

DISS. ETH NO. 20998

**ON FICTIONS AND REALITIES IN DRUG DEVELOPMENT
- AN ACCOUNT ON RATIONALITY IN DRUG DEVELOPMENT**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

MARTIN RENÉ BOYER

Dipl. Natw. ETH, Swiss Federal Institute of Technology Zurich

8 May 1979

citizen of

Austria

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Gerd Folkers
Prof. Dr. August Schubiger
Prof. Dr. Michael Hampe

2013

ABSTRACT

The development of useful, curing, specific and safe drugs is a laborious, delicate and cost intense underpinning taking place within a complex framework of as much political, social, as scientific and biological constraints. The complexity of biology is faced by an ever increasing amount of knowledge and sets of technologies and models enabling ever more structured approaches and allowing for even more specific interactions to treat manyfold diseases. To models, technologies and biological knowledge at hand a certain degree of rationality is ascribed in drug development. Taken together, this possibilities permit the description of diseases in molecular terms and enable goal-oriented procedures to take place. Even though the technological and scientific advances in the domain of drug development are striking and highly valuable, the pharmaceutical industry is facing decreasing rates of new drug launches and likewise a diminishing productivity. Hence, continually larger amounts of money have to be invested to bring new products to the market. The ambition of the present work is to scrutinise the state-of-the-art of contemporary pharmacological research and drug development, and also to elucidate some potential reasons explaining the shrinking overall productivity of the pharmaceutical industry. Specially considered will be the imputed rationality of processes and technologies employed in present-day drug development, where and when rational strategies emerged and how they are assessed.

The origins of rational drug development is retraced along the scientific career of Paul Ehrlich who first succeeded developing, in rational terms, a synthesised, specific chemotherapeutic: the syphilis drug Salvarsan. The development of Sunitinib has proven a genuine example illuminating present-day drug development and raising many questions concerning the validity of the employed and allegedly rational methods and technologies. An introspection into present-day industry based drug development as it is perceived by research and development experts at a single research division of a global pharmaceutical company shows that, behind the cover, a rather different story of drug development can be narrated. Besides trying to elucidate the reasons for the drop of productivity, the questionnaire at-

tempted to clarify the role of the rationality ascribed to many development processes. Moreover, models, technologies, strategies and key concepts applied are evaluated concerning their usability in the day by day drug development processes for the creation of new products. Among those figure technologies as omics, strategies as repositioning and key concepts as personalised health care. The three accounts are bracketed and merged by a detailed introduction and a comprehensive conclusion.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung von nützlicher, heilender, spezifischer und sicherer Arzneimittel ist ein arbeits-, delikates- und kostenintensives Unterfangen, welches in einem komplexen Bezugssystem aus politischen, sozialen, wissenschaftlichen und biologischen Rahmenbedingungen stattfindet. Der Komplexität der Biologie wird mit einer ständig wachsenden Menge an Wissen und einer Reihe von Technologien und Modelle begegnet, die immer strukturiertere Ansätze ermöglichen und hierdurch erlauben spezifischere Wechselwirkungen aufzudecken, so dass eine Vielzahl von Krankheiten behandelt werden können. Den verwendeten Modellen, den Technologien und dem biologischen Wissen wird in der Medikamentenentwicklung ein gewisses Mass an Rationalität zugeschrieben. Zusammengenommen, erlauben diese Möglichkeiten die Definition von Krankheiten auf molekularer Ebene und ermöglichen so eine zielgerichtete Herangehensweise. Auch wenn die technologischen und wissenschaftlichen Errungenschaften im Bereich der Entwicklung von Medikamenten auffällig und überaus wertvoll sind, sieht sich die pharmazeutische Industrie mit abnehmenden Raten neuer Medikamentenentwicklungen und einer abnehmenden Produktivität konfrontiert. Immer größere Geldbeträge müssen investiert werden, um neue Produkte auf den Markt zu bringen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den aktuellen Stand der pharmakologischen Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln eingehend zu hinterfragen und mögliche Gründe für die insgesamt schrumpfenden Produktivität der pharmazeutischen Industrie aufzuführen. Besondere Berücksichtigung erhält die in der heutigen Medikamentenentwicklung verwendeten Prozessen und Technologien unterstellte Rationalität, sowie, wo und wann diese rationalen Strategien entwickelt wurden und wie deren Wert heute einschätzt wird.

Die Ursprünge der rationalen Medikamentenentwicklung wird entlang der wissenschaftlichen Karriere von Paul Ehrlich nachgezeichnet, welchem es als erster gelang ein synthetisches und spezifisches Chemotherapeutikum nach einem rationalen Verfahren zu entwickeln: das Syphilis Medikament Salvarsan. Die Entwicklung vom Medikament Sunitinib erwies sich als eingängiges Beispiel, welches über die heutigen Medikamentenentwicklung Aufschluss gibt und hierdurch viele Fragen bezüglich der Gültigkeit der verwendeten und vorgeblich rationalen Methoden und Technologien aufwirft. Eine Innenansicht der heutige industriebasierten Medikamentenentwicklung, wie sie durch Forschungs- und Entwicklungsexperten an einem einzelnen Forschungsstandort eines weltweit tätigen Pharmaunternehmen wahrgenommen wird, zeigt, dass sich hinter dem blendenden Schirm, etwas andere Geschichten über die Entwicklung von Medikamenten erzählt werden können. Nebst der Bemühung Gründe für den Produktivitätsschwund aufzuführen, versucht der Fragenkatalog die Rolle die dem Medikamentenentwicklungsprozess zugeschriebene Rationalität nachzugehen. Darüber hinaus wird die Verwendbarkeit von Modellen, Technologien, Strategien und Schlüsselbegriffen hinsichtlich ihrer tagtäglichen Verwendbarkeit im Medikamentenentwicklungsprozess für die Herstellung neuer Produkte untersucht. Vorgestellt werden Technologien wie omics, Strategien wie Repositioning und Schlüsselbegriffe wie personalisierte Medizin. Eingeklammert und zusammengeführt werden die drei Teilanalysen durch eine ausführliche Einführung und eine umfassende Schlussfolgerung.