

항생제 개발의 역사 및 현황

송영구

연세대학교 의과대학 감염내과

The History of Antimicrobial Drug Development and the Current Situation

Since development of the first antimicrobial agents in the 1940s, antimicrobial resistance has been an issue. Following the introduction of sulfonamides and penicillin, scientists discovered and developed a wide range of antimicrobials for treatment of bacterial diseases. Many new antimicrobials were discovered by systematic testing of soil microbes and many others were developed by chemical modification of existing agents. Discovery of new classes of antibacterial drugs slowed in the late 1960s. However, the speed with which bacteria develop resistance to antibiotics, in contrast with the slow development of new drugs, has led some experts to warn of a "post-antibiotic era." Judicious use of currently available antibiotics, through efforts such as public campaigns for 'appropriate antibiotic use', may help to conserve their effectiveness. However, even if we improve these practices, development of resistant bacteria will continue to occur, and new and better drugs will be needed. Clearly, a combination of traditional successful methods and modern technology will be needed for discovery and development of new classes of antibacterial drugs. In addition, policies that encourage and facilitate development of new antimicrobial agents are also needed.

Key Words : Antimicrobial agents, Drug development, Discovery, Antimicrobial drug resistance, History

서론

항생제가 사용되기 이전 시대의 황색포도알균에 의한 균혈증의 사망률은 82%에 달했으며, 50세 이상 환자에서는 2% 만이 생존할 수 있었다[1, 2]. 이런 면에서 항생 물질의 발견 및 항생제의 개발은 현대의학을 발전시키게 된 하나의 커다란 역사적 사건임에 틀림없다. 20세기 후반 반세기 동안 수많은 새로운 항생제가 개발되었으며, 임상 의사들은 다양한 감염질환의 치료에 어렵지 않게 여러 항생제 중 적절한 항생제를 선택하여 치료할 수 있었다. 그러나 항생제가 처음 사용되기 시작하던 시기부터 항생제 내성에 대한 문제가 제기되어 왔으며, 이 문제는 최근에 더욱 심각해지고 있다. 임상 의사들은 이전에 항생제에 잘 듣던 세균들이 점차 내성을 갖게 되는 과정들을 특별한 대책 없이 지켜보고만 있는 실정이며, 이제는 내성 세균이 점차 확산되면서 생명

Young Goo Song

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 7, 2012

Accepted: August 7, 2012

Correspondence to Young Goo Song

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3310, Fax: +82-2-3463-3882

E-mail: imfell@yuhs.acr

을 위협하는 중증 감염증에 대해 선택할 수 있는 항생제에도 많은 제한이 따르게 되었다[3-7]. 항생제 내성의 출현과 확산을 감소시키기 위해서는 현재 사용하고 있는 항생제를 적절히 사용하여 내성 출현을 늦추는 방법뿐만 아니라, 새로운 항생제의 개발이 반드시 필요하다.

그러나 새로운 항생제 개발에 대한 의사들의 기대와는 달리, 일부 대형 제약회사들은 항생제 개발 분야에 더 이상 투자하지 않고 점차 손을 떼고 있는 실정이다. 미국 FDA에서 새로 승인되는 항생제 신약은 지난 20여 년간 56%가 감소된 것으로 나타나고 있다[8, 9]. 이와 같은 이유 중의 하나는 새로운 항생제 개발의 기술적 어려움도 있겠지만, 새롭게 신약이 개발되더라도 적절한 항생제 사용에 대한 인식이 낮은 현재 의료 현실에서, 빠른 내성 획득으로 인해 개발비를 보상할 만한 기간 동안 충분히 사용되지 못하고 무용지물이 될 것이 예상되기 때문일 것이다[8, 10-13]. 결국 새로운 항생제의 개발과 적절한 사용이 동시에 이루어지지 않는 한 현재 직면한 항생제 내성의 문제는 더욱 더 심각해질 수 있으며, 어떠한 항생제에도 듣지 않는 내성 세균에 의한 감염으로 인류는 소위 'Post-antibiotic era'에 직면하게 될 수도 있는 상황이 되었다[3, 4, 6, 8, 14].

본문에서는 현대 의학에서 항생제가 얼마나 소중한 물질이며 얼마나 신중하게 사용되어야 하는지에 대한 인식을 일깨우기 위한 일환으로, 과거 항생제 개발의 역사를 짚어보고 현재의 상황과 미래의 항생제 개발 방향에 대하여 언급하고자 한다.

자연물질과 화학물질의 시대

항균 효과를 보이는 자연 물질로는 1619년 페루에서 최초로 cinchona 나무껍질의 추출물을 이용해 말라리아에 걸린 스페인계 통치자의 아내를 성공적으로 치료한 기록이 있으며, 남미에서는 아메바 감염의 치료에 ipecacuanha 뿌리가 효과가 있었다는 기록이 있다[15]. 이 시기에 만들어진 약제 중 quinine, emetine 등은 현재까지도 사용되고 있다.

1909년에 Paul Ehrlich는 처음으로 화학물질을 이용한 치료를 시행하였는데, 606번째 실험을 통해 trypanosoma에 효과가 있는 물질을 개발하는데 성공하였다. Salvarsan 혹은 606호라고 불리는 이 약제는 매독의 치료에도 사용되었으며, 당시 '마법의 탄알'이라고 불렸다[15, 16]. 1932년 Klarer와 Mietzsch에 의해 azo 계열의 염색약의 일종인 Prontosil 혹은 sulfonamido chrysoïdin이 합성되었으며, 1934년 독일의 약리학자인 Gerhard Domagk에 의해 사슬알균에 효과가 있다는 것이 증명되었다[15]. 바로 이때부터 항생 화학요법의 황금시대가 실제적으로 시작되었다고 할 수 있다. 1936년 영국의 Colebrook와 Kenny가 산욕열의 치료에 Prontosil을 사용하면서 산욕열로 인한 사망률은 급격히 감소하게 되었다. 당시 prontosil이 인체 내에서는 효과가 있으나 시험관 내에서는 항균 효과가 없다는 사실에 의문을 가졌는데, 1937년 Fuller에 의해 prontosil이 체내에서 p-amino-benzene sulfonamide (sulfanilamide)로 분리된 후에야 항균 작용을 나타낸다는 사실이 밝혀지면서 이러한 의문이 풀리게 되었다[16, 17]. 스위스

의 Daniel Bovet는 sulfanilamide를 직접 만들어 내는 데 성공하였으며, 사슬알균이나 포도알균에 대해 매우 효과적으로 작용하여 폐렴을 비롯한 많은 세균성 질환들이 그 이후 점차 정복되기 시작하였다. 특히 70-90%의 사망률을 보이던 수막알균에 의한 수막염에 사용하여 사망률을 10% 정도로 낮추는 기적과도 같은 효과를 볼 수 있었다[18]. 화학자들은 이 약의 효능을 높이기 위해 화학적 구조에 변화를 가하기 시작하였으며, 그 결과 1938년에는 폐렴알균 폐렴에 최초로 효과가 인정된 sulfapyridine이 만들어졌고, 이후 부작용을 줄인 sulfathiazole과 sulfadiazine 등이 개발되었다.

중증의 치명적인 감염질환에서의 탁월한 치료효과에 근거하여, 의사들은 위약-대조군 연구와 같은 체계적인 임상시험을 통한 자료도 없이, 저절로 호전될 수도 있는 가벼운 감염질환들을 포함한 대부분의 감염질환에서 마법과도 같은 약제인 항생제를 무분별하게 사용하게 되었고, 저절로도 회복될 수 있는 감염질환들이 마치 항생제 효과로 회복된 것으로 믿게 되었다. 이는 항생제의 효과를 정확하게 평가하기 위한 연구에서 체계적인 임상시험 설계가 얼마나 중요한지를 보여주는 대목으로, 미래의 항생제 효과 연구에서 매우 중요하게 적용되어야 할 부분이다[19].

미생물로부터 개발된 항생제의 시대

실제로는 설파제 이전인 1928년 Alexander Fleming이 우연히 세균을 배양하는 실험을 하던 중 곰팡이가 생긴 배지에서는 포도알균의 배양이 잘 안 되는 것을 발견하였고, 곰팡이에서 무언가 세균의 성장을 억제하는 물질이 나온다고 생각하고 이 물질을 추출해 내는 데 성공하였으며[20], 이 물질을 penicillin 이라고 명명하였다. 그러나 정제기술이 없어 penicillin이 발견된 이후 실제 사용되기까지는 12년이라는 오랜 시간이 걸렸다. 1941년이 되어서야 처음 인체에 투여되었고, 몇 년이 지난 후에야 penicillin은 완전히 정제되어 구조가 밝혀졌으며, 대규모 발효시설을 갖춘 미국에서 대량생산이 가능하게 되어 제2차 세계대전 중 많은 생명을 구하게 되었다. 그러나 여기저기에서 신비의 명약처럼 penicillin을 무분별하게 사용하는 사례가 증가하면서 점차 penicillin에 내성을 지닌 세균들이 생겨나게 되었고, 8년 정도 흐른 1950년쯤에는 포도알균의 40%가 penicillin에 내성을 갖게 되었으며, 1960년쯤에는 내성률이 80%가 되어 penicillin의 기적과도 같았던 효과는 점차 사라지게 되었다[3, 21]. Penicillin에 내성이 생긴 세균에 대해 인류는 1959년에 메티실린을 개발해 냈지만 2년 후 바로 메티실린에 내성을 갖는 포도알구균이 발견되었다. Fleming은 1945년 The New York Times지에서, penicillin의 부적절한 사용은 황색포도알균에서 내성을 가진 돌연변이종을 유도하게 되어 내성균주에 의한 심각한 감염증이 발생할 수 있다고 경고하였으나[15], 항생제의 오남용과 내성균주 출현의 악순환은 항생제가 사용되기 시작한 초창기부터 가장 최근까지도 개선되지 않고 있는 문제가 되었다. 이때부터 생존을 위한 미생물의 보이지 않는 투쟁과 이를 극복하려는 인류의 새로운 항생제 개발과의 싸움은 시작되었으며 현재까지도 지속되고 있다.

Penicillin의 놀라운 능력에 감명을 받아 다른 미생물의 성장을 억제하는 유용한 미생물을 흙으로부터 찾기 위해 일생을 바친 Selman A. Waksman과 그의 연구원들은 10,000번 이상의 흙을 배양하는 실험을 수없이 반복하던 중, 1943년 병든 닭의 목에서 배양된 특이한 곰팡이가 결핵균의 성장을 억제하는 것을 관찰할 수 있었고, 이 물질을 streptomycin 이라고 명명하였다. Waksman은 흙 속의 곰팡이나 미생물로부터 생성되어 다른 미생물의 성장을 억제하거나 파괴시키는 화학물질을 총칭하여 “antibiotics”라는 용어를 처음으로 사용하였다[15, 21]. 1944년 폐결핵으로 죽어가고 있는 젊은 여자 환자에게 streptomycin이 처음으로 투여되어 그녀의 생명을 구했으며, 그로부터 10년 후 미국에서 결핵으로 인한 사망은 극적으로 줄어들기 시작하였다.

Fleming과 Waksman의 발견 이후 사람들은 항생제의 놀라운 능력을 알게 되었으며, 이후 광범위 penicillin 들과 aminoglycosides가 발

견되었고, 다른 대표적인 항생제들이 뒤이어 개발되었다. 이에 따라 브루셀라증, 장티푸스, 아메바성 자염 등 대표적인 감염질환들이 점차 사라지기 시작하였다[15]. 1980년대 까지는 주로 자연 물질이나 다양한 곳에서 건본을 얻은 미생물로부터 항균 물질을 추출해 내는 방법으로 전혀 새로운 계열의 항생제를 개발하였으며, 1980년대 이후에는 이전 약제의 화학구조를 변화시켜 약리작용을 개선시키거나 부작용을 줄이는 신약이 많이 개발되었다[19].

항생제 개발 현황

최근까지 주요 항생제들이 개발되어 시중에 유통되기 시작한 시점을 기준으로 본 항생제 연대표는 Table 1과 같다[22]. 1983년부터 2005년까지 20여 년간 매 5년마다 미국 FDA에서 승인된 새로운 항생

Table 1. Timeline^a of Antimicrobial Therapy

Year ^b	Antibiotics	Year	Antibiotics	Year	Antibiotics	Year	Antibiotics
1910	Salvarsan	1962	Cloxacillin	1980	Piperacillin	1988	Teicoplanin
1912	Neosalvarsan	1962	Fusidic acid	1981	Amoxicillin/clavulanic acid	1989	Cefpodoxime
1935	Prontosil	1963	Fusafungine	1981	Cefperazone	1989	Enrofloxacin
1936	Sulfanilamide	1963	Lymecycline	1981	Cefotiam	1989	Lomefloxacin
1938	Sulfapyridine	1964	Gentamicin	1981	Latamoxef	1989	Moxifloxacin
1939	Sulfacetamide	1966	Doxacycline	1981	Netilmicin	1990	Arbekacin
1940	Sulfamethizole	1967	Carbenicillin	1982	Apalcillin	1990	Cefozidime
1942	Benzylpenicillin	1967	Rifampicin	1982	Ceftriaxone	1990	Clarithromycin
1942	Gramicidin S	1968	Clindamycin	1982	Micronomicin	1991	Cefdinir
1942	Sulfadimidine	1970	Cefalexin	1983	Cefmenoxime	1992	Cefetamet
1943	Sulfamerazine	1971	Cefazolin	1983	Ceftazidime	1992	Cefpirome
1944	Streptomycin	1971	Pivampicillin	1983	Ceftiroxime	1992	Cefprozil
1947	Sulfadiazine	1971	Tinidazole	1983	Norfloxacin	1992	Ceftibufen
1948	Chlortetracycline	1972	Amoxicillin	1984	Cefonicid	1992	Floroxacin
1949	Chloramphenicol	1972	Cefradine	1984	Cefotetan	1992	Loracarbef
1949	Neomycin	1972	Minocycline	1984	Temocillin	1992	Piperacillin/tazobactam
1950	Oxytetracycline	1972	Pristinamycin	1985	Cefpiramide	1992	Rufloxacin
1950	Penicillin G procaine	1973	Fosfomycin	1985	Imipenem/cilastatin	1993	Brodimoprim
1952	Erythromycin	1974	Talampicillin	1985	Ofloxacin	1993	Dirithromycin
1954	Benzathine penicillin	1975	Tobramycin	1986	Mupirocin	1993	Levofloxacin
1955	Spiramycin	1975	Bacampicillin	1986	Aztreonam	1993	Nadifloxacin
1955	Tetracycline	1975	Ticarillin	1986	Cefoperazone/sulbactam	1993	Panipenem/betamipron
1955	Thiamphenicol	1976	Amikacin	1986	Ticarcillin/clavulanic acid	1993	Sparfloxacin
1955	Vancomycin	1977	Azlocillin	1987	Ampicillin/sulbactam	1994	Cefepime
1956	Phenoxymethylpenicillin	1977	Cefadroxil	1987	Cefixime	1999	Quinupristin/dalfopristin
1958	Colistin	1977	Cefamandole	1987	Roxithromycin	2000	Linezolid
1958	Demeclocycline	1977	Cefoxitin	1987	Sultamicillin	2001	Telithromycin
1959	Virginiamycin	1977	Cefuroxime	1987	Ciprofloxacin	2003	Daptomycin
1960	Methicillin	1977	Mezlocillin	1987	Rifaximin	2005	Tigecycline
1960	Metronidazole	1977	Pivmecillinam	1988	Azithromycin	2005	Doripenem
1961	Ampicillin	1979	Cefaclor	1988	Flomoxef	2009	Telavancin
1961	Spectinomycin	1980	Cefmetazole	1988	Isepamycin		
1961	Sulfamethoxazole	1980	Cefotaxime	1988	Midecamycin		
1961	Trimethoprim	1980	Cefsulodin	1988	Rifapentine		

^aData from [http://en.wikipedia.org/wiki/Timeline_of_antibiotics]

^bThe year shown indicates when a given drug was released onto the pharmaceutical market. This is not a timeline of the development of the antibiotics themselves.

제의 수는 Fig. 1과 같으며, 1980년대 이후 새로 개발되는 항생제 수는 지속적으로 감소추세를 알 수 있다[3]. 1960년대는 매년 2.9개의 새로운 항생제가 FDA의 승인을 받았지만, 1990년대는 매년 2.2개로 감소하였으며, 2000년 이후에는 매년 1.6개 정도로 감소하였다[8]. 계열이 전혀 다른 새로운 계열의 항생제의 수도 1930년대에서 1960년대까지는 13-14개의 새로운 계열의 항생 물질이 개발되었지만(학자들에 따라 계열의 분류에 일부 차이가 있음), 1970년대 이후에는 단지 5개의 새로운 항생제 계열만이 개발되었으며, 그나마 이들 중 2가지 계열은 국소 항생제이다(Fig. 2)[5]. 이와 같은 경향은 향후 선택할 수 있는 항생제가 점점 감소하고 있다는 의미이며, 특히 여러 항생제에 내성을 보이는 소위 다제내성균에 대한 선택 치료제가 거의 없다는 것을 의미한다.

미국 감염학회에서는 새로운 항생제가 가장 필요한 최고 우선순위의 병원균 6가지를 정하여(*Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus* spp., ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp., VRE, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA) 이들 병원균에 효과적인 항생제 개발의 필요성을 강조하고 있는데, MRSA, VRE, 그리고 ESBL 생성균

에 대해서는 최근 새롭게 승인받거나 심사 중인 항생제들이 있으나, *Acinetobacter*와 *Pseudomonas*에 대한 새로운 치료제는 거의 개발되지 못하고 있는 실정이다. 최근 미국 FDA에서 승인 받았거나 심사 중인 6가지의 새로운 항생제들(dalbavancin, faropenem, telavancin, ceftobiprole, oritavancin, iclaprim)도 새로운 계열의 항생제는 없으며, faropenem을 제외하고는 주요 적응증은 피부 및 연조직 감염증이고, MRSA를 포함하는 그람양성균에 주로 효과가 있는 약제들이다[7]. 역사적으로도 1960년대에서 1980년대까지 주로 그람음성균(*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* 등)에 초점을 맞추어 항생제가 개발되던 시기에 그람양성균(*Staphylococci*, *Streptococcus pneumoniae*, Enterococci 등)에서의 내성이 증가하였으며, 1980년대 이후부터 최근까지 위에서 언급한 바와 같이 주로 그람양성균(MRSA, VRE 등)에 초점을 맞추어 항생제를 개발하고 있는 현재에는 다시 그람음성균(*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli* 등)에서의 내성이 증가하는 경향이다[7, 8].

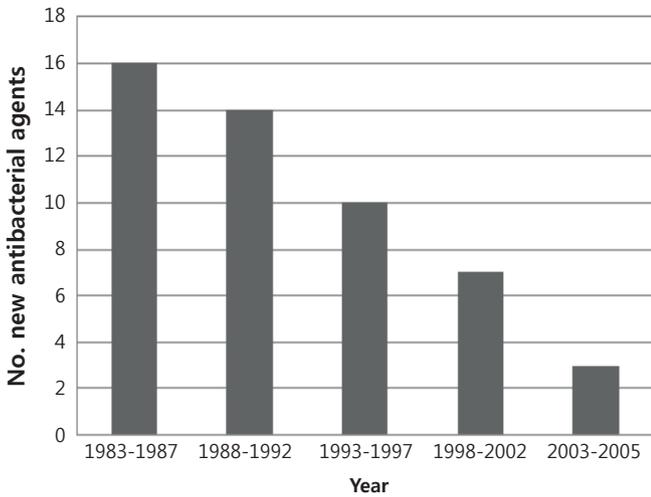


Figure 1. New antibacterial agents approved by the FDA in the U.S from 1983 to 2005 (Data from Ref. 3).

향후 항생제 개발의 방향

항생제가 처음으로 사용되기 시작하던 시기부터 항생제 내성의 문제는 지속되어 왔다. 그러나 1970-1980년대의 항생제 황금시대를 지나는 현재, 새로운 항생제의 개발 속도는 내성 세균의 출현 속도를 따라가지 못하고 있는 실정이다. 내성 세균에 의한 중증 감염질환이 21세기의 주요 의료 문제로 대두되고 있는 이유이다. 새로운 항생제가 분명히 필요한 시기이기는 하지만 제약회사들은 더 이상 항생제 개발을 위해 투자할 동인을 가지고 있지 않다. 새로운 항생제가 개발되어 시장에 나오기까지 평균 5-10년이 걸리며 4-8억 달러가 넘는 연구 개발 비용이 소요되는 반면[10], 내성 세균의 출현으로 시장에서의 항생제 수명은 그리 길지 못하기 때문에 다른 약제에 비해 항생제를 개발할 만한 매력을 느끼지 못하고 있는 것이 현실이다[11, 19]. 또한 심혈관계 약물, 신경계 약물, 정신과 약물, 그리고 항암제 등의 약물은 장기간 또는 평생 사용해야 하는 약제인 반면, 항생제는 길어야 몇 주 정도의 사용으로

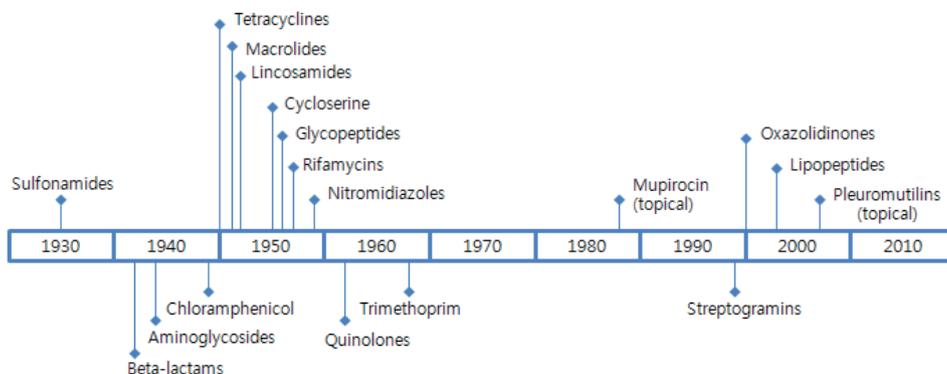


Figure 2. Introduction of new classes of antibiotics for human use from 1930 to 2010 (Beta-lactams include three groups sometimes identified as separate classes: penicillins, cephalosporins, and carbapenems).

끝나기 때문에 제약회사들이 매력을 가질 만큼 이익을 가져다주지 못하는 것이 사실이다[19]. 반면 항바이러스제는 그동안 개발되어 있는 약제가 많지 않아 그만큼 경쟁을 덜 해도 되며, 부적절한 사용에 대한 문제가 항생제에 비해 적으며, 급속도로 치명적으로 악화되는 세균 질환에 비해 만성 질환이 더 많기 때문에, 1980년대 이후 지속적으로 항바이러스제의 개발은 증가하고 있다[19].

그러나 이러한 어려운 상황에도 불구하고 새로운 항생제 개발은 지속되어야 한다. 단순히 시장 논리에만 맡길 것이 아니라 정부 차원의 과감한 제도적, 정책적 지원도 필요하다. 제약회사들은 화학구조를 변형시켜 새로운 항생 물질을 찾는 기존의 방법에서 벗어날 필요도 있다. 최근 새로운 계열의 항생 물질을 찾기 위해서는 다시 역사 속의 전통적인 방법으로 회귀하는 방법이 필요하다는 제안이 설득력을 갖고 있다. 새로운 계열의 항생제 개발 방향의 열쇠는 바로 역사 속에 있다는 말이다[23]. 화학구조를 변형시켜 새로운 항생 물질을 찾는 방법은 이제 어느 정도 한계에 다다랐다고 생각된다. Penicillin이나 streptomycin을 발견했던 것처럼, 자연의 흙에 사는 다양한 미생물이나 식물로부터 항생 물질을 추출하던 고전적인 방법론에, 현대의 다양하고 발달된 배양 기술이나 화학기술들을 적용한다면, 과거에 놓쳤을 수도 있었던 새로운 계열의 항생 물질을 발견하는 것은 훨씬 쉬운 일이 될 것이다[24]. 최근 국내 연구진이 남해바다 흙에 사는 미생물의 일종인 방선균에서 vancomycin이나 linezolid 보다 훨씬 강력한 새로운 항생 물질을 추출해 냈다는 보도는 제 2의 항생제 황금시대의 서막을 알리는 신호탄이라고 할 수 있으며, 또한 향후 새로운 항생제 개발 방향을 보여주는 중요한 연구 결과라고 할 수 있다. 또 다른 새로운 방향은 병인기전에 관여하는 세균의 병독인자들을 표적으로 하는 표적치료제의 개발이다. 유전자 수준에서 접근하는 미래 지향적인 방법으로 항생 물질 개발의 새로운 분야가 될 수 있을 것이다[25].

어떠한 항생제에도 내성을 보이는 다제내성균에 의한 중증 감염질환의 문제에 직면한 현재, 과감한 제도적, 정책적, 재정적 지원을 통한 새로운 항생제 개발을 유도하는 공격적인 전략과 함께, 대한감염학회와 대한화학요법학회에서 공동으로 추진하고 있는 ‘항생제 올바르게 쓰기 캠페인’ 등과 같은 방법을 통한 기존 항생제의 적절한 사용을 유도하는 방어적 전략이 모두 필요한 때이다. 현재 사용 가능한 항생제의 수명을 최대한 길게 유지하면서, 역사 속의 방법론과 미래 지향적인 방법들을 동원하여 새로운 항생제 개발에 박차를 가한다면, 소위 ‘post-antibiotic era’를 슬기롭게 극복해 나갈 수 있을 것이다.

References

1. Wenzel RP. The antibiotic pipeline - challenges, costs, and values. *N Engl J Med* 2004;351:523-6.
2. Skinner D, Keefer CS. Significance of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 1941;68:851-75.
3. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res* 2005;36:697-705.
4. Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Intern J Antimicrob Agents* 2007;29:630-6.
5. Outterson K, Samora JB, Keller-Cuda K. Will longer antimicrobial patents improve global public health? *Lancet Infect Dis* 2007;7:559-66.
6. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr., Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;42:657-68.
7. Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn TE, Woolson RF, Yankey JW, Ernst EJ, Flach SD, Ward MM, Franciscus CLJ, Pfaller MA, Doebbeling BN. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. *Clin Infect Dis* 2004;38:78-85.
8. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004;38: 1279-86.
9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
10. DiMassa JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003;22:151-85.
11. Projan SJ. Why is big pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol* 2003;6:427-30.
12. Powers JH. Development of drugs for antimicrobial-resistant pathogens. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:547-51.
13. Norrby SR, Nord CE, Finch R; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *Lancet Infect Dis* 2005;5:115-9.
14. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *N Engl J Med* 2000;343:1961-3.
15. Hoel D, Williams DN. Antibiotics: past, present, and future. *Unearthing nature's magic bullets*. *Postgrad Med* 1997;101: 114-8, 121-2.
16. Lloyd NC, Morgan HW, Nicholson BK, Ronimus RS. The composition of Ehrlich's Salvarsan: Resolution of a century-old debate. *Angew Chem Int Ed* 2005;44:941-4.
17. Lesch JE: Prontosil. In: Lesch JE. The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine. Oxford University Press; 2007;51
18. Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococcal meningitis. *JAMA* 1937;108:1407-8.
19. Powers JH. Antimicrobial drug development-the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect Dis* 2004;10 (Supple 4):23-31.
20. Fleming A. The antibacterial action of cultures of a Peni-

- cillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* 1929;10:226-36.
21. Levy SB. From tragedy the antibiotic era is born. In: Levy SB, *The Antibiotic Paradox; How the misuse of antibiotics destroys their curative powers*, 2nd ed. Cambridge, MA: Perseus Publishing; 2002:1-14.
 22. http://en.wikipedia.org/wiki/Timeline_of_antibiotics
 23. Lewis K. Recover the lost art of drug discovery. *Nature* 2012; 485:439-40.
 24. Fernandes P. Antibacterial discovery and development- the failure of success? *Nature Biotechnol* 2006;24:1497-503.
 25. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chemical Biology* 2007;3:541-8.