., F.T.C.D.
Professor in Pharmaceutics and Biopharmaceutics
School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

9. Kongress für Arzneimittelinformation
Köln
01.02.2025

Conflict of Interest - Disclosure

During the past 24 months

I have been a consultant for:

United Therapeutics, Thaerapy

I have been on the scientific advisory board of:

Inhalation Sciences, Pulmocures

I have received research support from:

Theravance



He's one of the busiest men in town. While his door may say *Office Hours 2 to 4*, he's actually on call 24 hours a day.

The doctor is a scientist, a diplomat, and a friendly sympathetic human being all in one, no matter how long and hard his schedule.

According to a recent Nationwide survey:

MORE DOCTORS SMOKE CAMELS THAN ANY OTHER CIGARETTE

DOCTORS in every branch of medicine—113,597 in all—were queried in this nationwide study of cigarette preference. Three leading research organizations made the survey. The gist of the query was—What cigarette do you smoke, Doctor?

The brand named most was Camel!

The rich, full flavor and cool mildness of Camel's superb blend of costlier tobaccos seem to have the same appeal to the smoking tastes of doctors as to millions of other smokers. If you are a Camel smoker, this preference among doctors will hardly surprise you. If you're not—well, try Camels now.



Your "T-Zone" Will Tell You...

T for Taste . . .
T for Throat . . .

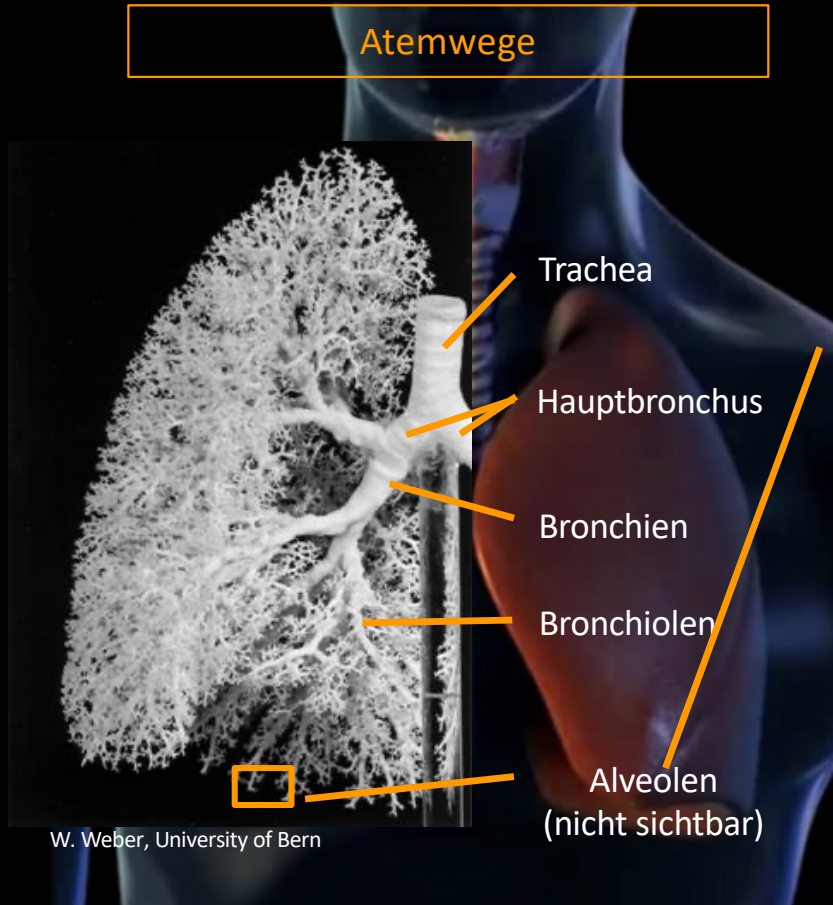
that's your proving ground for any cigarette. See if Camels don't suit your "T-Zone" to a "T."



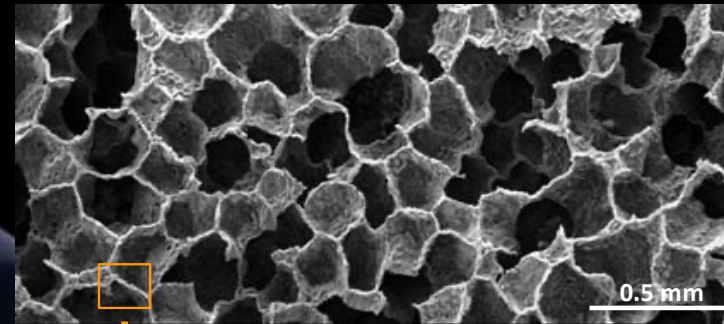
CAMELS *Costlier Tobaccos*

W. T. Reynolds
Rexdale, N. C.

Atemwege

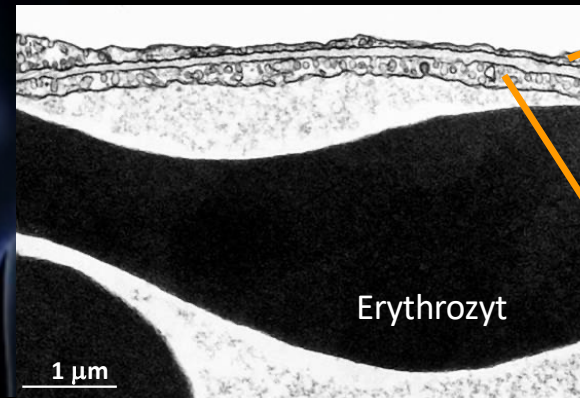


Gasaustausch



P. Gehr
University of Bern

Alveolus (Luft)

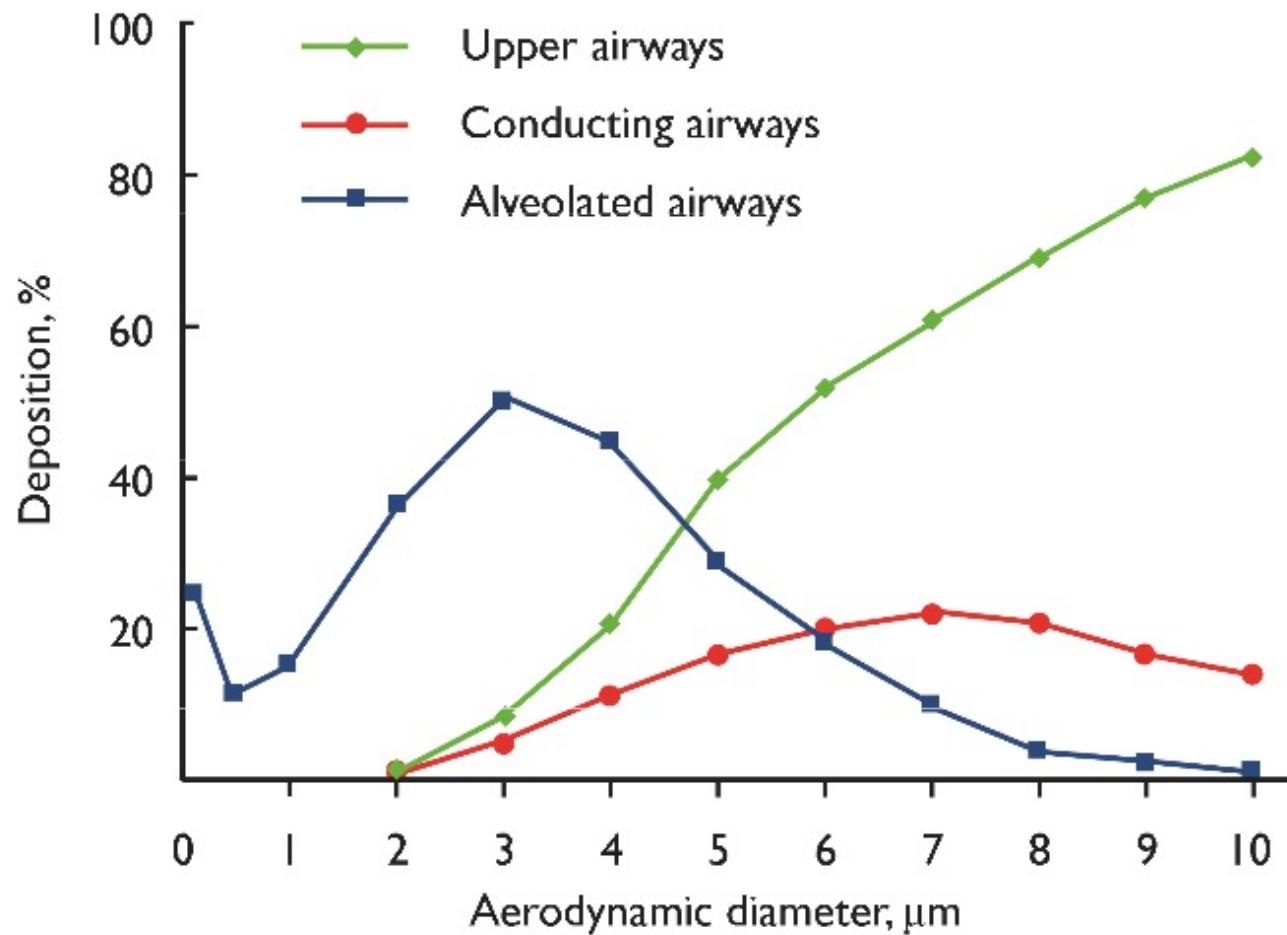


Kapillare

Oberfläche der menschlichen Lungenschleimhaut: $\sim 100 \text{ m}^2$

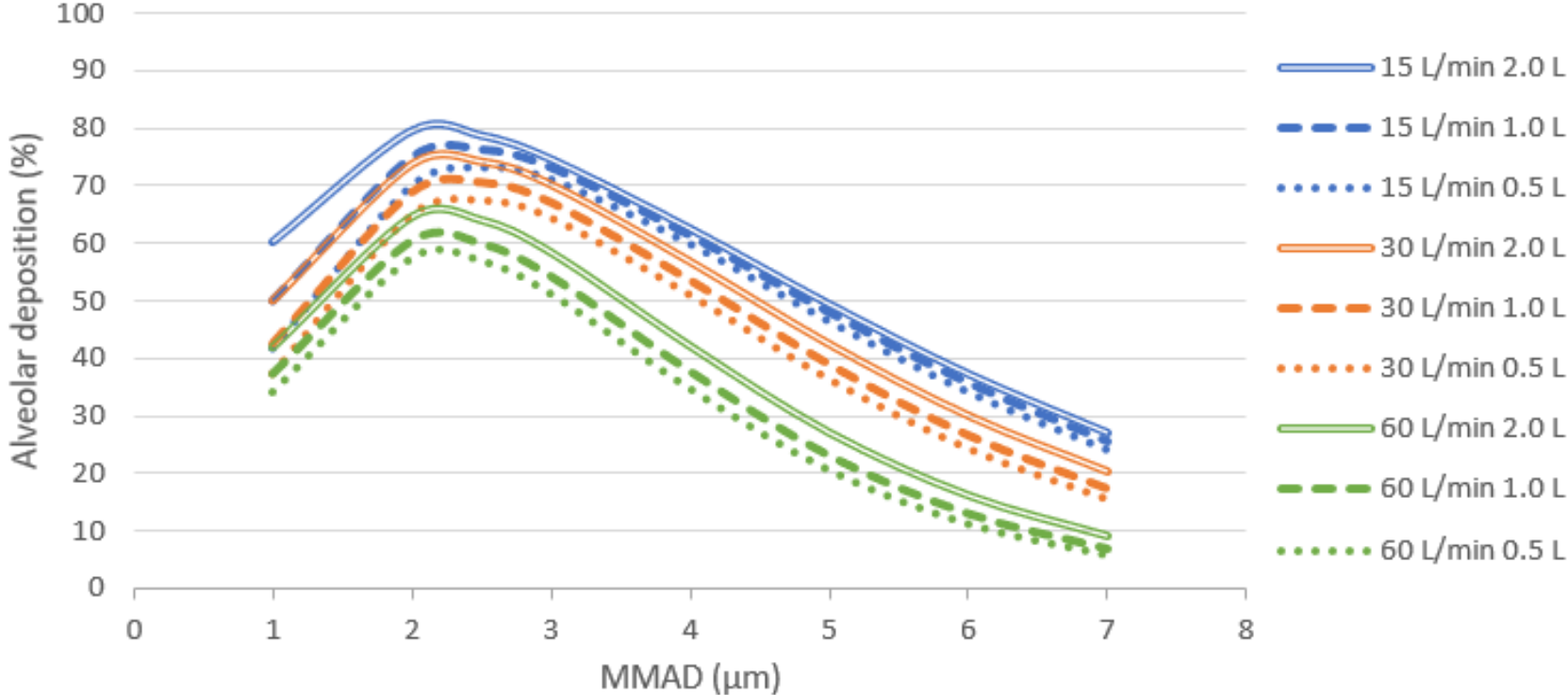


Gestohlen von John S. Patton, PhD



Kontrollierte orale Inhalation (4 s) von monodispersen Partikeln; inhaliertes Volumen 1.5 l, Flußrate 45 l/min

Regionale Deposition in der gesunden Lunge als Funktion des Inhalationsvolumens, der Flußrate und der Partikelgröße



Chase air Bolus 300 ml

Berechnet von Wilbur de Kruijff mit Mimetikos Preludium®

Vorteile der systemischen Inhalation

- Umgehung des Gastrointestinaltraktes
 - Vermeidung von Degradations- und Absorptionsproblemen (Peptide und Proteintherapeutika)
 - Vermeidung von Nahrungsmittelinteraktionen, Darmwand- und Lebertransportern und enzymatischem Metabolismus (Arzneistoffe mit geringer oder schwankender Bioverfügbarkeit)
- Sehr schnelle Absorption and Wirkung
- Nichtinvasive Applikation => patientenfreundlich

Nachteile der systemischen Inhalation

- Geringe Dosis
- Lokale Nebenwirkungen (z.B. Bronchospasmus)
- Formulierung / Inhalator
- Sterilität
- Schwierige Zulassung
- Kosten
- *Market Penetration*

Indikationen, die von einem schnellen Wirkungseintritt profitieren

Herzinfarkt

Anaphylaktischer Schock

Schmerz

Epilepsie

Schlafstörungen

Agitation

Vergiftungen

Herzrhythmusstörungen

Erektile Dysfunktion

Migräne

Schlaganfall

Übelkeit

Off-Phasen bei Morbus Parkinson

ADASUVE® - Loxapin (Alexza / Ferrer)

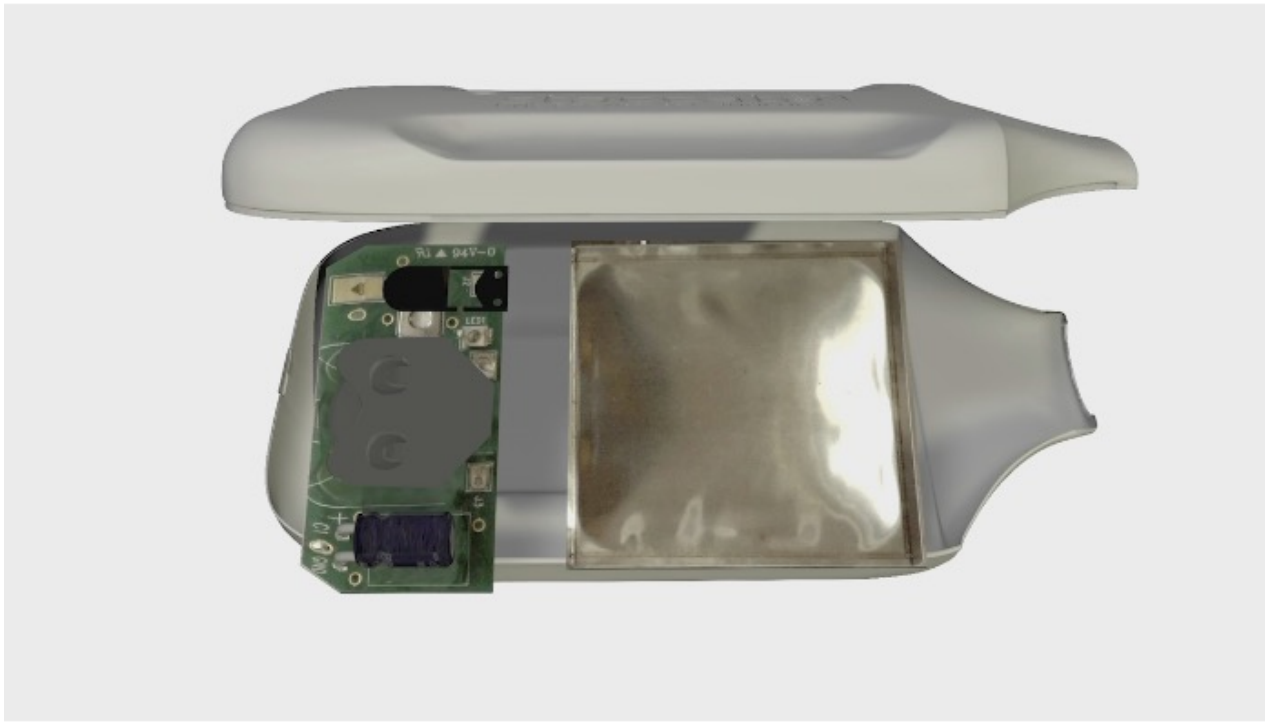
Indikation: Leichte bis mittelschwere Agitiertheit bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung

Zugelassen: 2012 (FDA) / 2013 (EMA)

Verwendet die Staccato OBТ (One Breath Technology)



Staccato[®] OBT



Einweg Einzeldosis



Mehrfach Dosis



Wiederverwendbare Einzeldosis

ADASUVE[®] - Loxapin (Alexza / Ferrer)

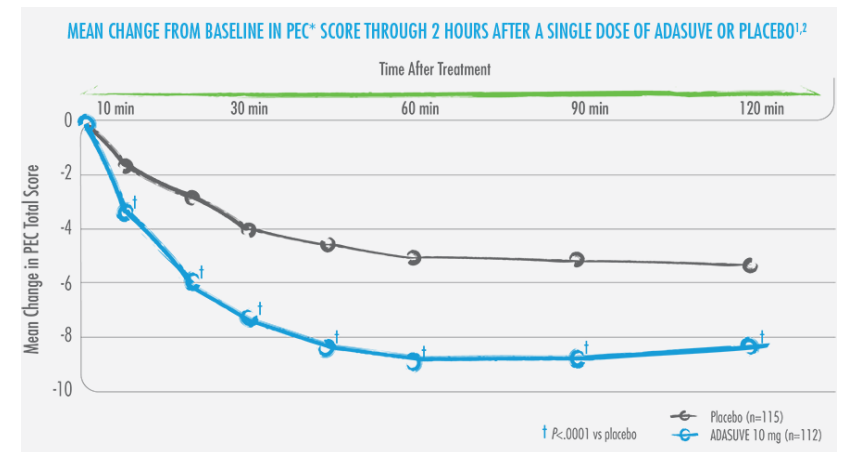
Indikation: Leichte bis mittelschwere Agitiertheit bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung

Zugelassen: 2012 (FDA) / 2013 (EMA)

Verwendet die Staccato OBT (One Breath Technology)

Darf nur im Krankenhausumfeld unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Kosten 1 Dosis €90.76 vs. €0.65 für eine generische Haloperidoltablette



Staccato[®] OBT klinische Studien Pipeline

Compound	Drug product	Manufacturer	Technology	Dose	Indication	Status
Alprazolam	Staccato [®] Alprazolam; AZ-002; STAP-001	Alexza; UCB	Staccato [®] vaporiser	1 and 2 mg	Epilepsy	Phase III initiated in adults; Phase I completed in children
Fentanyl	Staccato [®] Fentanyl; AZ-003; EN-3284	Alexza; Lee's Pharm	Staccato [®] multi-dose vaporiser	25 µg; 23.4 µg ED	Cancer breakthrough pain	Phase II planned for September 2022
Apomorphine	Staccato [®] Apomorphine; AZ-009	Alexza	Staccato [®] vaporiser	n/a	Off episodes in patients with Parkinson's disease	Phase I completed in 2020
Granisetron	Staccato [®] Granisetron; AZ-010	Alexza	Staccato [®] vaporiser	1 and 3 mg	Acute treatment of cyclic vomiting syndrome	Phase II ongoing

¹ ED – Emitted dose





Das erste inhalierbare Insulin

Trockenpulver Formulierung

Zulassung: Januar 2006

Marktrückzug: Oktober 2007

Pfizer Abschreibung \$2.8 Mrd





Before



After









Nachdem Exubera vom Markt genommen wurde, wurden alle anderen Entwicklungsprogramme für inhalative Insulinprodukte innerhalb kürzester Zeit beendet, mit Ausnahme von MannKind

AFREZZA[®] - rh-Insulin (MannKind)

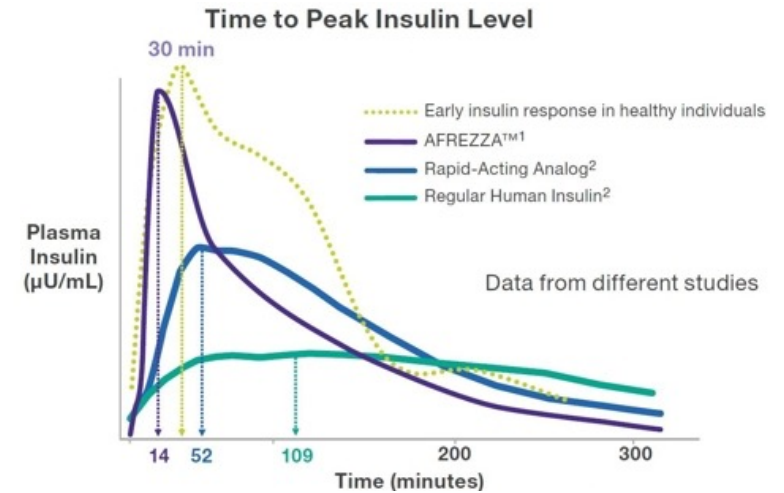
Indikation: Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes in erwachsenen Patienten (pädiatrische Anwendung in Phase 3)

Zugelassen US FDA in 2014, Brasilien in 2019, Indien in Phase 3

Verwendet die Technosphere Technology

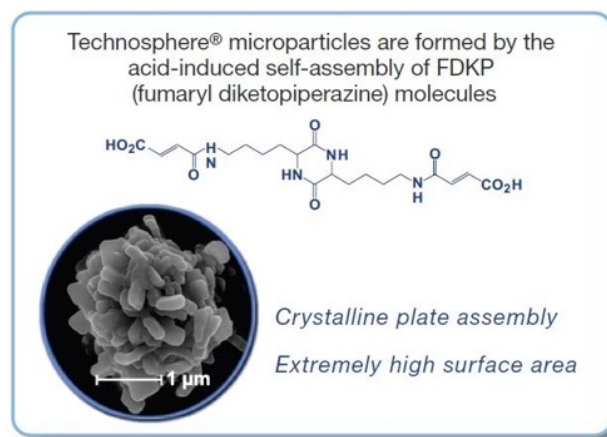
\$0.2 pro Einheit Insulin, verglichen mit ~\$0.37 für eine Einheit Humalog im KwikPen

\$45.8M Gewinn in Q1-3 2024 (verglichen mit \$8.6M in 2015)



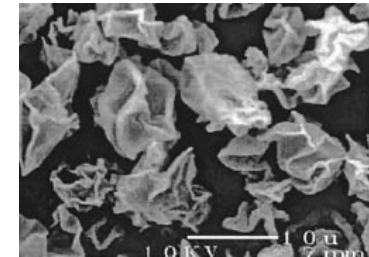
Technosphere[®] Pipeline

Compound	Technology	Indication	Status
Glucagon-like peptide 1	Technosphere [®] DPI	Type 2 diabetes	Phase 1 completed, discontinued
Cannabidiol (licensed to Receptor Life Sciences), RLS103	Technosphere [®] DPI	Performance anxiety and acute panic Epileptic seizures	Phase 1b/2a IND
Epinephrine	Technosphere [®] DPI	Anaphylactic shock	Preclinical
Palonosetron	Technosphere [®] DPI	Chemotherapy-induced nausea and vomiting	Preclinical
Tadalafil	Technosphere [®] DPI	Erectile dysfunction	Preclinical
Sumatriptan	Technosphere [®] DPI	Migraine	Preclinical



INBRIJA® - Levodopa (Acorda / Merz)

Indikation: Behandlung erwachsener Parkinson-Patienten bei Symptomen der Off-Phasen, die unter der Basistherapie mit Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer auftreten



Zugelassen 2018 (FDA) / 2019 (EMA)

Verwendet den Arcus Kapsel DPI (ehem. Alkermes/Civitas)

€17 pro Dosis, verglichen mit €57 für eine Dosis mit dem APO-go® Pen

\$15.3 Mio Gewinn in 2019; \$800 Mio Gewinnvorhersage. \$38.4 Mio in 2023



PIMS-703 - Levodopa (PureIMS)

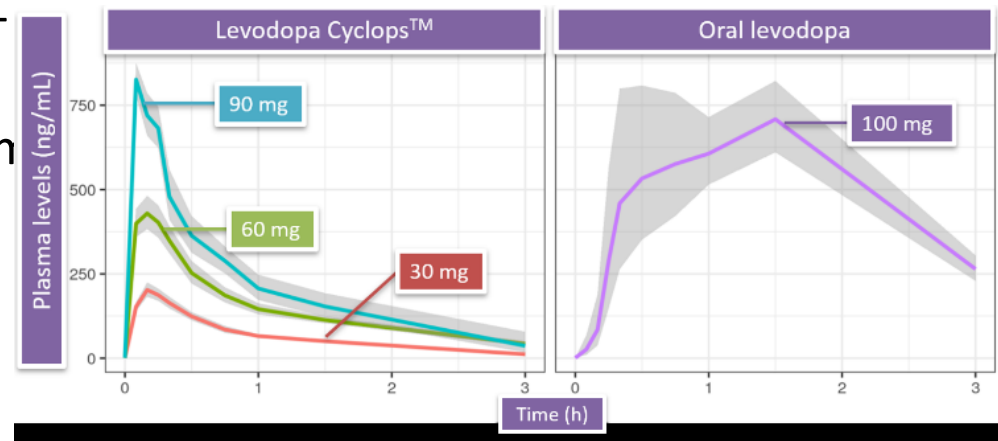
Indikation: Behandlung erwachsener Parkinson-Patienten bei Symptomen der Off-Phasen, die unter der Basistherapie mit Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer auftreten

In Phase II klinischer Studie. FDA hat 505(b)(2) regulatory pathway bestätigt

Verwendet den Cyclops™ DPI

Epinephrin (PIMS-438) zur Behandlung des anaphylaktischen Shock in Phase II.

Phase I mit Dosen von 0.35 bis 1.3 mg zeigte keine unerwünschten Nebenwirkungen



https://youtu.be/dAKp_39uTvk

InRhythm™ - Flecainid-Acetat (InCarda)

Indikation: Behandlung des akuten paroxysmalen Vorhofflimmerns

Phase III terminiert in 06/2023.

Verwendete den Aero Eclipse XL Düsenvernebler (120 mg Dosis, Lungendosis 20 – 60 mg)

Akute Pneumonitis wurde vereinzelt in Patienten beobachtet, die mit Flecainid p.o. behandelt wurden

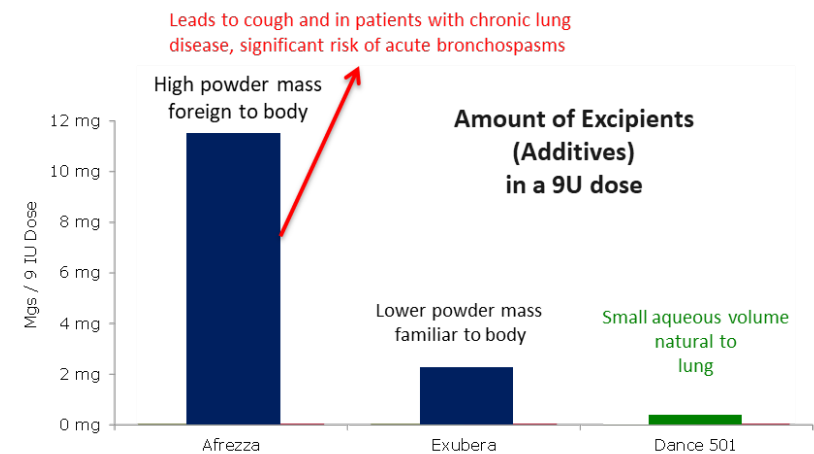
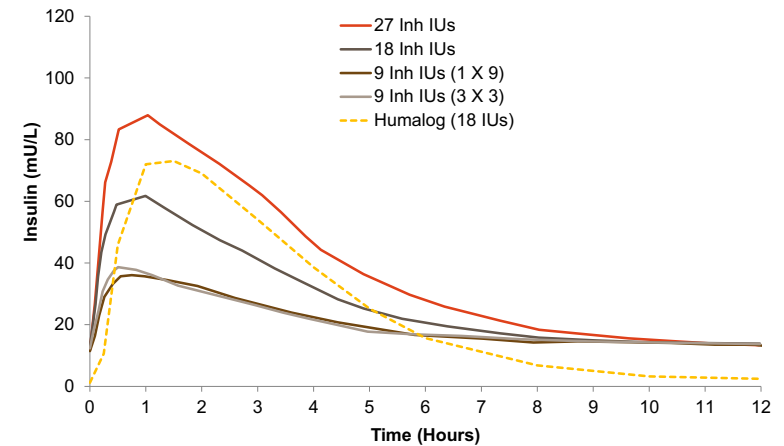


AER-501 - rh-Insulin (Aerami)

Indikation: Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes in erwachsenen Patienten

Phase I und IIa Studien beendet

Verwendet den AFINA Micropumpenvernebler

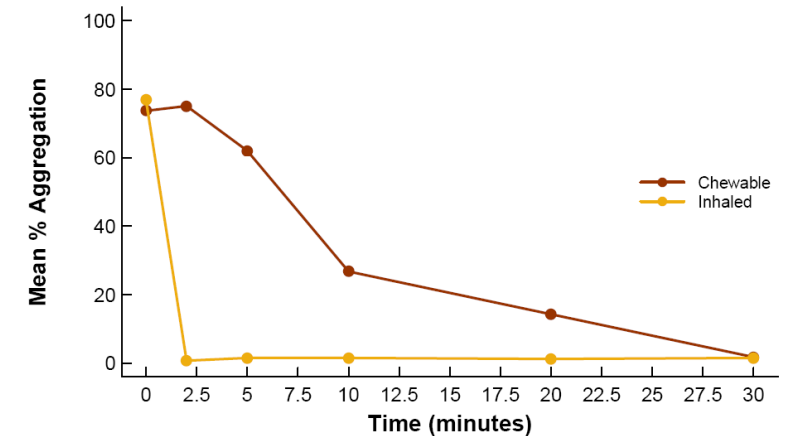
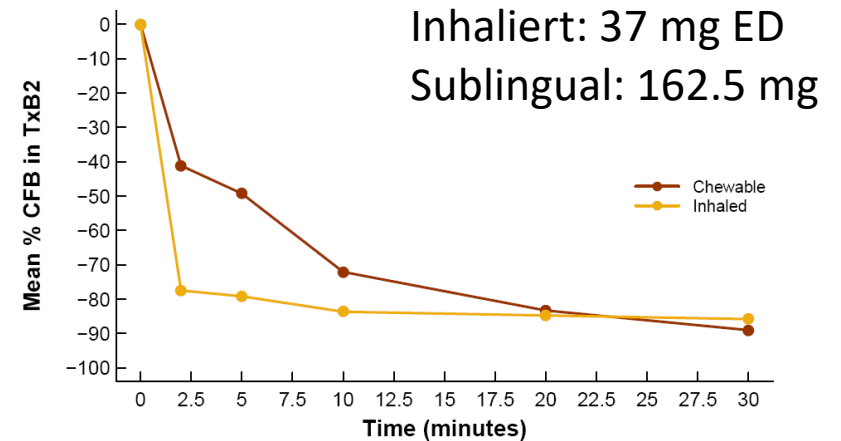
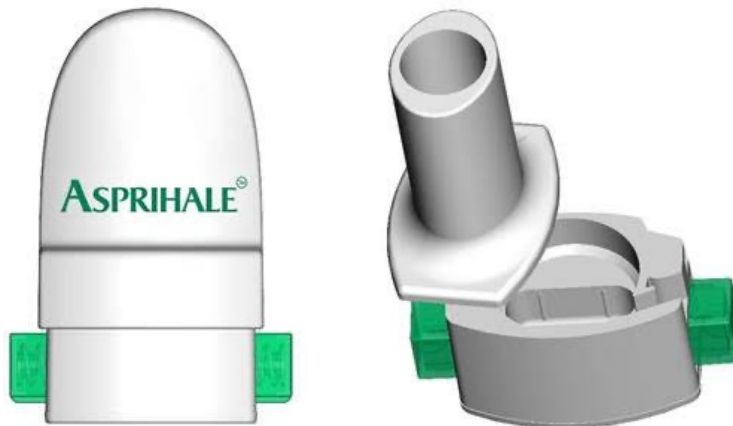


ASPRIHALE[®] - Aspirin (OtiTopic / Vectura)

Indikation: Behandlung des akuten Myokardinfarktes

Dosisfindungsstudie beendet; PK/PD Studie geplant

Verwendet einen kapselbasierenden DPI



Exubera

* 2006

† 2007

Semprana
M.I.A.

AeroLEF

R.I.P.

JOSEPH WALTER LANGSTON
DIED NOV 12 1901
AGED 57 YEARS

ANN LANGSTON

ALBERT LANGSTON
DIED NOV 14 1894
AGED 54 YEARS
WIFE OF
ELLEN LANGSTON
DIED NOV 14 1894
AGED 54 YEARS
WIFE OF
ALBERT LANGSTON



- Systemische Inhalation ist sicher und effizient, wie inhaliertes Insulin gezeigt hat
- Inhalatoren und Formulierungen zur Applikation hoher Dosen (≤ 100 mg) zur Lungenperipherie sind verfügbar
- Die wahre Herausforderung scheint die Identifizierung einer Marktnische und eine erfolgreiche Markteinführung zu sein
- Es gibt ernstzunehmende Konkurrenz von parenteralen, nasalen, sublingualen und rektalen Darreichungsformen, die ebenfalls in der Entwicklung sind (z.B. DHE, Epinephrin)
- Die Entwicklung von inhalierten Arzneimitteln ist aufwändig und teuer (Inhalator, Formulierung, Arzneimittel-Medizinprodukt-Kombination, Sterilität, große klinische Studien, die von den Zulassungsbehörden verlangt werden)
- *Repurposing* von zugelassenen Arzneistoffen kann von Vorteil sein und Kosten sparen, besonders bei der FDA (505(B)(2) NDA)
- Der Fokus sollte auf den Vorteilen der pulmonalen Route liegen: Patientenfreundlichkeit and schnelle und vollständige Absorption relativ großer Dosen mit schnellem Wirkungseintritt (Dafür haben wir den Tennisplatz)