

Η ιστορία των αντιμικροβιακών φαρμάκων

Δρ Σωτήρης Μιχαλέας,
Φαρμακοποιός MSc PhD, Επίκουρος Καθηγητής
Πρόεδρος Τμήματος Επιστημών Ζωής, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο

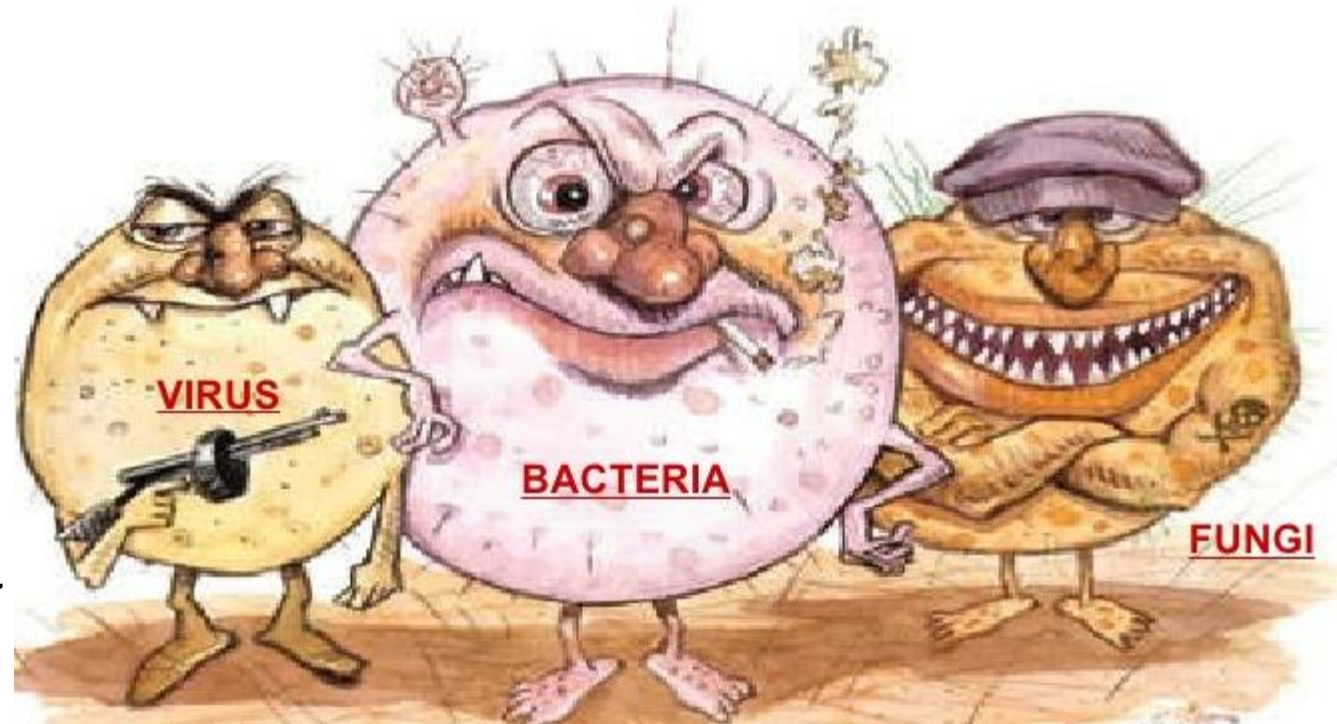
Περίγραμμα Παρουσίασης

- Ορισμοί
- Σύντομη ιστορική αναδρομή στην ανακάλυψη των αντιβιοτικών
- Η χρυσή εποχή των αντιβιοτικών και το σημερινό κενό καινοτομίας
- Η έρευνα σήμερα για την ανάπτυξη των αντιβιοτικών του αύριο

Ορισμοί

Τι είναι η λοίμωξη.

- Είναι η είσοδος ενός παθογόνου μικροοργανισμού στον οργανισμό
- Οι λοιμώξεις είναι συχνές και προκαλούν ασθένειες που επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία
- Πολλές από τις λοιμώδεις νόσους οφείλονται σε βακτήρια
- Οι λοιμώξεις από τα βακτήρια είναι δυνατόν να προληφθούν, να ελεγχθούν και να καταπολεμηθούν με τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων που είναι ευρέως γνωστά ως αντιβιοτικά.



Τι είναι τα αντιμικροβιακά

- Είναι οι ενώσεις που εμποδίζουν την ανάπτυξη ή καταστρέφουν μικροοργανισμούς (κυρίως βακτήρια)
- Οι ενώσεις αυτές μπορεί να είναι συνθετικής προέλευσης ή να παράγονται από μικροοργανισμούς π.χ. μύκητες

Ο όρος αντιβιοτικό

- Η συνύπαρξη δύο μικροοργανισμών στο ίδιο περιβάλλον μπορεί να οδηγήσει σε δύο καταστάσεις
- Συμβίωση θετική συνύπαρξη των μικροοργανισμών
- Αντιβίωση: ο ένας από τους δύο μικροοργανισμούς προσπαθεί να καταστρέψει τον άλλο ώστε να επιβιώσει
- Με τον όρο αντιβιοτικά συνήθως αναφερόμαστε στις αντιμικροβιακές ενώσεις που παράγονται από μικροοργανισμούς με σκοπό να καταπολεμήσουν την ανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών (Selman Waksman 1942)

Επιστημονικός ορισμός

- Κάθε ένωση που πληροί τα ακόλουθα κριτήρια
 - Είναι προϊόν του μεταβολισμού ενός μικροοργανισμού καθώς και τα ημισυνθετικά και συνθετικά τους ανάλογα
 - Ανταγωνίζεται την επιβίωση ή την ανάπτυξη ενός ή περισσότερων ειδών μικροοργανισμών
 - Είναι αποτελεσματική σε χαμηλές συγκεντρώσεις

Φάσμα δράσης αντιβιοτικών

EXAMPLES:

Carbapenems

Chloramphenicol

3rd generation fluoroquinolones

2nd, 3rd and 4th generation Cephalosporins
tetracyclines

EXAMPLES:

Penicillin

Lincosamides

Glycopeptides

streptogramins

Rifamycin

Ευρύ
Gram+
Gram-
Αερόβια
αναερόβια



Στενό

Βακτηριοστατικά και Βακτηριοκτόνα

EXAMPLES:
Chloramphenicol
Erythromycin
Clindamycin
Sulfonamides
Trimethoprim
Tetracyclines



EXAMPLES:
Aminoglycosides
Beta-lactams
Vancomycin
Quinolones
Rifampin
Metronidazole

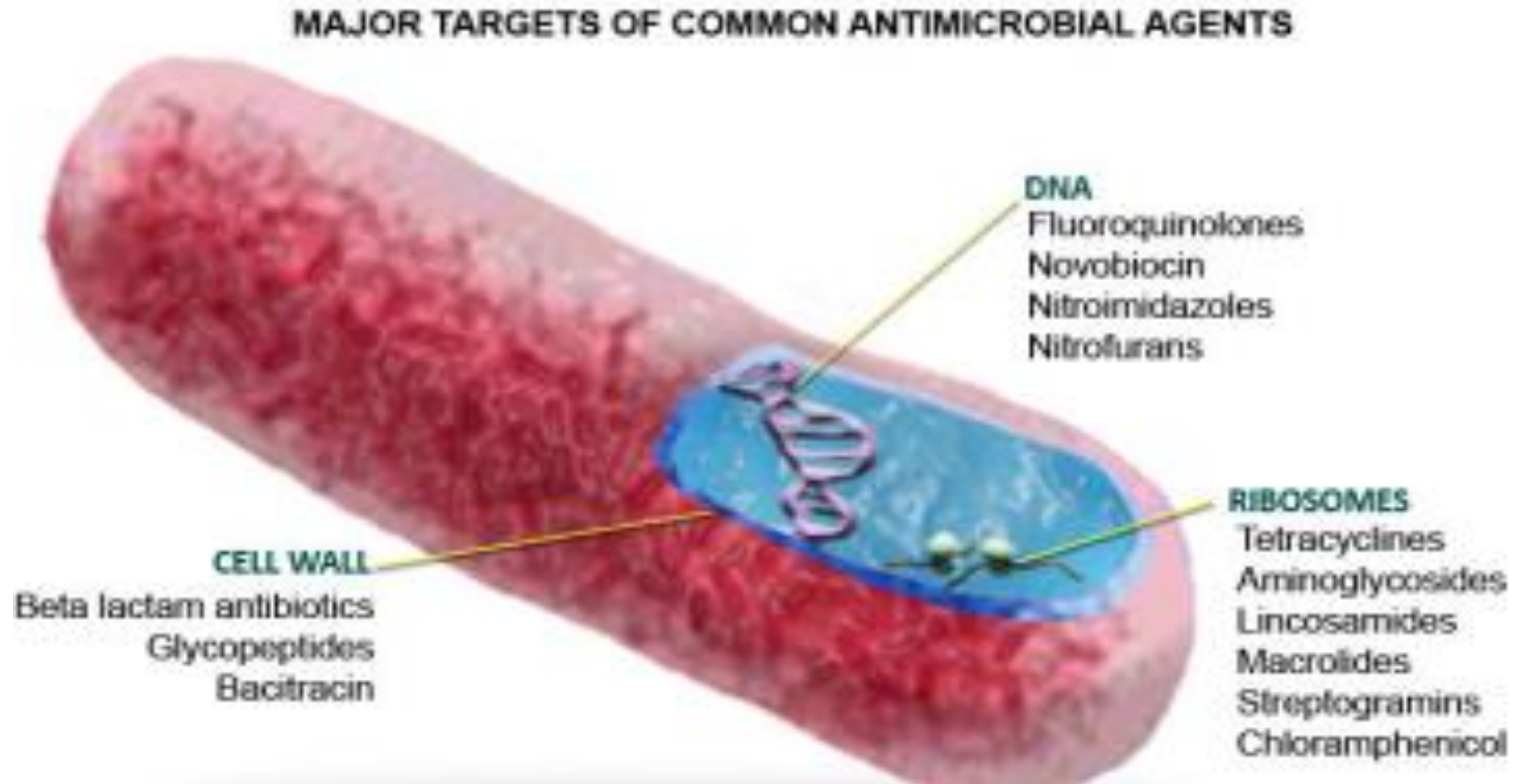




Ενέσιμα ή από του
στόματος



Μηχανισμός δράσης



Σύντομη ιστορική αναδρομή

Τα πρώτα συνθετικά αντιμικροβιακά

Η ιστορία της πενικιλίνης

Χρονολόγιο

- **1863/1905** Ανακάλυψη του πρώτου αρσενικούχου χημειοθεραπευτικού (Atoxyl)
- **1909** Ανακάλυψη της πρώτης θεραπείας κατά της σύφιλης **Salvarsan**
- **1928** Ανακάλυψη της πενικιλίνης
- **1932** Ανακάλυψη της πρώτης σουλφοναμίδης (Prontosil®)
- **1943** Αμινογλυκοσίδες **Streptomycin**: πρώτη θεραπεία της φυματίωσης
- **1945** Τετρακυκλίνες Aureomycin®
- **1948** κεφαλοσπορίνες Cephalosporin C, Cephalothin
- **1952** μακρολίδια Ερυθρομυκίνη A
- **1956** γλυκοπεπτίδια Vancomycin, Bleomycin
- **1961** κινολόνες Ναλιδιξικό Φλουμεκίνη
- **1976** καρβαπενέμες Carbarpenem (Imepenem 1986)

Το πρώτα συνθετικά αντιμικροβιακά



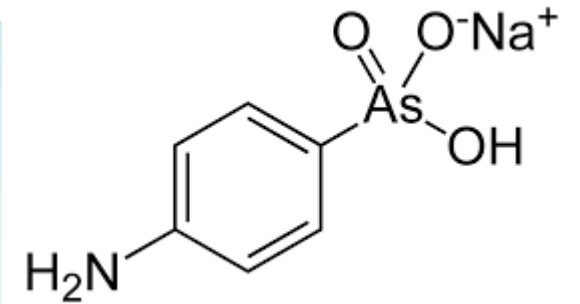
Paul Ehrlich 1854-1915

Ο πρωτοπόρος της
χημειοθεραπείας



The Magic Bullet

- Target
- Magic Bullet
- Pharmacophore
- Chemotherapeutic
- Experimental model for assays
- Chemotherapeutic index



Arsanilic acid
Aniline+arsenic acid

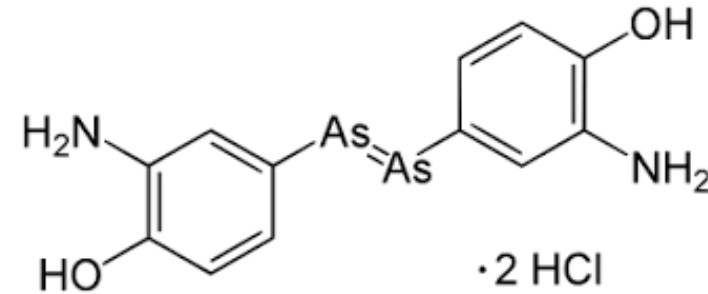
Atoxyl, 1863/1905: Το πρώτο
συνθετικό χημειοθεραπευτικό
με δράση κατά του
τρυπανοσώματος.
Ισχυρά τοξικό

$$\text{δείκτης χημειοθεραπευτικότητας} = \frac{\text{ελάχιστη θεραπευτική δόση}}{\text{ελάχιστη ανεκτή δόση}}$$

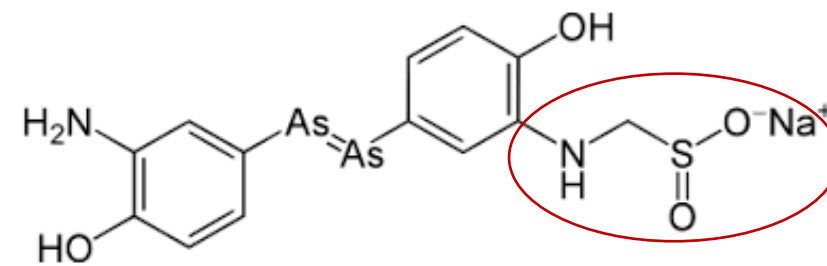
Salvarsan: “Saved by the arsenic”

- Δραστικά κατά της σύφιλης
- Προβλήματα διαλυτότητας
- Μεγάλη διάρκεια θεραπείας
- Ισχυρά τοξικά
- Erlich, Fournneau, Berthaim, Hata

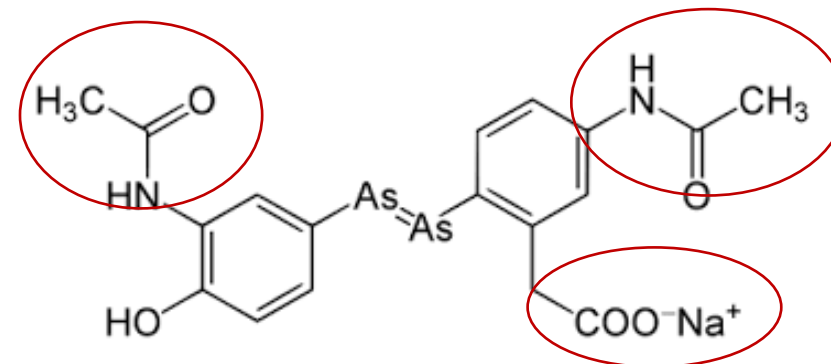
“



Arsphenamine
Salvarsan,
 Κατά της σύφιλης
Treponema pallidum



Neo-Salvarsan
 Βελτιωμένη
 διαλυτότητα



Solu-Salvarsan

For an invention to succeed 4Gs are required”

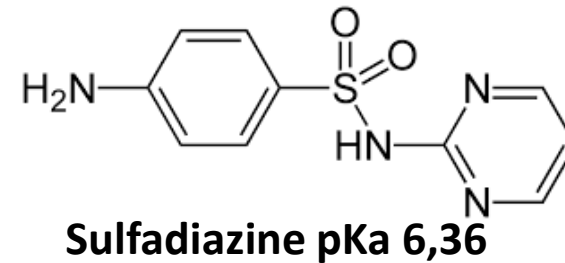
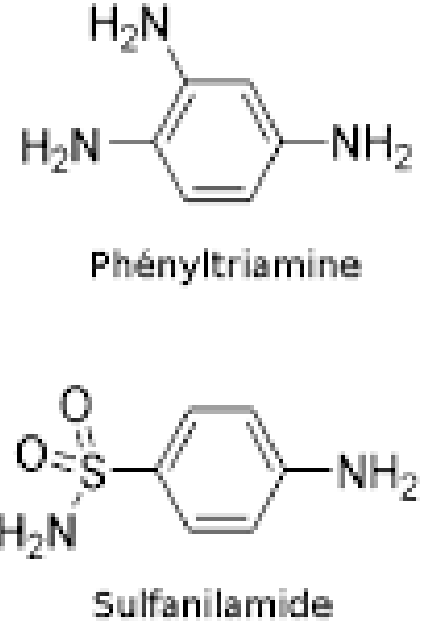
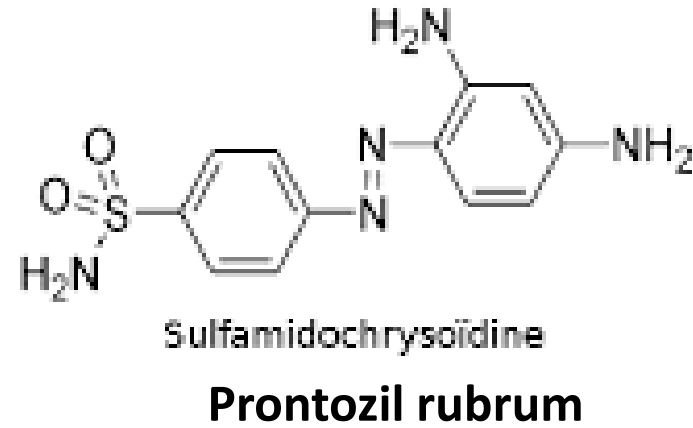
- Geist (μια καλή ιδέα)
- Geduld (υπομονή)
- Glück (τύχη)
- Geld (χρήματα)

P. Erlich (1854-1915)

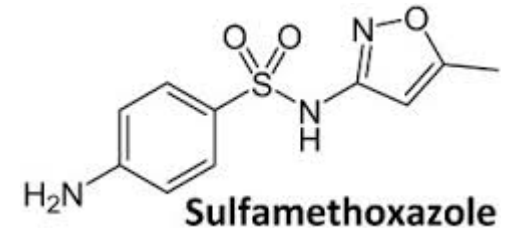
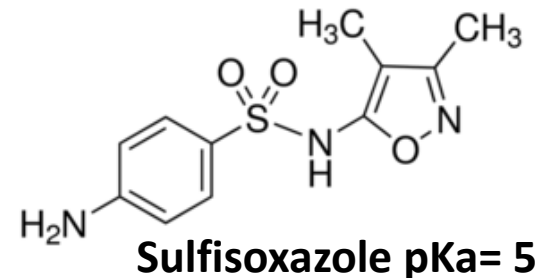


Τα πρώτα συνθετικά σουλφοναμίδια-Prontosil

- Σύνθεση από την Bayer 1930
- Ανάπτυξη αζωχρωμάτων με σουλφονάμιδο ομάδες για ισχυρότερη προσκόλληση στις πρωτεΐνες του μαλλιού
- Ισχυρότερη σύνδεση και στις πρωτεΐνες των μικοοργανισμών
- Ο Dr. Grerhard Domagk το 1930 ανακάλυψε τη δράση του Prontosil rubrum έναντι σταφυλοκόκκων και στρεπτοκόκκων σε ποντίκια
- Τα Σουλφοναμίδια αποτελούν ευρεία τάξη δραστικών ενώσεων με αντιμικροβιακή, υπογλυκαιμική, διουρητική δράση

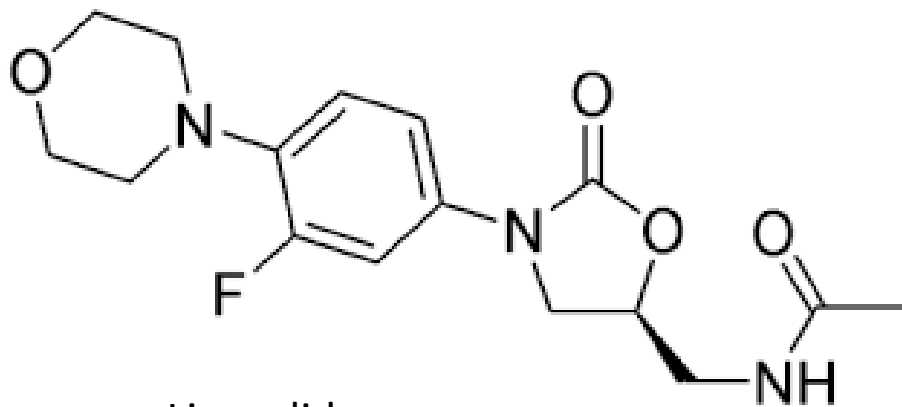


Δραστικός Μεταβολίτης
Prontosil album pKa 10,6

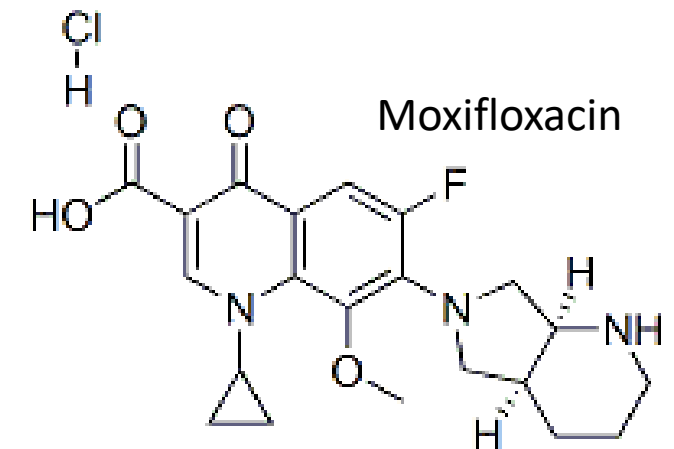
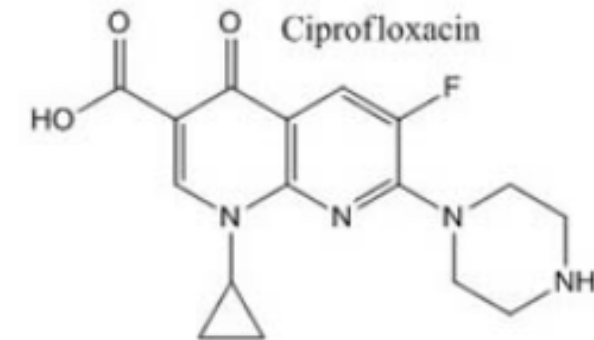
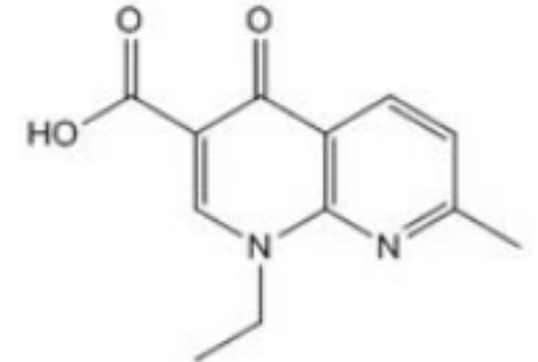


Άλλα συνθετικά αντιμικροβιακά

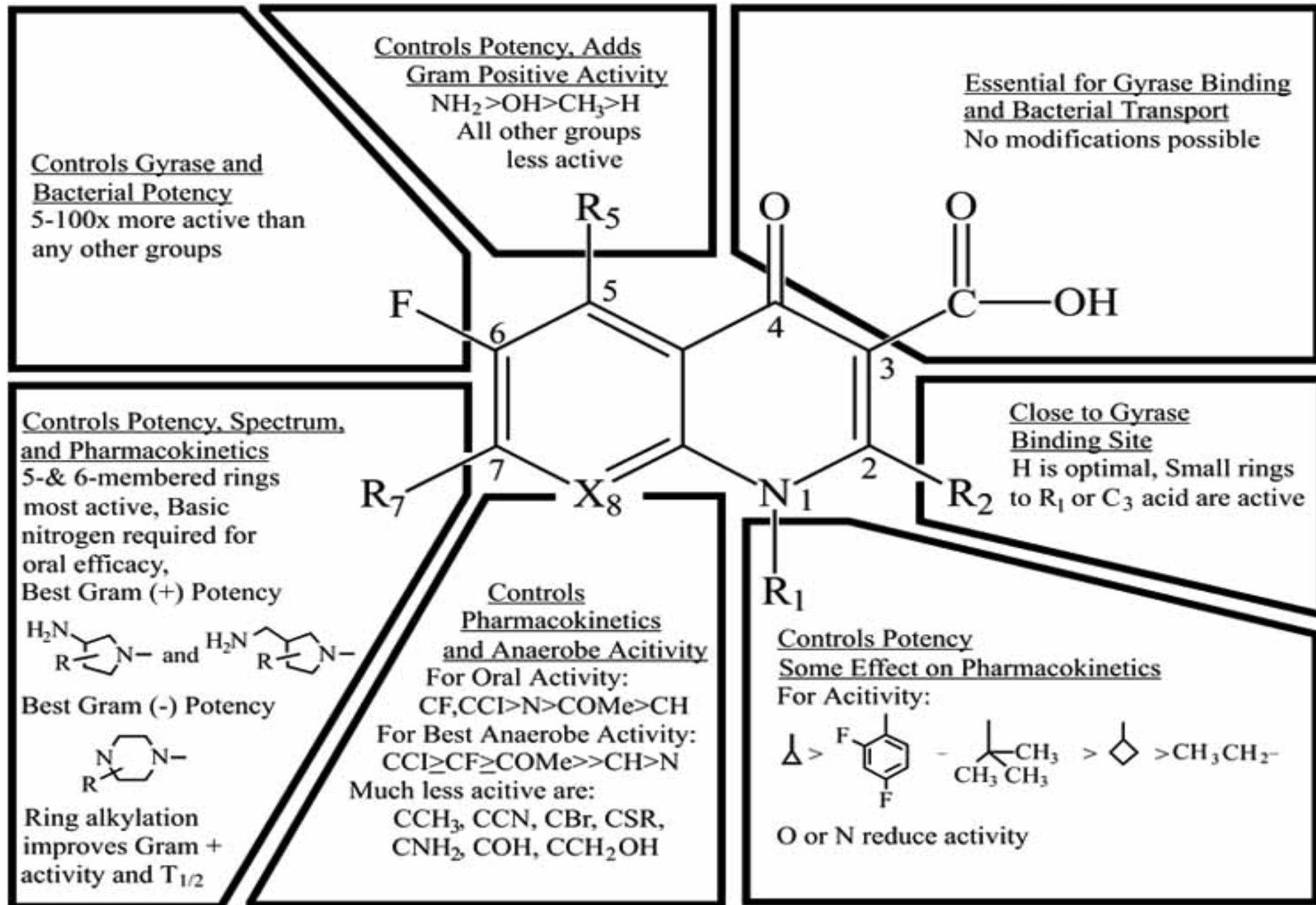
- Κινολόνες: Αναστολείς DNA γυράσης
 - Ναλιδιξικό οξύ (1962) και παράγωγα (1^η γενιά)
 - Νορφλοξασίνη (1983) και Σιπροφλοξασίνη (1986) (2^η γενιά)
 - Μοξιφλοξασίνη (1999) (3^η γενιά)
- Λινεζολίδα αναστολέας πρωτεϊνοσύνθεσης

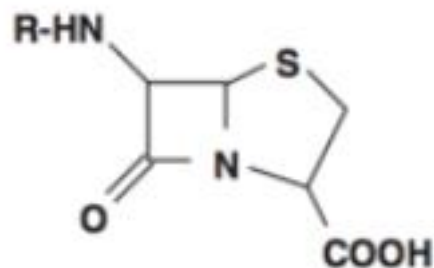


Linezolid



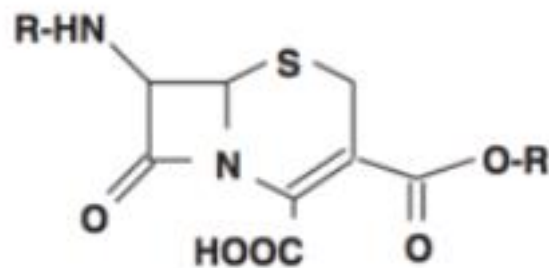
Κινολόνες





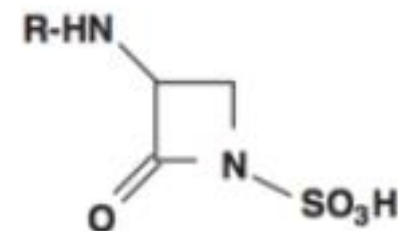
Penicillins

Penicillin G (e.g. benzylpenicillin)
Penicillin V (e.g. Phenoxymethylpenicillin)
Penicillin M (e.g. Oxacillin, Cloxacillin)
Aminopenicillins (e.g. Amoxicillin)
Carboxypenicillins (e.g. Ticarcillin)
Ureidopenicillins (e.g. Piperacillin)
Aminidopenicillins (e.g. Pivmecillinam)



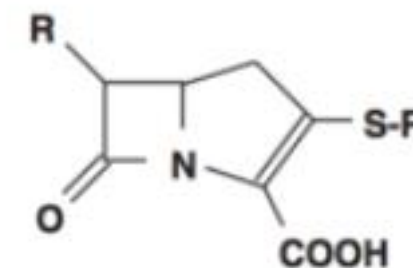
Cephalosporins

1st generation (e.g. Cefalotin)
2nd generation (e.g. Cefoxitin, Cefuroxime)
3rd generation (e.g. Cefotaxime, Ceftazidime)
4th generation (e.g. Cefepime, Cefpirome)



Monobactams

Aztreonam



Carbapenems

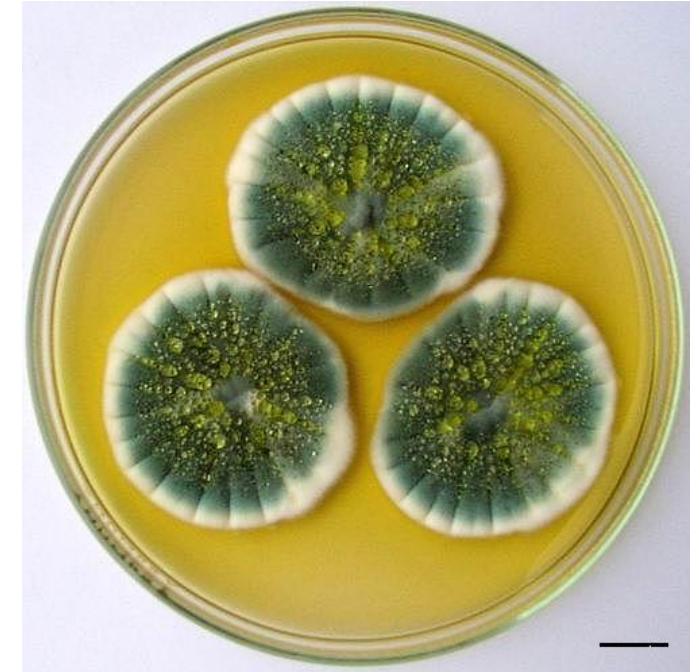
Imipenem
Meropenem
Ertapenem
Doripenem

Λακταμικά Αντιβιοτικά

Ιστορική αναδρομή

Η Ιστορία της Πενικιλίνης-Αρχαιότητα

- Οι Σουμέριοι γιατροί έδιναν στους ασθενείς σούπα μύρας με κέλυφος χελώνας και δέρμα φιδιών
- Οι βαβυλώνιοι γιατροί θεράπευαν τα μάτια με μίγμα χολής και ξινισμένου γάλατος
- Οι Έλληνες και οι Ινδοί χρησιμοποιούσαν την μούχλα και ορισμένα φυτά για την θεραπεία των λοιμώξεων
- Οι Έλληνες και οι Σέρβοι χρησιμοποιούσαν το μουχλιασμένο ψωμί για την θεραπεία τραυμάτων και λοιμώξεων
- Στη Ρωσία οι χωρικοί χρησιμοποιούσαν ζεστό χώμα για τη θεραπεία μολυσμένων πληγών



Η Ιστορία της Πενικιλίνης-Σύγχρονη εποχή

1640

Ο **John Parkinson**, βοτανολόγος του Βασιλιά Καρόλου του 1^{ου} καταγράφει τις θεραπευτικές ιδιότητες της μούχλας έναντι των μολύνσεων

1871

Ο **Joseph Lister** παρατηρεί την δράση του *penicillium glaucum* στα βακτήρια. Δεν μελετήθηκε περαιτέρω.

1876

Ο **John Tyndall**, βρετανός ιατρός, παρατηρεί ότι το *penicillin notatum* (μούχλα) καθυστερεί τη βακτηριακή ανάπτυξη. Δεν διερευνήθηκε περαιτέρω.

1897

Ο **Ernest Duchesne**, γάλλος ιατρός, ανακαλύπτει τις θεραπευτικές ιδιότητες του *penicillium glaucum*. Σε ηλικία μόλις 23 ετών δεν τον λαμβάνουν στα σοβαρά. Η θητεία στον στρατό εμπόδισε την περαιτέρω έρευνα

Μεσαίωνας

Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα τραυματισμένα άλογα που φέρουν σέλες με μούχλα αναρρώνουν ταχύτερα από εκείνα που φέρουν σέλες χωρίς μούχλα.

1870

Ο **Sir John Scott Burdon-Sanderson** παρατήρησε ότι υγρό καλλιέργειας καλυμμένο με μούχλα δεν επιτρέπει την ανάπτυξη βακτηρίων

1928

Ο **Alexander Fleming** παρατηρεί την επίδραση του *penicillium notatum* στην βακτηριακή ανάπτυξη. Δημιουργεί μια καθαρή καλλιέργεια και απομονώνει το αντιβιοτικό το οποίο αποκαλεί πενικιλίνη

1939

Οι **Florey & Chain** αναγνωρίζουν την αντιβακτηριακή δράση της πενικιλίνης

Παραγωγή Πενικιλίνης στον Β' Παγκόσμιο πόλεμο



Sir Alexander Fleming



Ernst Boris Chain
906-1979)



Sir Howard Walter Florey
(1898-1968)

Ανακάλυψη
πενικιλίνης
από τον
Alexander
Flemming

1928

Ο πρώτος ασθενής
που σώθηκε με
χορήγηση
πενικιλίνης

1942

Πρώτη δοκιμή σε
στρατιώτες (23 δισ
μονάδες)

1944

Παράγεται η πρώτη
αποτελεσματική και
σταθερή μορφή

1940

Απομονώνεται στέλεχος
του μύκητα με αυξημένη
δυνατότητα παραγωγής

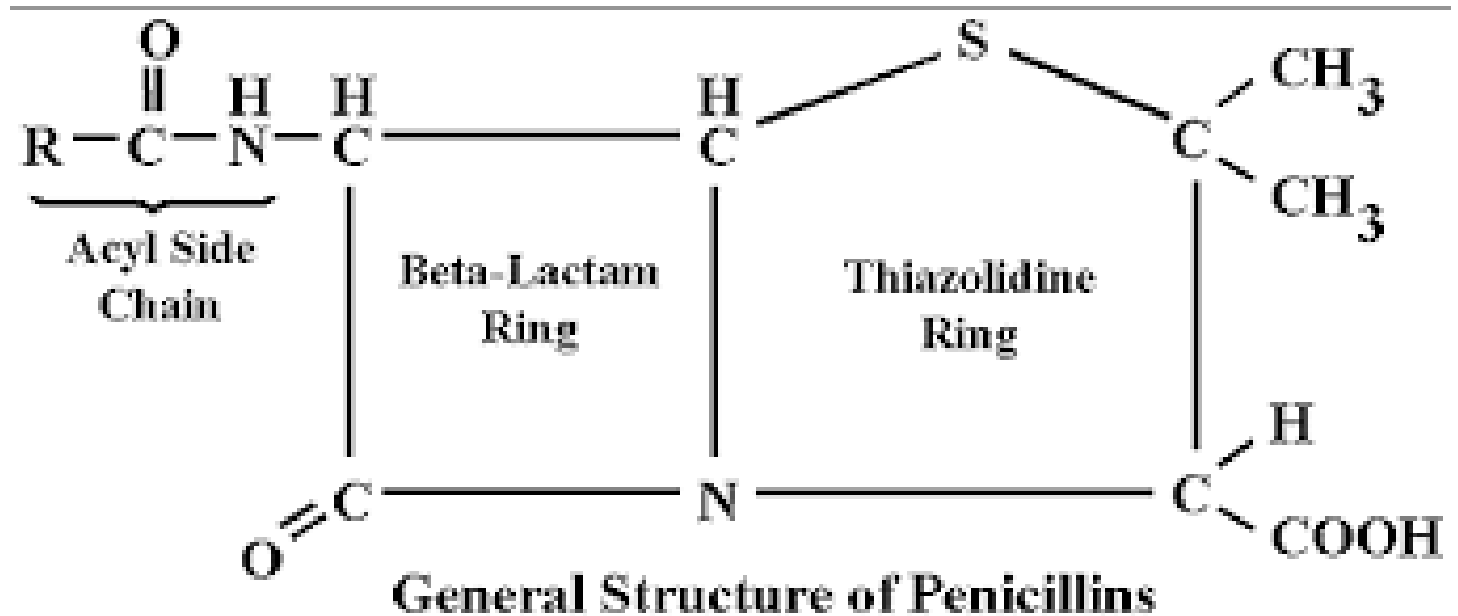
1943

7952 δισ μονάδες
παράγονται για χρήση
από το στρατό)

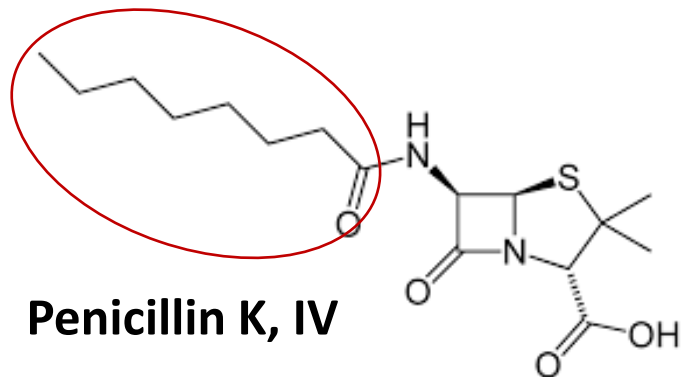
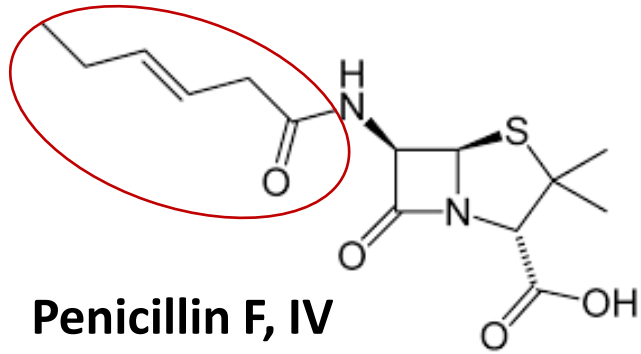
1945

Δομή των πενικιλινών

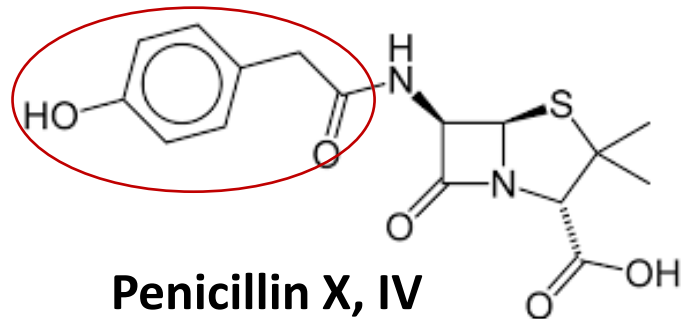
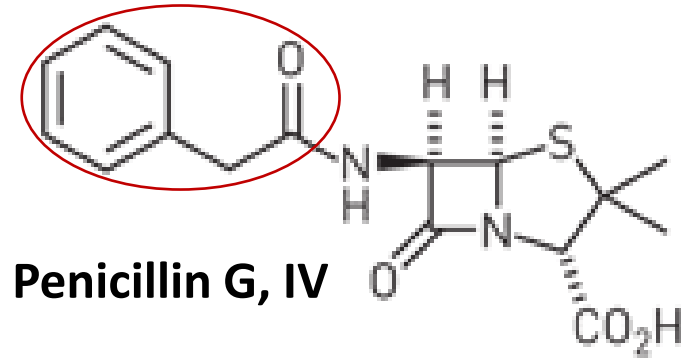
- Η δομή των πενικιλινών διευκρινίστηκε με κρυσταλλογραφία από τους Hodgkin & Low στην Οξφόρδη το 1945.
- Οι πρώτες πενικιλίνες ήταν ενέσιμες.
- Βασικό πρόβλημα η σταθερότητα λακταμικού δακτυλίου στο pH του ΓΕΣ
- Στόχος η δυνατότητα χορήγησης από το στόμα



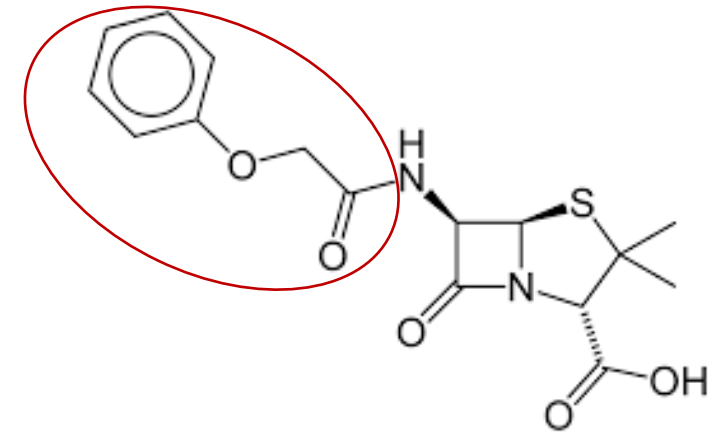
Παράγωγα Πενικιλίνης



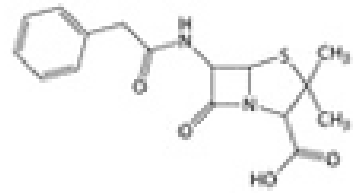
**Μόρια Ασταθή με χαμηλή
βιοδιαθεσιμότητα**



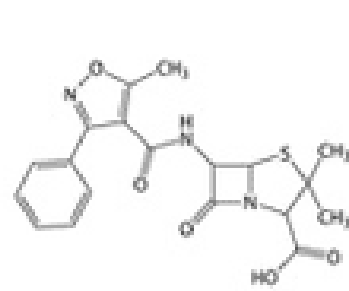
**Βελτιωμένη σταθερότητα με
καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα**



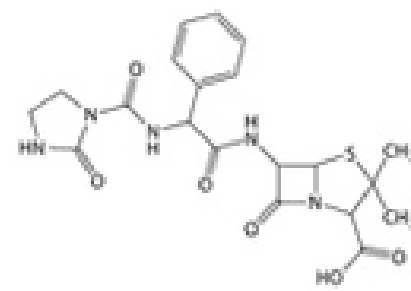
**Καλή σταθερότητα Δυνατή η
χορήγηση από το στόμα**



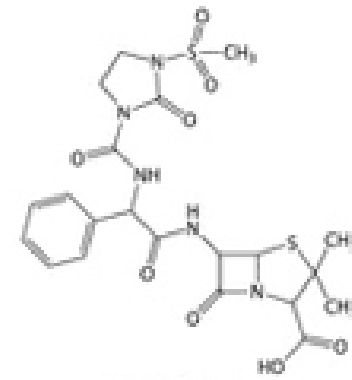
Benzylpenicillin



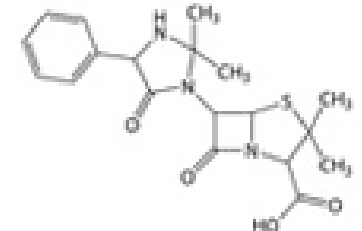
Oxacillin



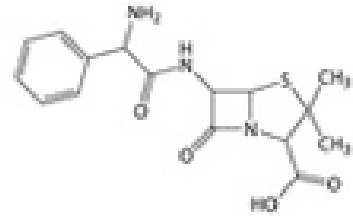
Azlocillin



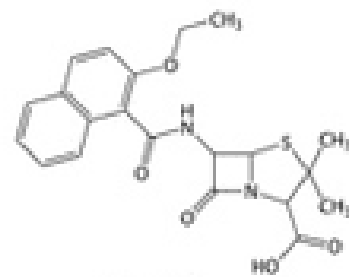
Mezlocillin



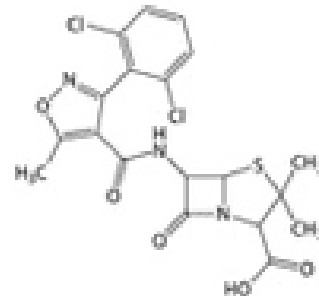
Hetacillin



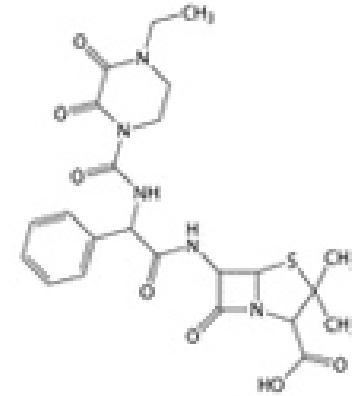
Ampicillin



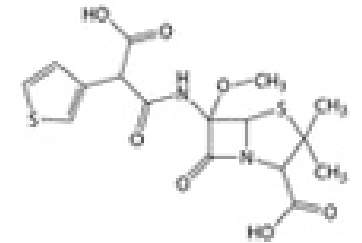
Nafcillin



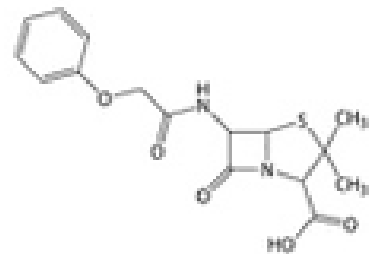
Dicloxacillin



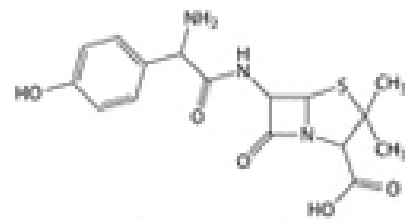
Piperacillin



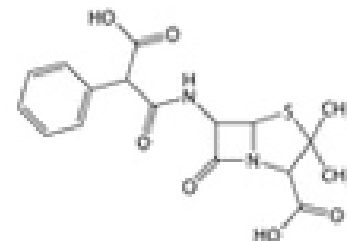
Methoxyticarcillin



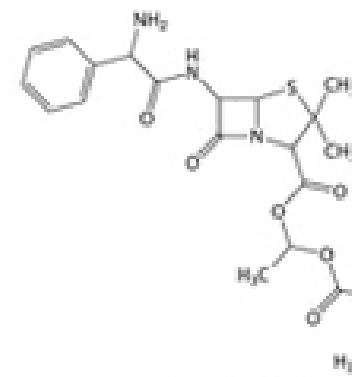
Phenoxyethylpenicillin



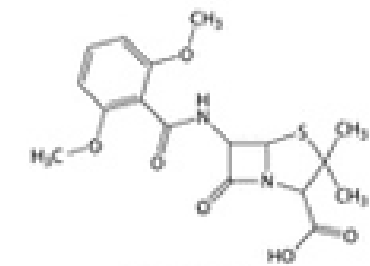
Amoxicillin



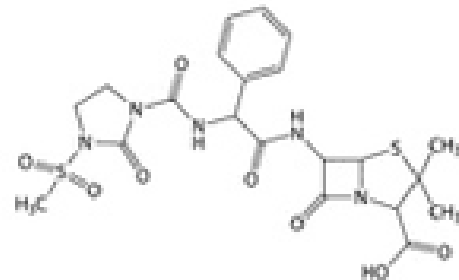
Carbenicillin



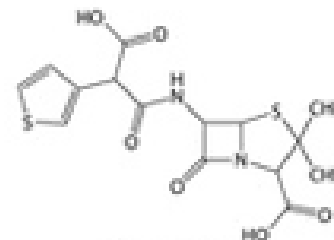
Bacampicillin



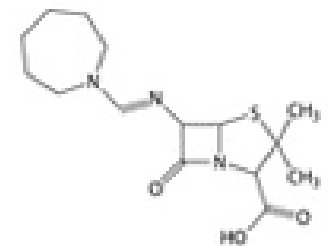
Methicillin



Mezlocillin



Ticarcillin



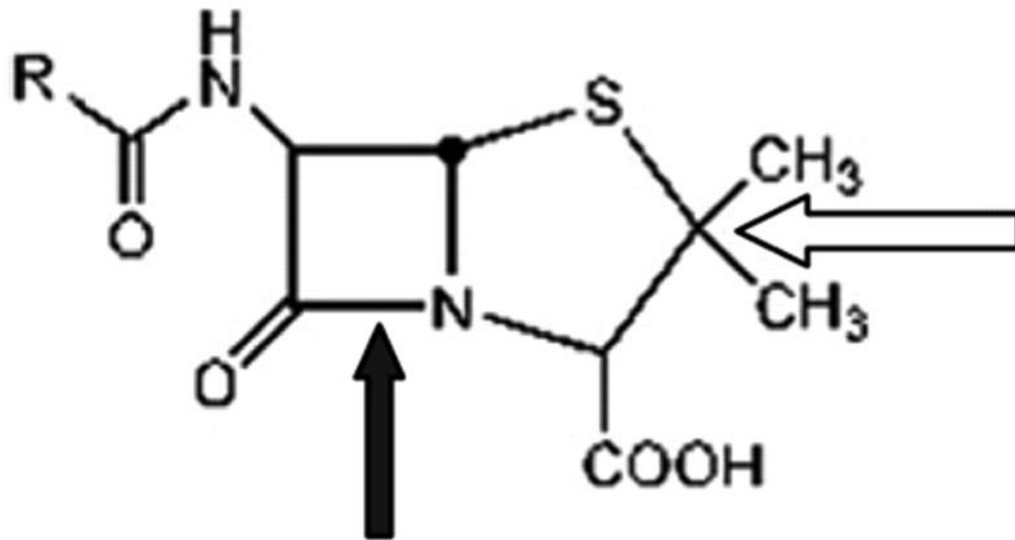
Mecillinam

Κεφαλοσπορίνες

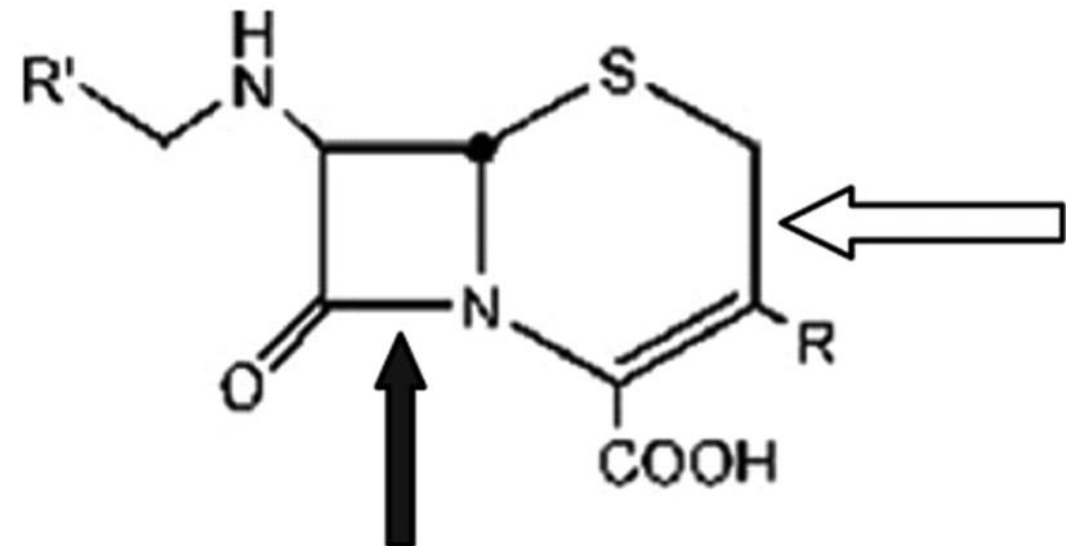
Οι πρώτες κεφαλοσπορίνες ανακαλύπτονται την περίοδο 1945-1948

Cephalosporium acremonium

Penicillin

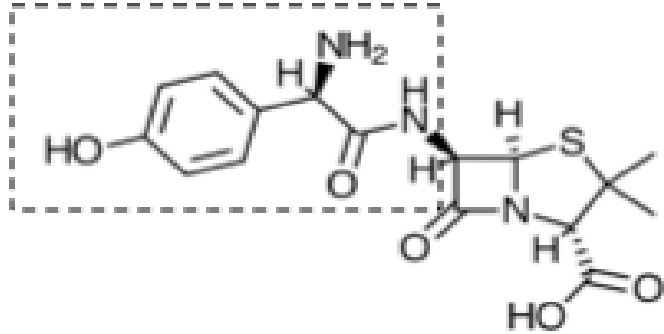


Cephalosporin



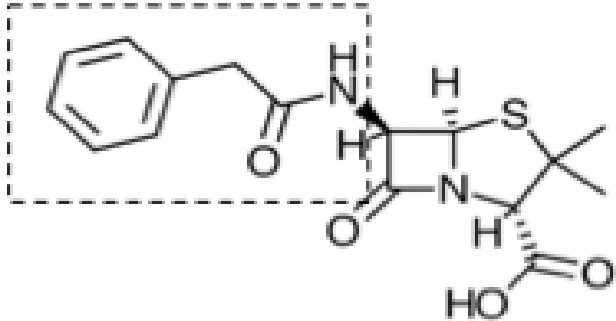
PENICILLINS

R1-side chain



Penicillin

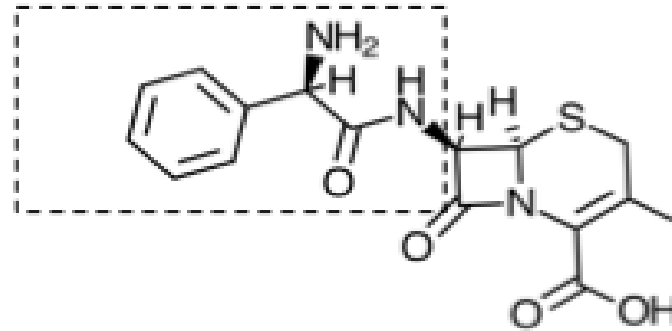
R1-side chain



Amoxicillin

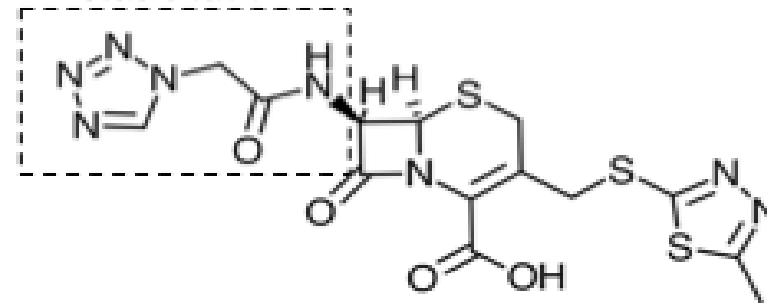
CEPHALOSPORINS (1st Generation)

R1-side chain



Cephalexin
(1st Generation)
1969-1970 Glaxo, Lilly orally active

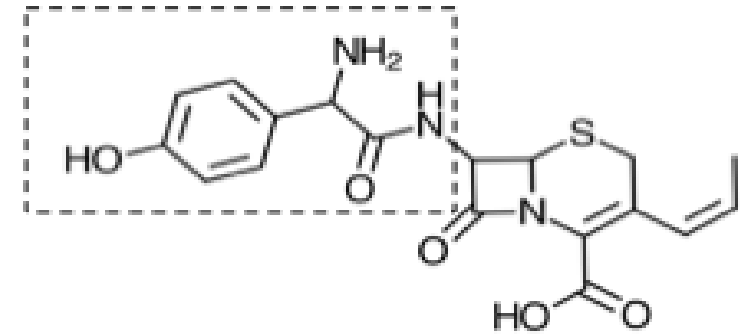
R1-side chain



Cefazolin
(1st Generation)

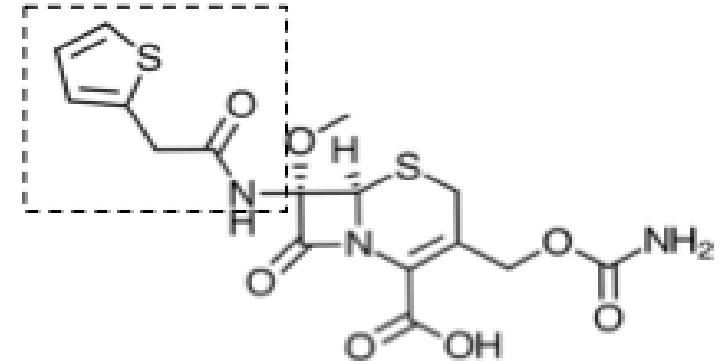
CEPHALOSPORINS (2nd Generation)

R1-side chain



Cefprozil
(2nd Generation)

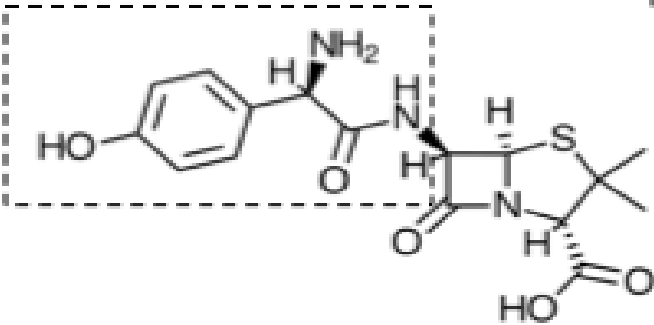
R1-side chain



Cefoxitin
(2nd Generation)

PENICILLINS

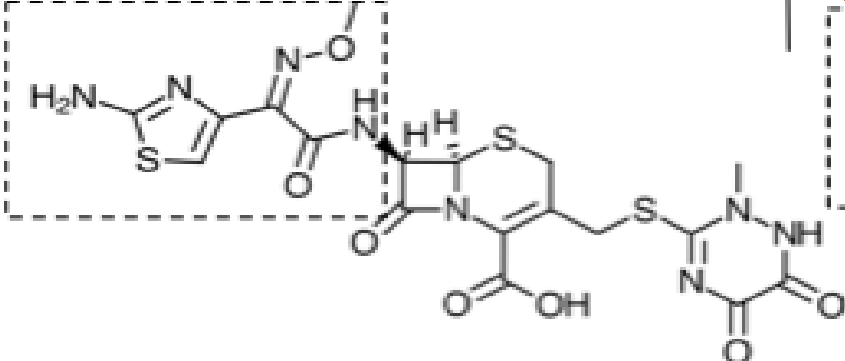
R1-side chain



Penicillin

CEPHALOSPORINS (3rd Generation)

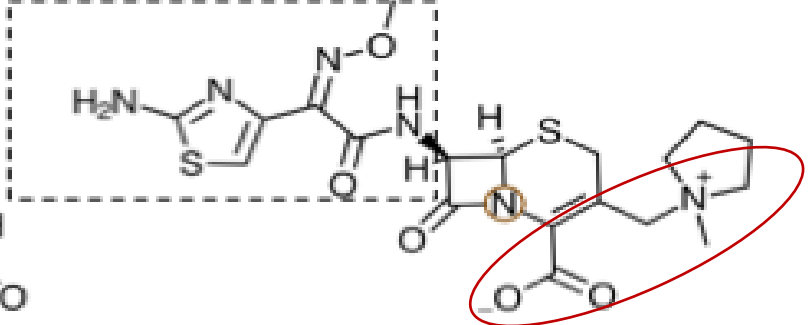
R1-side chain



Ceftriaxone
(3rd Generation)

CEPHALOSPORINS (4th & 5th Generation)

R1-side chain

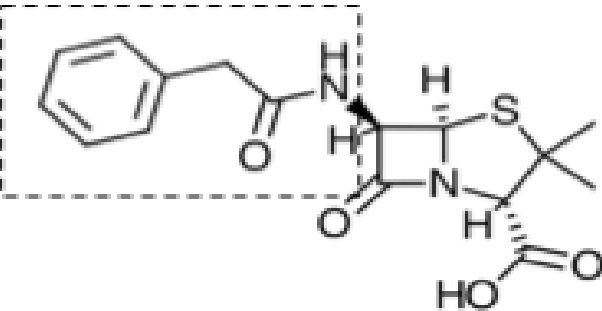


Cefepime
(4th Generation)

Σταθερότητα έναντι των β-λακταμασών

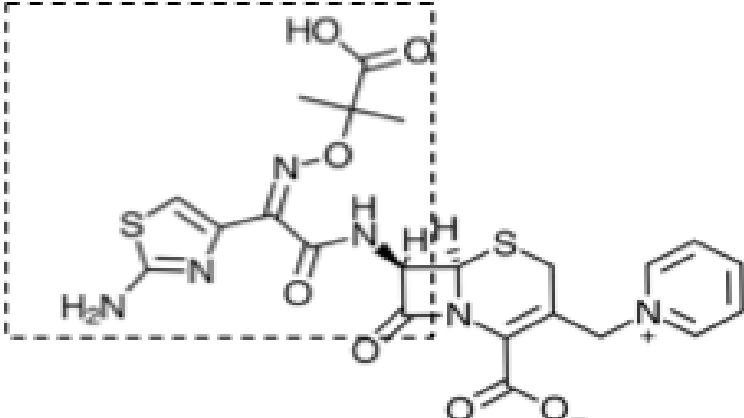
Zwitterion action: Βελτίωση
διείσδυσης στο κυτταρικό
τοίχωμα

R1-side chain



Amoxicillin

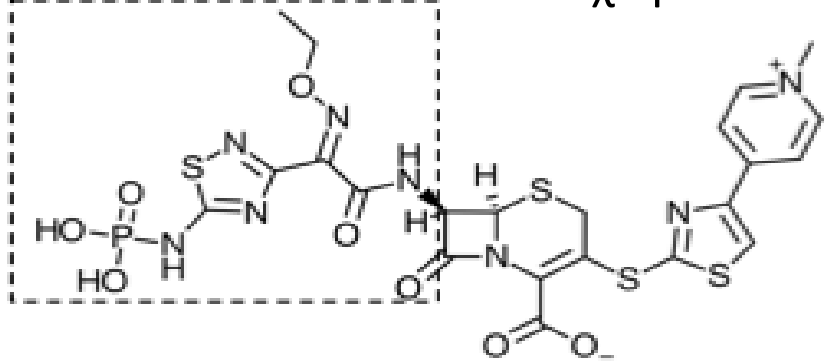
R1-side chain



Ceftazidime
(3rd Generation)

Zwitterion action

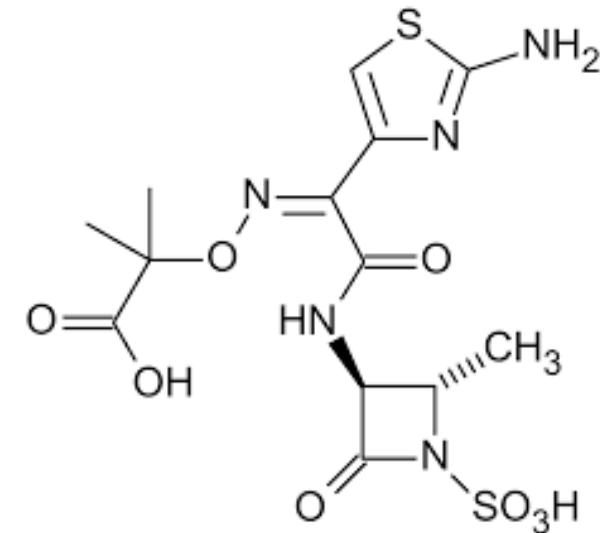
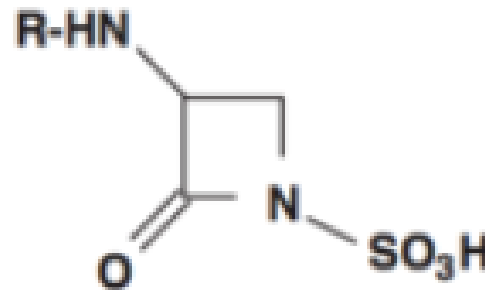
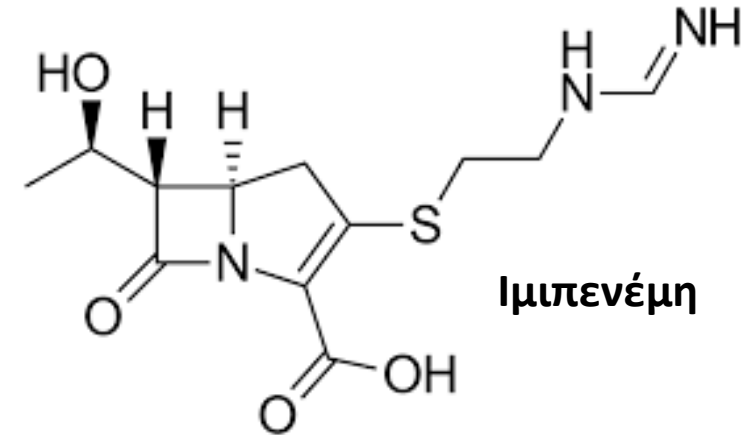
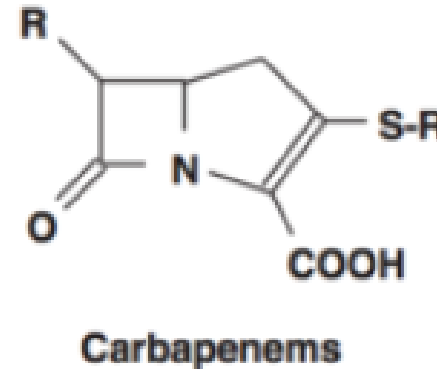
R1-side chain



Ceftaroline
(5th Generation)

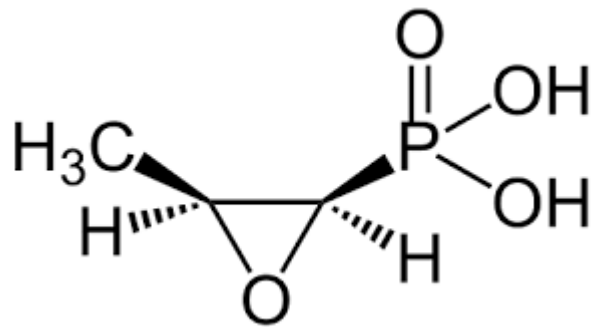
Άλλα λακταμικά αντιβιοτικά

- Καρβαπενέμες (1976)
Χορήγηση IV σε συνδυασμό με
σιλαστατίνη (β-Lactamase
inhibitor)
 - Streptomyces cattleya
 - Ιμιπενέμη
 - Μεροπενεμη
 - Ερταπενεμη
- Μονοβακτάμες (1980)
 - Σαπροφυτικά βακτήρια
 - Αζτρεονάμη (συνθετικό ανάλογο)

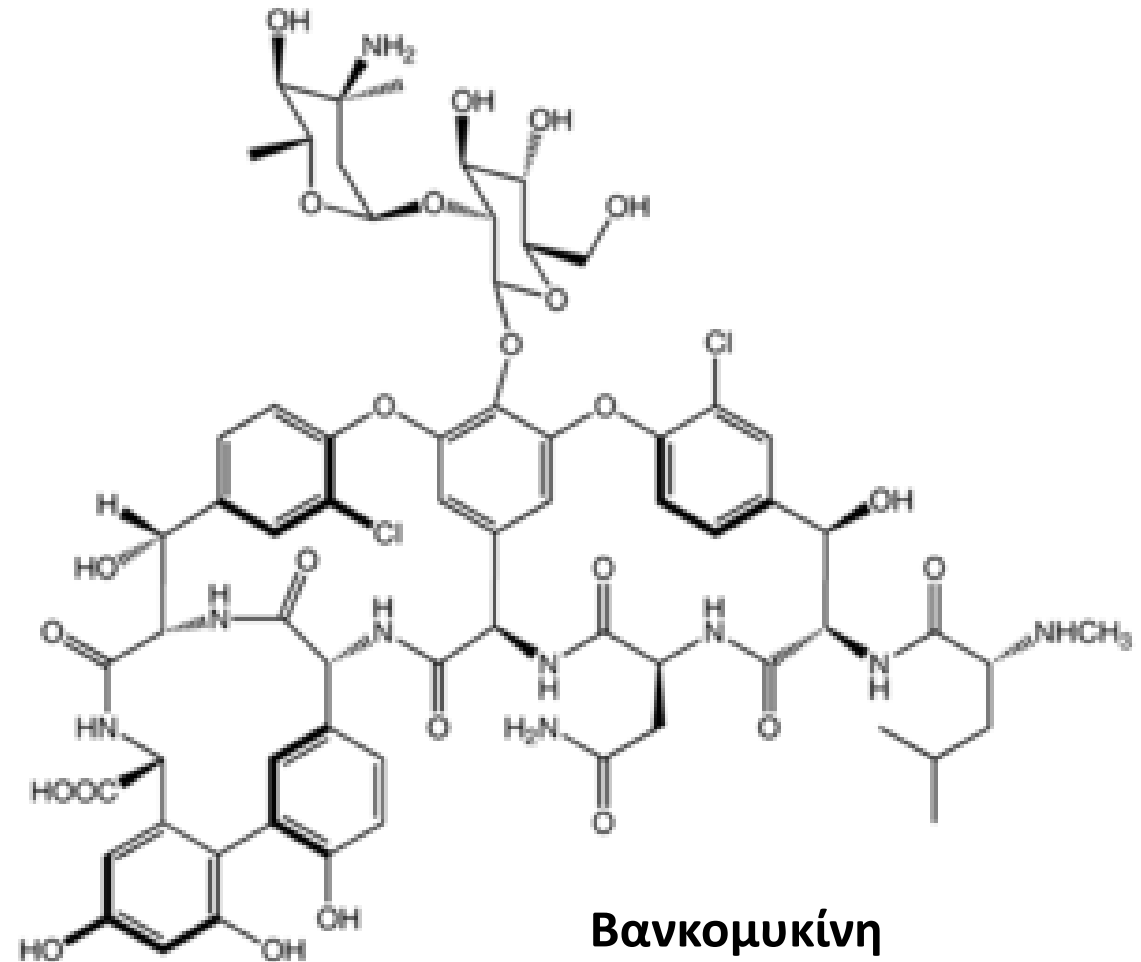


Άλλα αντιβιοτικά

- Αμινογλυκοσίδες
- Τετρακυκλίνες
- Μακρολίδια
- Κυκλοπεπτίδια: Vancomycin
- Φωσφομυκίνη (1969)

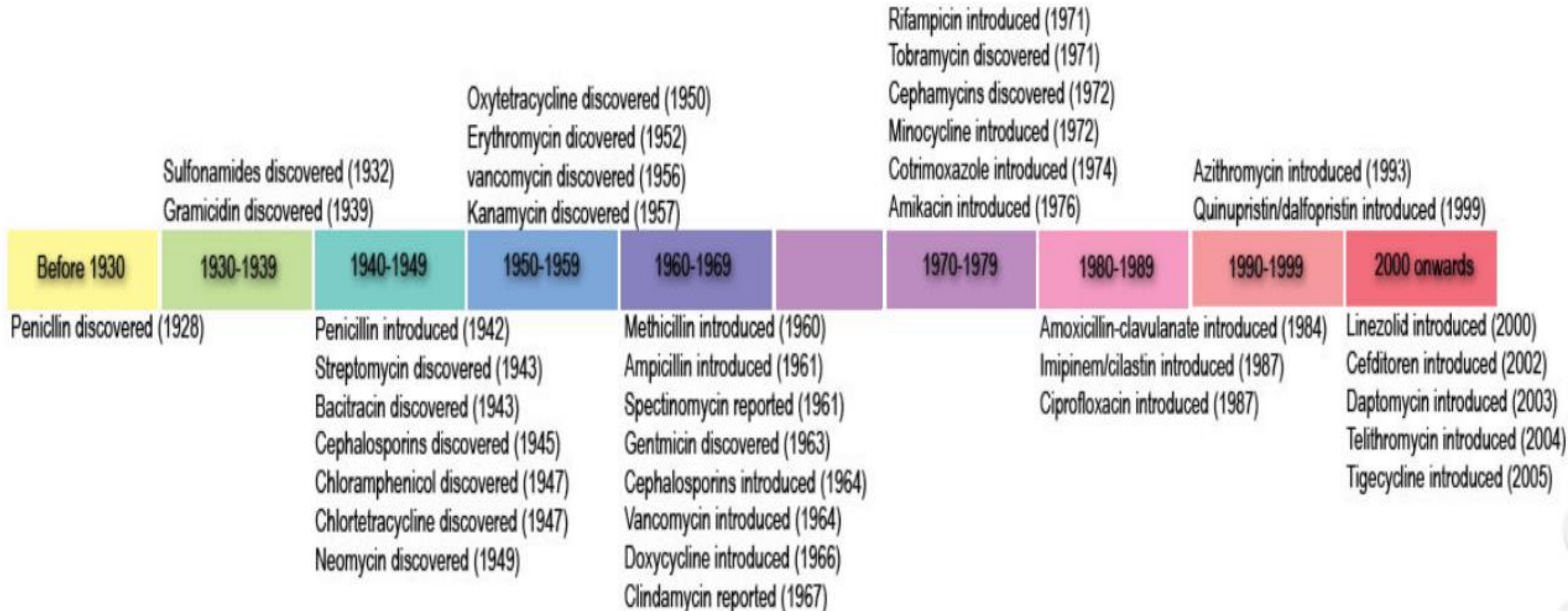


Φωσφομυκίνη



Βανκομυκίνη

Χρονοδιάγραμμα ανακάλυψης νέων αντιβιοτικών



Η παράλληλη εξέλιξη των μεθόδων ελέγχου

Εμπειρικοί αντιβακτηριακοί έλεγχοι σε ολόκληρα κύτταρα
Κλασσικές μικροβιολογικές μέθοδοι

Νέοι στόχοι: Κατανόηση φυσιολογίας,
βιοχημείας και γενετικής των βακτηρίων

Η χρυσή εποχή

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

Ο 21^{ος} αιώνας έφερε Ραγδαίες
εξελίξεις στην βιοπληροφορική
και ανάπτυξη νέων μεθόδων
Σχεδιασμού και ανάπτυξης
φαρμάκων

Ταυτοποίηση δομής
των στόχων

Γονιδιωματική ταυτοποίηση
νέων στόχων

Target based HTS

SBDD FBDD VHTS

Η κρίση και το έλλειμμα καινοτομίας

Η Κρίση στα ΜΜΕ

New antibiotics are a
Matter of life or Death

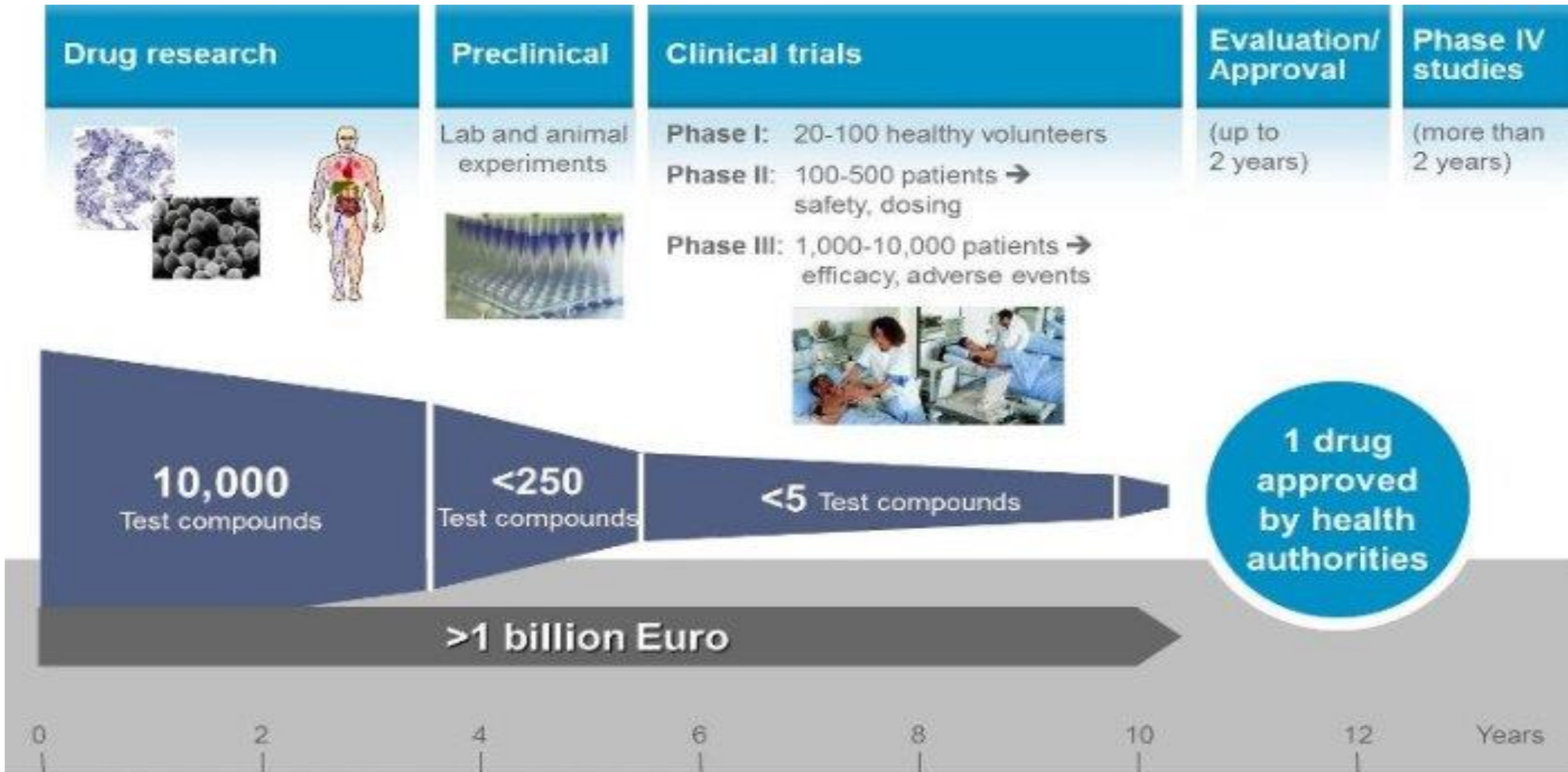
Resistance to antibiotics
could bring the end of
modern medicine as we know it

Antibiotic crisis grows
While drug companies
Make new lifestyle drugs

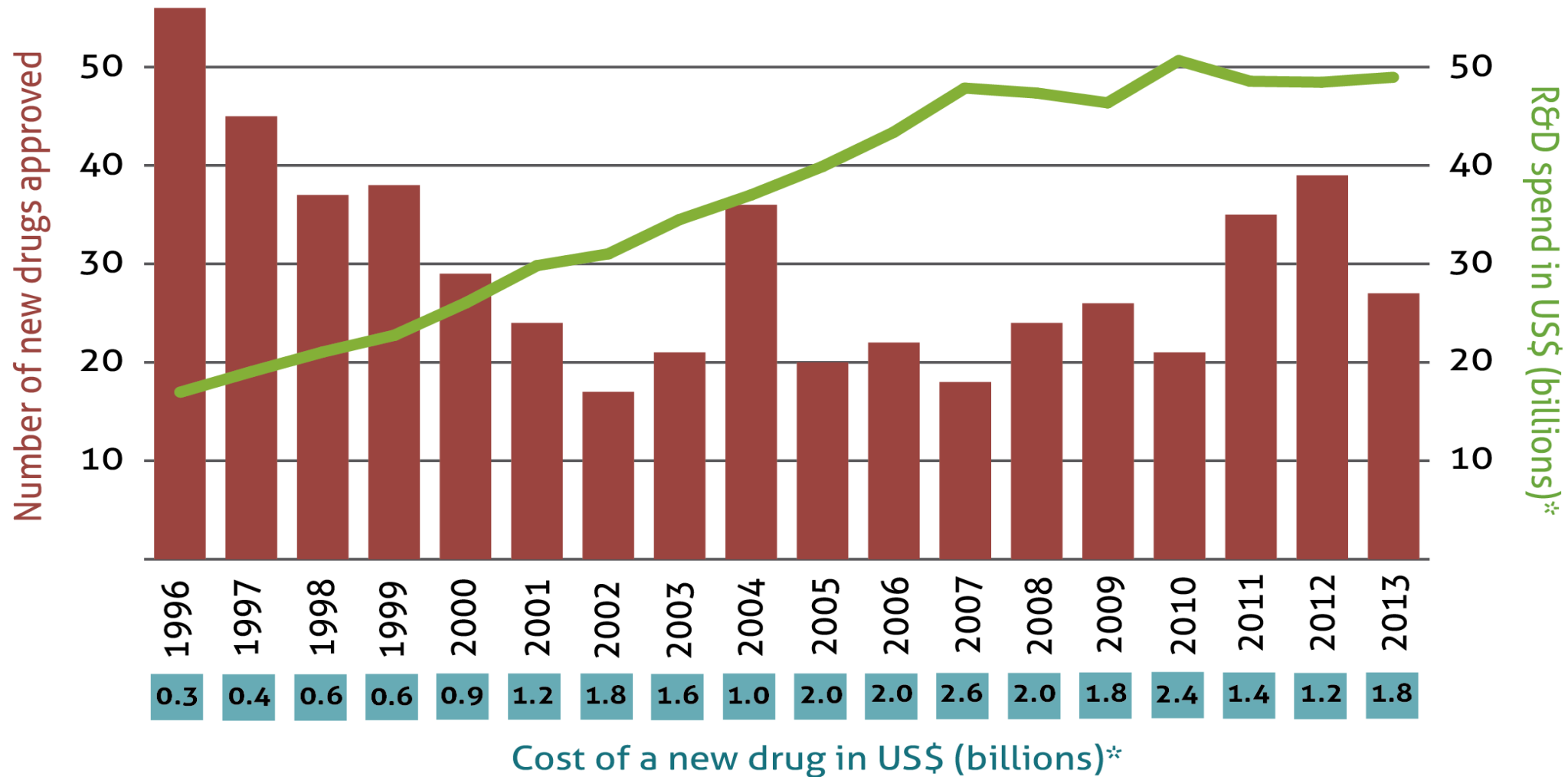
Αντιβιοτικά: Πώς έγιναν «κακή επένδυση»

- Μικρή διάρκεια θεραπείας από 3 ημέρες έως 2 εβδομάδες
- Η διείσδυση των γενοσήμων μειώνει το διαθέσιμο χρόνο προνομιακής τιμής
- Αυξημένο κόστος αρχικής επένδυσης και σημαντικές τεχνικές δυσκολίες
- Overregulation: Αυξημένες κανονιστικές απαιτήσεις και υψηλό κόστος κλινικών δοκιμών
- Περιορισμοί στην συνταγογράφηση σε παγκόσμια κλίμακα με σκοπό την αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικότητας
- Αστάθεια και αβεβαιότητα λόγω των κινδύνων ανάπτυξης μικροβιακής ανθεκτικότητας ιδιαίτερα για τα Gram(-)

Οι φάσεις ανάπτυξης και το κόστος

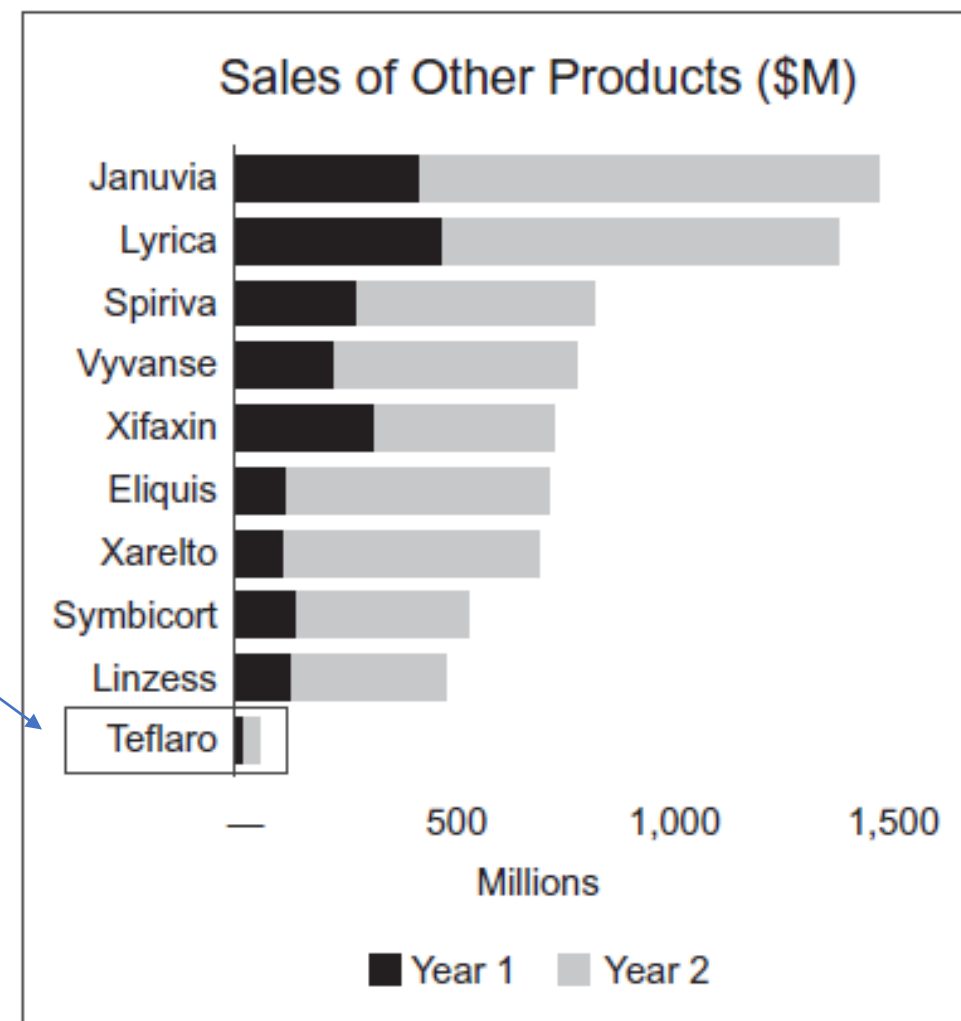
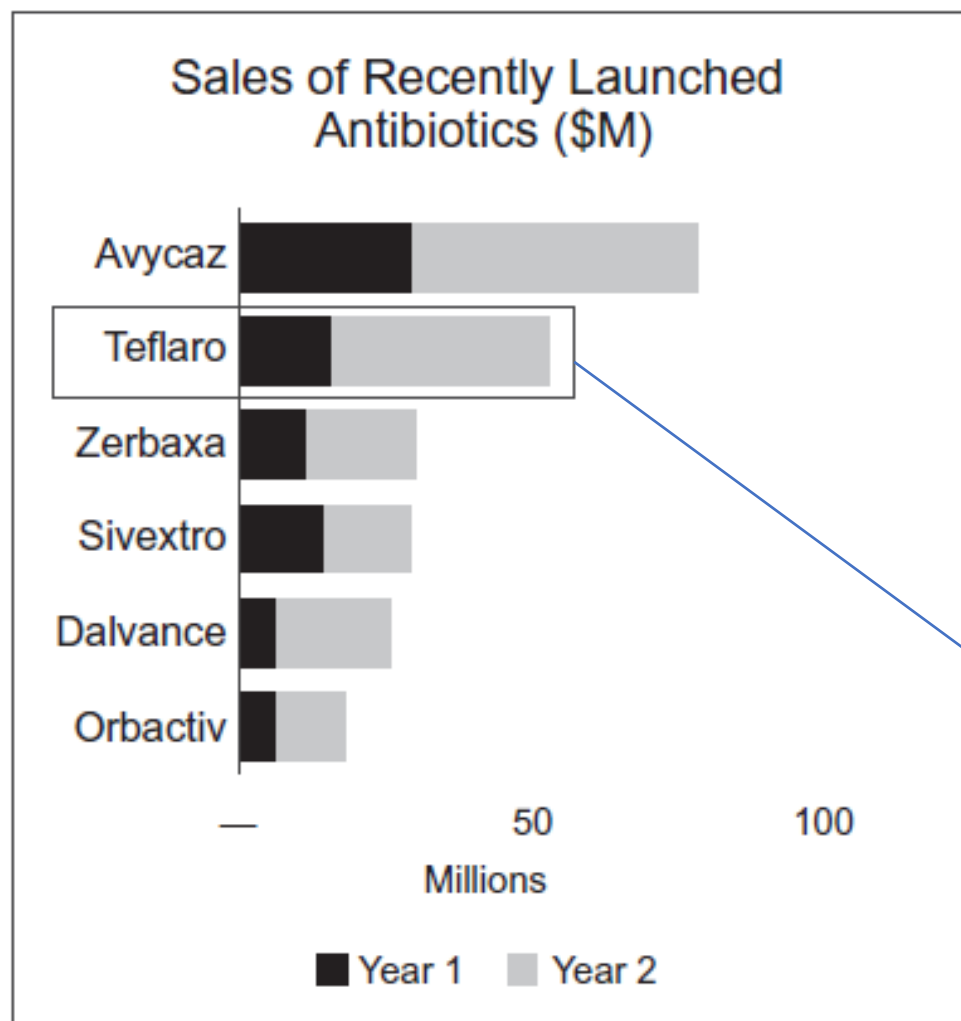


Το Κόστος ανάπτυξης νέων φαρμάκων

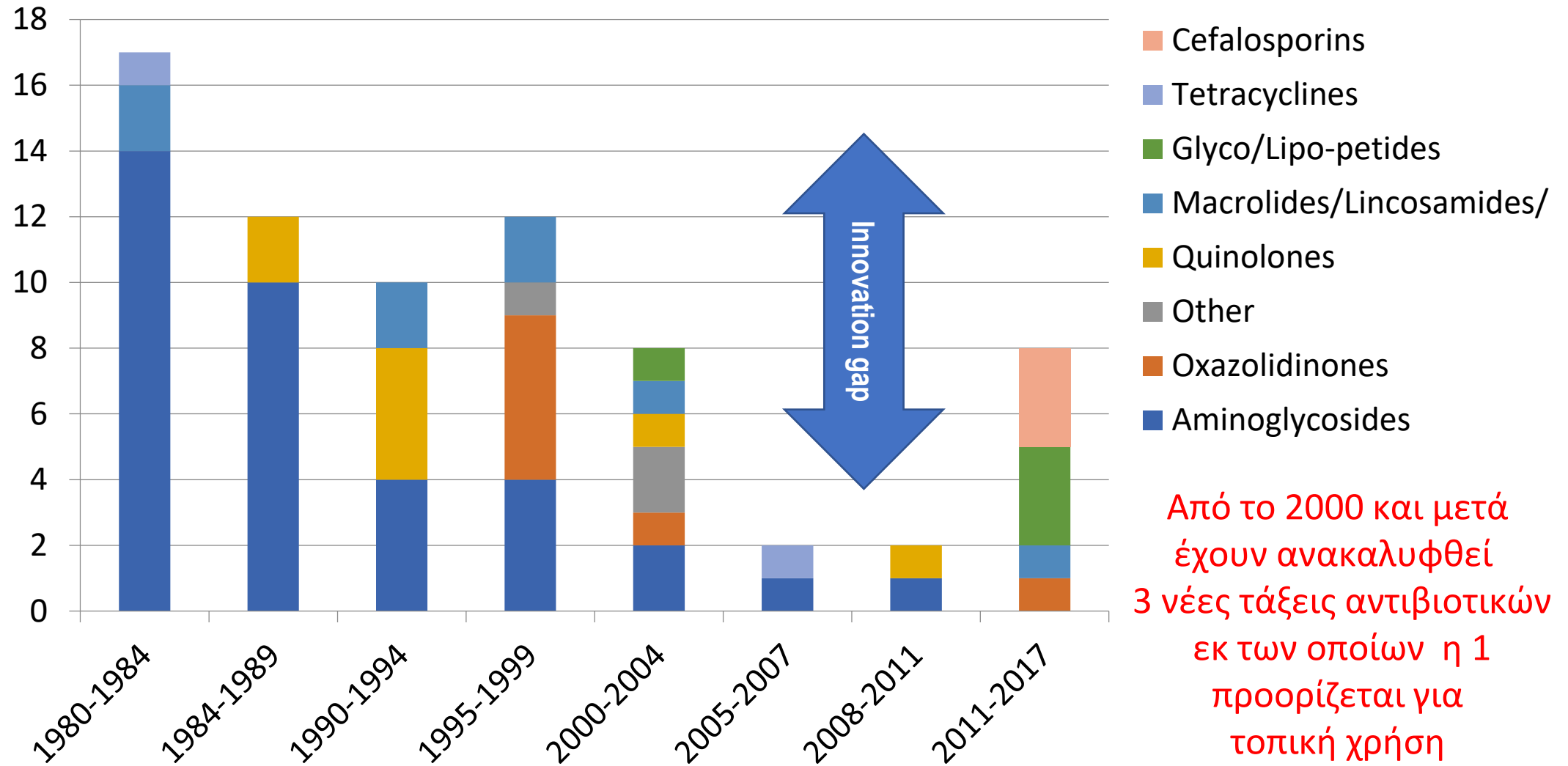


Data: USFDA, PhRMA

Πωλήσεις νέων αντιβιοτικών σε σχέση με άλλα φάρμακα



Το έλλειμμα καινοτομίας



Αντιμετώπιση του προβλήματος

- Η έλλειψη κινήτρων για την ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών πρέπει να αντιμετωπισθεί
- **Συνεργασία ΕΕ-ΗΠΑ (EMA-FDA)**
 - Αντιμετώπιση του προβλήματος της ανθεκτικότητας
 - Παροχή κινήτρων για την ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών
- **TAFTAR:** Transatlantic Task Force Antimicrobial Resistance
- **STAAR:** Strategies to address Antimicrobial Resistance
- **GAIN:** Generating Antibiotic Incentives Now
- **The 10x20 Initiative:** Στόχος η ανάπτυξη 10 νέων αντιβιοτικών για συστηματική δράση μέχρι το 2020

Τα κίνητρα

- Το κόστος των κινήτρων είναι υψηλό για τα κράτη
- Το κόστος ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου μπορεί να κυμαίνεται από 800 εκ. δολάρια έως πάνω από 2 δις δολάρια με γενικά αποδεκτή τιμή το 1 δις USD
- **PUSH INCENTIVES**
 - Ευνοϊκή χρηματοδότηση της αρχικής επένδυση
 - Χορηγίες, Φοροαπαλλαγές
 - Δεν επιβραβεύουν την επιτυχή ανάπτυξη
- **PULL INCENTIVES**
 - Αύξηση κινήτρων ή κέρδους για την επιτυχή ανάπτυξη προϊόντων
 - Βραβεία, αποκλειστικότητα στην αγορά κ.α.
 - Κίνδυνος ασύμμετρης χρηματοδότησης

Ο ρόλος των μικρών εταιρειών

- Οι μικρές start-up εταιρείες βρίσκουν τα κίνητρα που δόθηκαν περισσότερο δελεαστικά από τις μεγάλες
- Διαθέτουν πιο ευέλικτη δομή και προγράμματα ανάπτυξη φαρμάκων χαμηλότερου κόστους
- Έχουν λιγότερα πάγια έξοδα και έξοδα υποδομών
- Εφαρμόζουν λιγότερο αυτοματοποιημένες μέθόδους που επιτρέπουν την αναζήτηση πολυπλοκότερων
 - Μεθόδων σύνθεσης νέων ουσιών
 - Μεθόδων βιολογικών ελέγχου/διαλογής των μορίων
- Εστιάζουν περισσότερο στην ανάπτυξη των συγκεκριμένων μορίων και αφιερώνουν περισσότερους πόρους

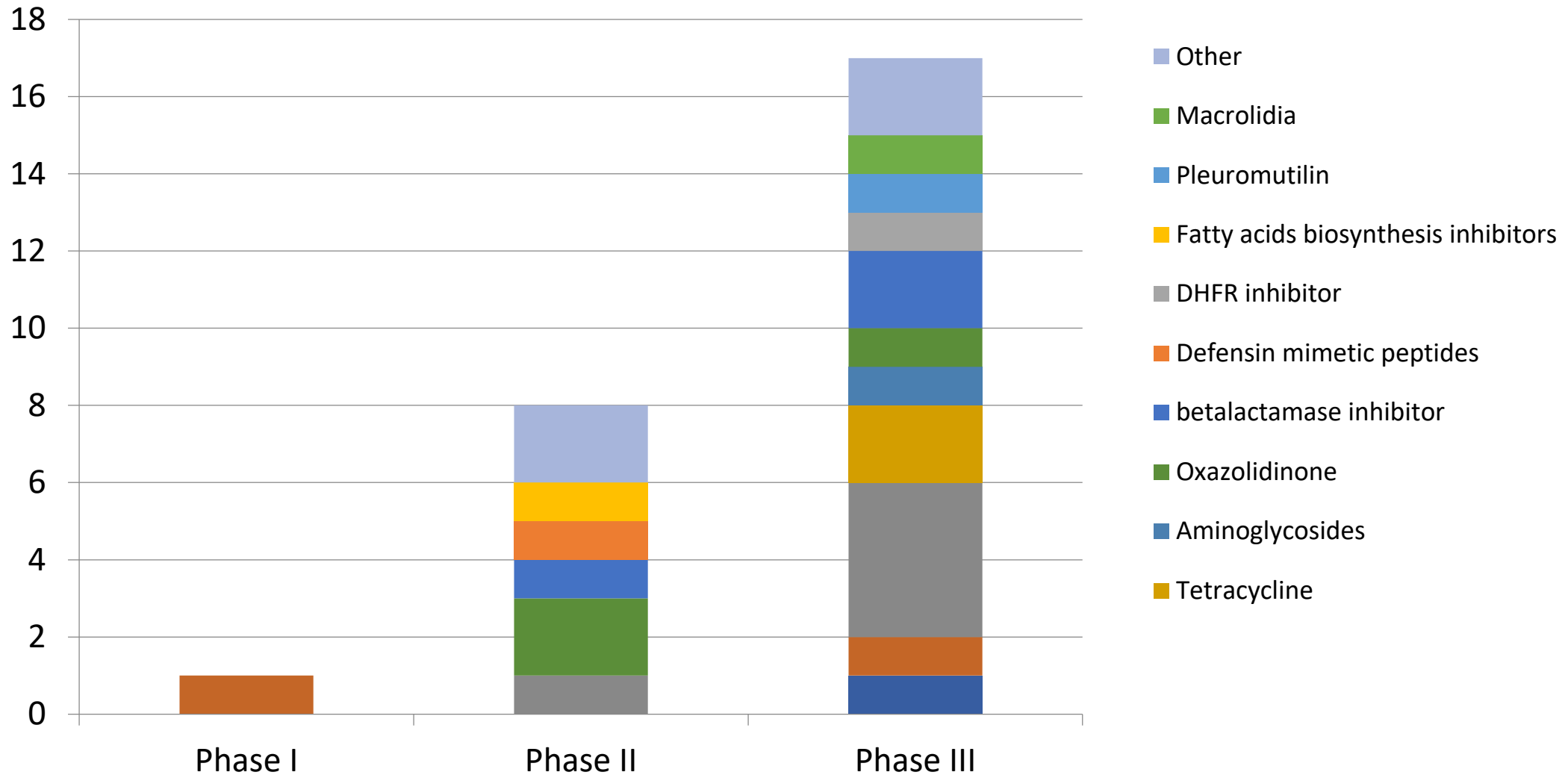
Οι στόχοι είναι τα Super Bugs

- ***E****nterococcus faecium*,
- ***S****taphylococcus aureus*,
- ***K****lebsiella pneumoniae*,
- ***A****cinetobacter baumannii*,
- ***P****seudomonas aeruginosa*
- ***E****nterobacter speciesE*

Αντιβιοτικά που εγκρίθηκαν τα τελευταία 6 χρόνια

Όνομα	Ενδείξεις
Ceftaroline, Teflaro [®] (CEF) Oritavancin, Orbactiv [®] (GP) Telavancin (GP)	acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSSI) community acquired bacterial pneumonia (CABP)
Dalbavancin, DALVANCE [®] GP Tedizolid Sivextro [®] (OXA)	acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSSI)
Fidaxomicin, MC	for C. difficile colitis
ceftazidime-avibactam AVYCAZ [®] CEF+βLI	for complicated urinary tract infection (cUTI) and intraabdominal infection (IAI);
Ceftolozane-tazobactam Zerbaxa [®] CEF+βLI	for IAI and cUTI.

Η κατάσταση σήμερα



Προσαρμογή από το Bassetti et al. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2013, 12:22.

Αντιβιοτικά στα τελευταία στάδια ανάπτυξης

Τάξη	Phase II	Phase III
Αναστολείς β-λακταμάσης σε συνδυασμό με γνωστές και νέες β- λακτάμες	Avibactam/aztreonam (gram-)	Carbavance (Gram -, cUTI) Relebactam/Imipenem
Νέες κεφαλοσπορίνες και ανθεκτικές β-λακτάμες	BAL30072 Phase I (MDR Gram-)	S649266 (MDR Gram-) without β-lactamase inhibitor
Νέες αμινογλυκοσίδες		Plazomycin MDR Enterobacteriaceae cUTI, CRE
Νέες πλευρομουτιλίνες		Lefamulin (iv, oral first systemic use CABP)
Νέες τετρακυκλίνες		Omadacycline ABSSSI CABP Eravacycline IAI cUTI
Νέα μακρολίδια		Solithromycin (CABP)



Αντιβιοτικά στα τελευταία στάδια ανάπτυξης

Τάξη	Phase II	Phase III
Νέες φθοροκινολόνες και αναστολείς της DNA γυράσης	Gepotidacin (gonorrhea)	Delafloxacin, Zabofloxacin, Finafloxacin, Nemofloxacin ABSSSI
Νέες οξαζολιδινονες	MRX-1 (MRD ABSSSI) Sultezolid (MDR Gram+, TB)	Cadazolid (C.difficile diarrhea)
Αναστολείς σύνθεσης λιπαρών οξέων	Debio1452 (ABSSSI MRSA)	
Αναστολείς σύνθεσης φολικών		Iclaprim DHFR inhibitor (MSSA, MSSR)
Πεπτίδια ανάλογα της Defensin	Brilacidin (ABSSSI)	
Άλλες τάξεις	Ridinidazole (C. difficile)	
Γνώστα αντιβιοτικά σε νέες χρήσεις	Ramoplanin (C. difficile)	Fusidane (MRSA) Fosfomycin (IV formulation, cUTI)

Βιβλιογραφία

- Bassetti et al. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2013, 12:22
- Brogan and Mossialos Globalization and Health 2013, 9:58
- Chopra I. J Antimicrob Chemother. 2013 Mar;68(3): 496-505.
- Gould IM, Bal AM Virulence. 2013 Feb 15;4(2)
- DiMasi, J. A. Risks in New Drug Development: Approval Success Rates for Investigational New Drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2001**, 69, 297-307.
- The Telegraph online:
 - New antibiotics are a matter of life or Death (last accessed 14/10/2014)
 - Giant pandas hold new weapon in fight against superbugs (last accessed 14/10/2014)
 - Resistance to antibiotics could bring the end of modern medicine as we know it WHO claim (last accessed 14/10/2014)
 - The battle to discover new antibiotics (last accessed 14/10/2014)
- <http://theconverstation.com>, Antibiotics crisis grows while drug companies make lifestyle meds (last accessed 14/10/2014)
- Fernades P. Martens E. Antibiotics in late clinical development, Biochemical Pharmacology 133 (2017) 152-163