

OD STAREGA ZDRAVILA DO NOVE PROTIMIKROBNE INDIKACIJE

REPURPOSING OLD DRUGS FOR NEW ANTIMICROBIAL INDICATION

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Rok Frlan, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: rok.frlan@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Naraščajoča odpornost mikroorganizmov na antibiotike predstavlja po besedah Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) in Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) eno največjih groženj javnemu zdravju. Po trenutnih ocenah naj bi v Evropi letno zaradi odpornosti na protimikrobna zdravila umrlo 33.000 ljudi, do leta 2050 pa naj bi se to število na svetovni ravni povzpelo na 10 milijonov smrti na leto. V zadnjih letih predstavljajo veliko težavo tudi večji izbruhi okužb z mnogimi virusi (MERS-CoV, SARS-CoV-2, ebola, zika), bakterijami (na karbapenem odporna *Klebsiella pneumoniae*, na kolistin odporne bakterije družine Enterobacteriaceae) in glivami (*E. rostratum*).

POVZETEK

Povečevanje odpornosti mikroorganizmov na obstoječe terapevtske možnosti predstavlja resno grožnjo javnemu zdravju. Ena od strategij v boju proti mikroorganizmom je uporaba zdravil, ki prvotno niso bila namenjena terapiji okužb z mikrobi. Postopek razvoja, pri katerem staro zdravilo pridobi novo indikacijo, je bistveno cenejši in krajši kot razvoj popolnoma novega zdravila. Kljub mnogim prednostim je uspešnih zgodb na tem področju relativno malo. Vzrok so težave, ki so povezane s ceno kliničnih preskušanj, varstvom intelektualnih pravic in z zagotavljanjem ustreznih farmakokinetičnih ter farmakodinamičnih lastnosti preskušanih zdravil. Za raziskovanje protimikrobnih učinkov so v uporabi tri osnovne metode: fenotipsko reševanje, računalniške metode ali naključno opazovanje neželenih učinkov. Glede na povečano zanimanje za to področje v zadnjih letih pričakujemo, da bo opisani pristop bistveno povečal nabor protimikrobnih zdravil v prihodnjih letih.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, nova indikacija starega zdravila, odpornost, preizkušanje učinkovin, protimikrobna zdravila

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is one of the greatest threats to global public health today. A possible therapeutic strategy in the fight against microorganisms is to find new uses for approved or investigational drugs that are outside the scope of their original medical indication. Drug repurposing is a much cheaper and shorter alternative as compared to the typical route for *de novo* drug development. Despite many major advantages of drug repurposing, there are only a few success stories in the field of antimicrobials. A possible reason for that may lay in high prices of clinical trials, intellectual property laws, and the establishment of adequate pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. In general, there are three basic methods that are used in drug repurposing research, phenotypic screening, computer-based methods and serendipitous observations. Because of the increased interest in drug repurposing, a significant increase of



new antimicrobial drugs can be expected in the future.

KEY WORDS:

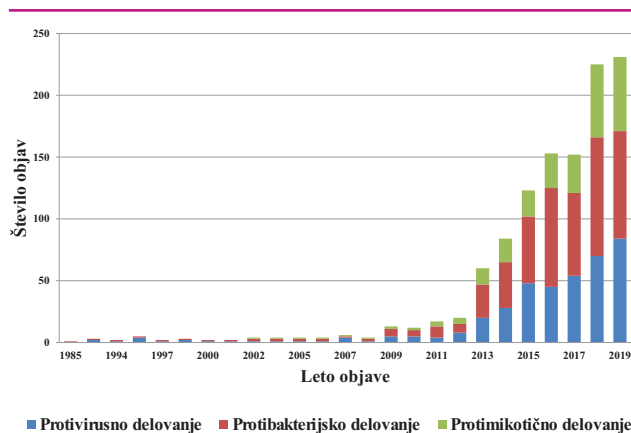
antibiotics, antimicrobial drugs, drug repurposing, resistance, screening of compounds

Vsem tem izbruhom je skupna odpornost ali zmanjšana občutljivost na večino znanih oblik protimikrobne terapije (1).

Kljub velikemu znanstvenemu in tehnološkemu napredku biomedicine v zadnjih tridesetih letih, se ta ne odraža v registraciji večjega števila novih protimikrobnih zdravil. Zaradi hitrega razvoja odpornosti, ozkega spektra delovanja in posledično manjšega zaslужka je farmacevtska industrija v zadnjih treh desetletjih močno zmanjšala sredstva za raziskave in razvoj omenjenega področja ter se usmerila v razvoj zdravil za kronične bolezni, pri katerih je možnost zaslужka višja, npr. v razvoj zdravil za zdravljenje bolezni srca in ožilja (2).

2 NOVA INDIKACIJA ZA STARO ZDRAVILO

Eden od možnih pristopov pri spopadanju z vse večjimi težavami pri zagotavljanju ustreznega nabora terapevtskih možnosti je testiranje protimikrobnega delovanja zdravil, ki prvotno niso bila namenjena terapiji okužb z mikrobi. V zadnjih letih se je zanimanje za odkrivanje novih protimikrobnih indikacij za stara zdravila močno povečalo (*drug repurposing*), kar se kaže predvsem v povečanem številu znanstvenih objav na to temo (slika 1). Osnova za tak polifarmakološki pristop leži v zavedanju, da učinkovine ne delujejo povsem specifično samo na eno tarčo, temveč po nekaterih ocenah v povprečju na 6 do 7,5 tarč (3). Poleg terapevtskega učinka imajo zdravila tudi neželene učinke. Ti so mnogokrat posledica skupnih metabolnih poti in/ali različnih genetskih dejavnikov, ki skrbijo za nemoteno delovanje organizma ali pa so odgovorni za razvoj različnih bolezenskih stanj. Mikroorganizmi za svoje preživetje in razmnoževanje v organizmu gostitelja uporabljajo mnoge telesu lastne molekule in/ali metabolne poti, na katere lahko vplivamo z zdravili (3). Ker je trenutni nabor tarč znanih protimikrobnih učinkovin relativno majhen, predvidevamo, da jih je mnogo še vedno neodkritih. Testiranje



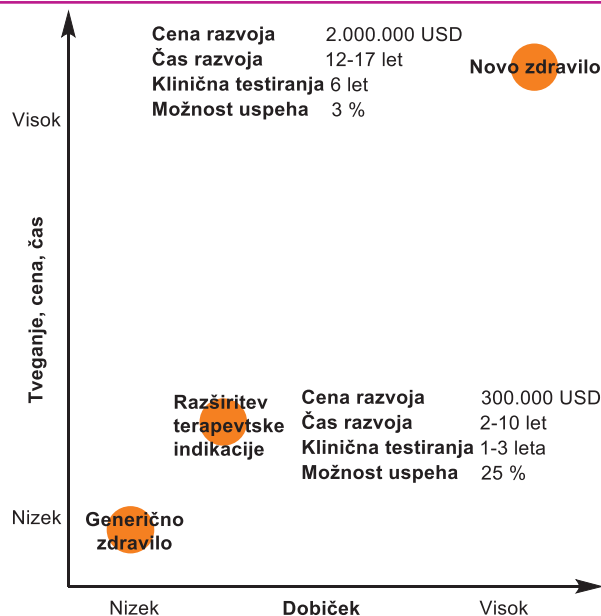
Slika 1: Število objav na temo nove protimikrobne indikacije za stara zdravila po posameznih protimikrobnih razredih (vir: PubMed).

Figure 1: Number of publications on drug repurposing by individual antimicrobial class (source: PubMed).

zdravil na rast in razvoj mikroorganizmov je tako eden od možnih načinov, kako najti nove perspektivne tarče. Ta pristop je zanimiv predvsem za akademske institucije in manjše laboratorije (4).

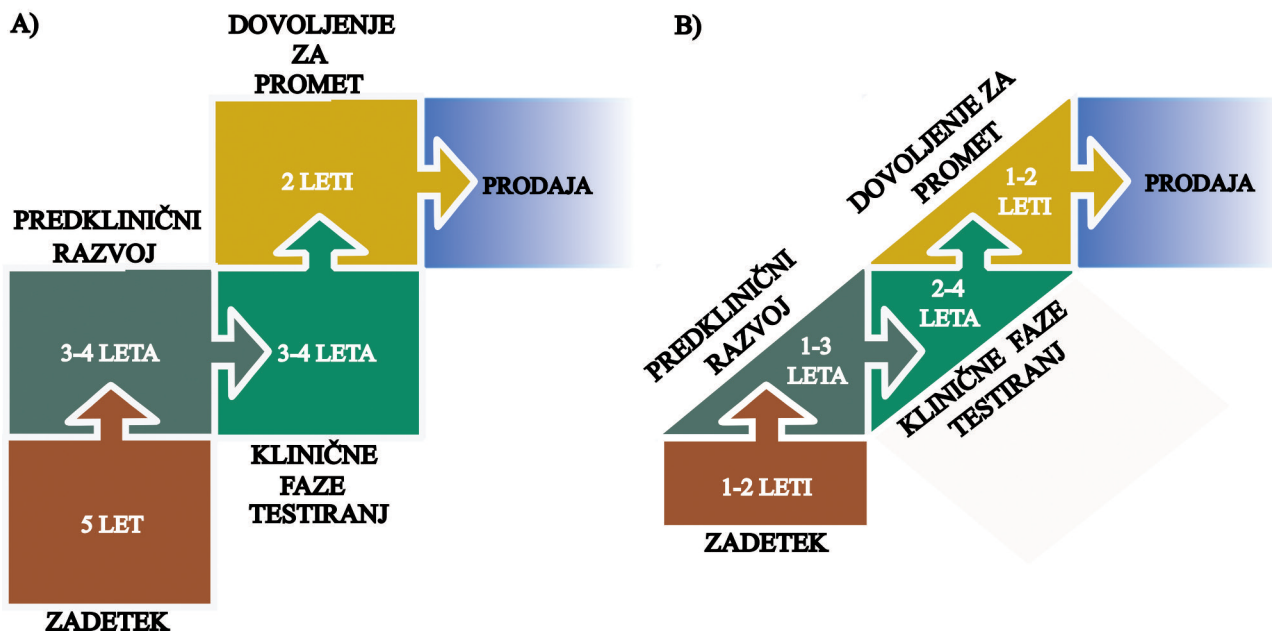
3 PREDNOSTI RAZVOJA ZDRAVILA Z NOVO INDIKACIJO

Proces razvoja zdravila z novo indikacijo ima mnoge prednosti v primerjavi s klasičnim razvojem. Največje prednosti so predvsem nižja cena, krajši čas razvoja in bistveno manjše tveganje za neuspeh (slika 2, preglednica 1) (5). Zaradi pomanjkanja novih protimikrobnih učinkovin je to privlačna alternativa, ki lahko zapolni inovacijsko vrzel na tem področju. Poleg učinkovin registriranih zdravil so primerni kandidati tudi spojine, pri katerih se je razvoj zaradi nezadostne učinkovitosti za prvotno indikacijo ustavil v fazi II ali III kliničnih preskušanj (6). Klasičen postopek razvoja novega zdravila je kompleksen, drag in dolgotrajen proces. Celoten proces od odkritja do registracije traja od 12 do 17 let in povprečno stane približno 2 milijardi ameriških dolarjev. Za učinkovine, ki so že prestale prve faze kliničnih preskušanj, je tako znanih veliko podatkov o kemijski sintezi, farmacevtsko-tehnološkem razvoju formulacije, farmakokinetiki in toksikoloških podatkih. Zato pri razvoju zdravila za novo indikacijo običajno ni potrebe po ponovnem preskušanju v prvih kliničnih fazah (faza 0, I in IIa). V predklinični fazi tako ovrednotimo samo



Slika 2: Shematska primerjava tveganja, cene in časa razvoja ter dobička za generično zdravilo, novo zdravilo ter razširitev terapevtske indikacije. V čas razvoja so vključene predklinične in klinične raziskave. Možnost uspeha nam pove, kolikšen delež protimikrobnih spojin je uspešno prestalo vse faze kliničnih preskušanj (5).

Figure 2: Schematic comparison of risk, cost, time and profit between a generic drug development, a new drug development, and drug repurposing. Preclinical and clinical research is included in the development time. Success probability tells us what proportion of antimicrobial compounds have successfully passed all phases of clinical trials (5).



Slika 3: Primerjava trajanja razvoja v posameznih fazah kliničnih preskušanj med a) klasičnim postopkom razvoja novega zdravila in b) razvojem starega zdravila za novo indikacijo (8).

Figure 3: Comparison of individual clinical phase duration between a) usual drug discovery and b) drug repurposing (8).

učinkovitost za novo indikacijo na celicah in živalskih modelih, nato pa nadaljujemo z vrednotenjem neposredno v drugi fazi, v kateri še enkrat preverjamo učinkovitost zdravila. Na ta način se stroški razvoja znižajo na približno 300 milijonov ameriških dolarjev, čas razvoja pa na 3 do 12 let (slika 3) (7).

Prav tako je med obema postopkoma razlika v deležu spojin, ki uspešno prestanejo vse faze kliničnih preskušanj. Pri klasičnem razvoju so za protimikrobne spojine izračunali, da v povprečju samo 3 % spojin, ki pridejo v prvo fazo, uspešno zaključijo vse faze preskušanj. Največkrat je vzrok za neuspeh v težavah z varnostjo ali učinkovitostjo. Ker so zdravila, ki jim želimo dodati protimikrobno indikacijo, že testirali na varnost, je tveganje za neuspeh bistveno manjše. Po nekaterih ocenah naj bi približno 25 % takih spojin uspelo priti iz faze II do registracije, kar je bistveno več kot pri običajnem razvoju (8).

4 OVIRE V RAZVOJU ZDRAVILA Z NOVO INDIKACIJO

Kljub vsem prej naštetim prednostim je pri razvoju novih protimikrobnih zdravil kar nekaj ovir, ki negativno vplivajo na zanimanje farmacevtske industrije za vlaganje v to področje, zaradi česa je ta pristop bolj zanimiv za akademske institucije in manjše laboratorije (preglednica 1). V grobem jih razdelimo na težave, ki so povezane z zagotavljanjem ustreznih farmakoloških lastnosti, z varstvom intelektualnih pravic in s še vedno previsoko ceno razvoja takega zdravila.

4.1 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Kljub temu, da je bil optimalni odmerek že prilagojen za prvotno indikacijo, so odmerki za protimikrobno delovanje zdravil praviloma višji. Tveganje za pojav resnih neželenih učinkov testiranih učinkovin je zato občutno višje. Zaradi spremenjenih farmakokinetičnih profilov prav tako lahko pride do težav pri prenosu le-teh na novo indikacijo. Nekateri farmakokinetični parametri, kot so razpolovna doba, porazdelitev v tkiva in vezava na plazemske proteine, se lahko razlikujejo od tistih pri prvotni indikaciji (1). Prav vezava na plazemske proteine ima lahko pri protimikrobnih zdravilih pomembno vlogo, saj neposredno vpliva na koncentracijo učinkovine v tkivih. V primeru prevelike vezave na proteine je treba zato odmerek

učinkovine še povečati, kar še dodatno zniža terapevtski indeks (9).

Kadar sistemska uporaba zaradi previsokih odmerkov ni možna, lahko tako učinkovino uporabimo za dermalno aplikacijo ali v kombinaciji z že znanimi protimikrobnimi učinkovinami. Kombinacija ima lahko prednost zaradi možnega sinergističnega učinka in nižjih odmerkov obeh uporabljenih učinkovin. V primeru, ko so odmerki kljub naštetim možnostim še vedno nesprejemljivo visoki, lahko informacije o fizikalno-kemijskih in farmakoloških lastnostih zdravilne učinkovine uporabimo kot dobro osnovo za razvoj popolnoma novega protimikrobnega zdravila po običajni poti (10).

4.2 VARSTVO INTELEKTUALNE LASTNINE

Najpomembnejši način pravne zaščite za zdravilo z novo terapevtsko indikacijo je indikacijski patent, ki velja za dobo 20 let, enako kot produktni patent. Kljub temu, da sta pod določenimi pogoji obe vrsti patenta enako učinkoviti, je smiselnost vložitve prijave za indikacijski patent odvisna predvsem od razmer na tržišču in literaturnih objav o bioloških učinkih zdravila (11).

V primeru, ko so za prvotno indikacijo na tržišču že prisotni bioekvivalentni generični izdelki, je razvoj podobnega zdravila z drugo indikacijo ekonomsko gledano bolj tvegan, saj ni nobenega zagotovila, da za novo indikacijo zaradi nižje cene ne bodo predpisovali generičnega izdelka, tudi če ta ni registriran za drugo indikacijo (t. i. *off-label uses*) (12). Poleg tega obstaja velika verjetnost, da je protimikrobna indikacija zdravila, ki je že nekaj časa na tržišču, opisana v znanstveni literaturi. Tudi če učinkovitosti takega zdravila še niso dokazali s kliničnimi preskušnji, patenta ni mogoče podeliti, saj sprememba indikacije ni nova in izvirna (13).

4.3 CENA RAZVOJA

Kljub vsem naštetim prednostim je za mnoge farmacevtske družbe cena kliničnih preskušanj še vedno previsoka. Zaradi tveganj, ki jih prinaša razvoj zdravila z novo protimikrobno indikacijo, in neizbežnega razvoja odpornosti nanj, predstavlja razvoj tovrstnih zdravil velikokrat previsoko finančno tveganje, ki ga farmacevtska industrija pogosto ni pripravljena sprejeti. Predvsem to velja za učinkovine, ki niso več pod patentno zaščito ali so blizu izteka patentnega obdobja (14).

Preglednica 1: Prednosti in slabosti razvoja starega zdravila za novo protimikrobno indikacijo (15).

Table 1: Advantages and disadvantages of drug repurposing (15).

Prednosti	Slabosti
Zmanjšanje stroškov in časa razvoja	Identifikacija tarče je lahko težavna
Zdravilno učinkovino lahko pričnemo preverjati neposredno v fazi II kliničnih preskušanj	Navadno za testiranje uporabljamo višje koncentracije učinkovine, zato je verjetnost lažno pozitivnih rezultatov večja
Možnost kombinirane terapije z namenom zmanjšanja možnosti razvoja odpornosti	Višje plazemske koncentracije so včasih težko dosegljive zaradi neželenih učinkov
Analogi aktivne spojine so znani in pripravljeni na testiranje	Z uporabo pristopov farmacevtske kemije je včasih težko doseči izboljšanje aktivnosti
Proizvodni proces je že vzpostavljen	Zdravila, ki niso pod patentno zaščito, so preveliko finančno tveganje za farmacevtsko industrijo

Zaradi tega iščejo druge načine razvoja novih protimikrobnih zdravil. Eden od načinov so javna sredstva ali izvedba manjših kliničnih raziskav. V zadnjih letih so vzpostavili kar nekaj povezav, katerih namen je sodelovanje med farmacevtsko industrijo, biotehnoškimi podjetji, akademskimi ustanovami, potencialnimi vlagatelji in drugimi organizacijami, ki jih financirajo z javnimi sredstvi (6, 10).

5 EKSPERIMENTALNI PRISTOPI V PREDKLINIČNIH RAZISKAVAH

Razvoj starega zdravila za novo indikacijo vključuje številne eksperimentalne pristope, katerih namen je identifikacija terapevtske uporabe učinkovine izven okvirjev prvotne indikacije. Predpogoj za razvoj je možnost fizičnega dostopa do biološko aktivnih spojin in/ali podatkov kliničnih faz preskušanj. Testiranje večinoma temelji na rešetanju knjižnic majhnih molekul z znanimi biološkimi lastnostmi, ki so sestavljene iz znanih učinkovin, učinkovin v razvoju in učinkovin naravnega izvora. Večina jih je komercialno dostopnih ali so na voljo preko različnih javnih institucij, kot sta npr. Kanadska banka zdravil (www.drugbank.com) ali Nacionalni inštitut za zdravje (NIH, www.nihclinicalcollection.com), ki ju stalno posodablja. Napredek v tehnikah rešetanja spojin in večji dostop do njihovih virov sta povečala zanimanje raziskovalnih institucij in farmacevtske industrije za testiranje že znanih učinkovin. Poleg tega je prišlo v zadnjih letih do povečanega sodelovanja med javnimi in zasebnimi institucijami, saj so mnoge farmacevtske družbe raziskovalnim skupinam omogočile dostop do svojih knjižnic spojin

(16). V eni od takih povezav so sodelovali tudi raziskovalci Katedre za farmacevtsko kemijo Fakultete za farmacijo v Ljubljani, ki so izvedli rešetanje knjižnice zaviralcev kinaz na notrajceličnih bakterijskih encimih, ligazah Mur, in tako odkrili več perspektivnih protibakterijskih spojin (17).

Testiranje protimikrobnih učinkov uporablja tri osnovne metode: fenotipsko rešetanje, računalniške metode in naključno proučevanje neželenih učinkov.

5.1 FENOTIPSKO REŠETANJE

Fenotipsko (empirično) rešetanje je vedno igralo zelo pomembno vlogo pri razvoju novih protimikrobnih zdravil in je do danes dalo bistveno več rezultatov kot klasično testiranje na izoliranih tarčah. V primerjavi z ostalimi metodami ima fenotipsko rešetanje na celičnih linijah, bakterijah, glivah ali modelih okužb *in vivo* prednost v tem, da ni potrebe po predhodnem poznavanju natančnega mehanizma delovanja učinkovine. Poleg tega so fizikalno-kemijske lastnosti teh učinkovin že deloma optimizirane, zato je možnost prehajanja na mesto delovanja večja. Rezultat je tudi fiziološko relevanten, saj obstaja velika verjetnost, da se bo zaviranje rasti mikrobov v predkliničnih modelih odrazilo v ustreznih terapevtskih učinkih ob kliničnih pogojih (18). Težava tega pristopa je predvsem v relativno velikem deležu zadetkov z nespecifičnim delovanjem in lažno pozitivnih rezultatih, zato je treba zadetke ovrednotiti v dodatnih testih, npr. v testu citotoksičnosti. Poleg tega ima večina zadetkov relativno nizko zaviralno aktivnost, saj teh spojin niso načrtovali in razvili za delovanje na mikrobih. Ena od možnosti optimizacije tega pristopa je hkratno testiranje več spojin ali rešetanje v kombinaciji z že obstoječimi antibiotiki. Tretjina testiranj se izvaja v kombinaciji z že znanimi protimikrobnimi



učinkovinami, saj se želi na ta način podaljšati njihovo življenjsko dobo (19).

V zadnjem času vstopajo v veljavo naprednejši pristopi fenotipskega testiranja, ki poskušajo upoštevati informacije o možnih tarčah, in taki, ki poskušajo posnemati klinično primerljive pogoje. Glavna prednost teh pristopov je možnost proučevanje načina delovanja spojin in identifikacije novih tarč (20). Kljub temu, da regulatorni organi pri registraciji nove indikacije ne zahtevajo podatkov o mehanizmu delovanja, je poznavanje le-tega zelo zaželeno, saj lahko razumevanje biokemijskih in genetskih osnov zaviranja rasti mikroorganizmov omogoči napoved razvoja kasnejše odpornosti. Prav zato identifikaciji zadetka običajno sledi določanje njegovega mehanizma delovanja (21).

5.2 NAKLJUČNA OPAŽANJA

Nekateri najbolj poznani primeri spremembe terapevtske indikacije so se pričeli ravno z naključnimi opažanji neželenih učinkov zdravil v predkliničnih ali kliničnih fazah preskušanj, kar je pripeljalo do novega zdravila. Kljub temu pa ta pristop pri protimikrobnih zdravilih ni bil pretirano uspešen, saj po pregledu literature nismo našli nobenega primera, ki bi ga razvili na ta način (22).

5.3 RAČUNALNIŠKO POGOJENE METODE

Zaradi množice farmakoloških in fizikalno-kemijskih podatkov o učinkovinah postajajo računalniške metode vedno bolj pomembne. Njihova prednost pred ostalimi metodami je predvsem v hitri obdelavi podatkov, visoki napovedni zmogljivosti in nizki ceni. Največkrat s pomočjo različnih računalniških pristopov najprej izvedemo računalniško obdelavo podatkov in šele nato izbor kandidatov ter testiranje (23, 24).

Najbolj pogost računalniški pristop je racionalno načrtovanje učinkovin, pri katerem uporabimo javno dostopne podatke o že znanih protimikrobnih učinkovinah ali 3D strukturah tarčnih proteinov. Osnova prvega načina je iskanje podobnosti med znanimi učinkovinami in ostalimi biološko aktivnimi spojinami, pri drugem pa simuliramo interakcije med knjižnico učinkovin in tarčnim proteinom. Glavna omejitev tega pristopa je dostopnost do informacij, saj moram strukture tarč in njihov pomen pri razvoju bolezni predhodno poznati (23, 25).

Drugi pristop vključuje sistematično obdelavo velike količine podatkov kliničnih preskušanj in poročil o neželenih učinkih

zdravil ter podatkov, ki jih pridobijo z uporabo sodobnih pristopov genomike, transkriptomike, proteomike, kemo-proteomike in fenomike. Analiza teh podatkov se je izkazala za uporabno pri identifikaciji novih tarč in proučevanju mehanizma delovanja učinkovin (25, 26).

6 USPEHI PRISTOPA NOVE INDIKACIJE ZA STARA ZDRAVILA

Preizkušanje zdravil na različnih bioloških sistemih je ustaljena praksa farmacevtske industrije in akademskih institucij. Po nekaterih ocenah je 30 % zdravil registriranih za terapevtske indikacije, za katere niso bile prvotno načrtovane (27). Kljub temu je uspešnih zgodb na področju protimikrobnih zdravil relativno malo. Številne učinkovine so v predkliničnih raziskavah izkazale obetavno protimikrobno aktivnost, vendar večine niso registrirali kot novo zdravilo. V kliničnih fazah preskušanj so testirali zdravila iz zelo različnih terapevtskih skupin. Največ uspešnih primerov je bilo pri razvoju nove indikacije za obstoječe protimikrobne učinkovine. Patent za protimikrobno indikacijo so tako podelili za amfotericin B, avranofin, klofazimin, eflornitin, miltefozin, paromomicin, spiramicin in zidovudin (preglednica 2).

7 SKLEP

Živimo v času, ko razvoj novih protimikrobnih zdravil zaozstaja za pojavom rezistence na že obstoječa zdravila, zato je uporaba novih pristopov za zdravljenje okužb z mikrobi zelo pomembna. Kljub ne preveč optimističnim obetom za prihodnost, je v zadnjih letih prišlo do premikov na tem področju. Zanimanje za preizkušanje znanega nabora zdravil, ki so prestala začetne faze kliničnih preskušanj, ali so registrirana, v zadnjih letih narašča. Velika prednost tega pristopa je možnost identifikacije novih tarč in/ali metabolnih poti mikroorganizmov. Tudi v primerih, ko odkritju nove protimikrobne učinkovine ne sledijo klinične raziskave in registracija, lahko le-ta služi kot spojina vodnica za razvoj novih protimikrobnih učinkovin. Zato lahko optimistično in z veliko gotovostjo napovemo, da bo v prihodnjih letih razvitih kar nekaj novih strukturnih razredov protimikrobnih učinkovin s pomočjo testiranja obstoječih zdravil.

Preglednica 2. Primeri zdravilnih učinkovin, ki so jim dodali novo indikacijo. Navedena so zdravila v kliničnih fazah preskušanj in registrirana zdravila (1, 4, 10, 15, 19, 28–33).

Table 2. Examples of drugs repurposed for a new indication. Registered drugs and those in the clinical phases presented (1, 4, 10, 15, 19, 28–33).

Zdravilna učinkovina	Prvotna indikacija	Nova indikacija	Datum registracije oz. faza kliničnega preskušanja
Amfotericin B	Okužbe z glivami	Visceralna lišmenioza	1997
Atorvastatin	Zvišana raven holesterola in trigliceridov v krvi	Gripa	Faza I
Avranofin	Revmatoidni artritis	Amebiaza	Status zdravila sirote od 2012, faza IIa
Celekoksib	Osteoartritis Revmatoidni artritis	Gripa	Faza III
Klofazimin	Tuberkuloza	Gobavost	1986
Diltiazem	Hipertenzija	Gripa	Faza II
Eflornitin	Hirsutizem	Spalna bolezen	1990
Klorciklizin	Alergije	Hepatitis C	Končana faza I
Midodrin	Centralni diabetes insipidus, primarna nočna enureza pri otrocih, nikturija	Gripa	Faza II
Miltefozin	Primarna nočna enureza pri otrocih, nikturija	Visceralna lišmenioza	2014
Naproxen	Bolečine, različne revmatske bolezni, protin	Gripa	Faza II
Nitazoksanid	Amebiaza Diareja zaradi okužbe s <i>Cryptosporidium parvum</i> ali <i>Giardia lamblia</i>	Gripa	Faza III
Paracetamol	Bolečina, povišana telesna temperatura	Malaria	Faza III
Paromomicin	Bakterijske okužbe	Visceralna lišmenioza	1994
Remedesivir	Okužba z virusom ebola	Covid-19 Okužba z virusom MERS-CoV	Sočutna uporaba, faza III
Roziglitazon	Diabetes	Malaria	Faza II
Sertralin	Depresija Obsesivno-kompulzivna motnja Napadi panike Predmenstrualna disforična motnja	Okužbe z glivami	Faza III
Spiramicin	Bakterijske okužbe	Kongenitalna toksoplazmoza	Evropa: 2000, ZDA: eksperimentalno zdravilo
Zidovudin	Rak	HIV/AIDS	1987



8 LITERATURA

- Farha MA, Brown ED. Drug repurposing for antimicrobial discovery. *Nat Microbiol*. 2019 Apr;4(4):565–77.
- Norby S, Nord C, Finch R. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *The Lancet Infect Dis*. 2005 Feb;5(2):115–9.
- Glicksberg BS, Li L, Cheng W-Y, Shameer K, Hakenberg J, Castellanos R, et al. An integrative pipeline for multi-modal discovery of disease relationships. *Biocomputing 2015* [Internet]. Kohala Coast, Hawaii, USA: World scientific; 2014. 407–18. http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9789814644730_0039. Dostop: 08-04-2020.
- Kaul G, Shukla M, Dasgupta A, Chopra S. Update on drug-repurposing: is it useful for tackling antimicrobial resistance? *Future Microbiol*. 2019 Jul;14(10):829–31.
- Dowden H, Munro J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Jul;18(7):495–6.
- Hernandez JJ, Pryszyk M, Smith L, Yanchus C, Kurji N, Shahani VM, et al. Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics. *Front Oncol*. 2017 Nov;7:273.
- Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016 Jun;534(7607):314–6.
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016 May;47:20–33.
- Dalhoff A. Seventy-Five Years of Research on Protein Binding. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb;62(2):e01663-17.
- Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Jan;18(1):41–58.
- Lin F, Wang S-J. Identification of the factors that result in obviousness rulings for biotech patents: An updated analysis of the US Federal Circuit decisions after KSR. *Hum Vacc Immunother*. 2013 Nov;9(11):2490–5.
- Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use. *Mayo Clin Proc*. 2012 Oct;87(10):982–90.
- Breckenridge A, Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Jan;18(1):1–2.
- Murteira S, Millier A, Ghezaiel Z, Lamure M. Drug reformulations and repositioning in the pharmaceutical industry and their impact on market access: regulatory implications. *J Mark Access Health Policy*. 2014 Jan;2(1):22813.
- Mercorelli B, Palù G, Loregian A. Drug Repurposing for Viral Infectious Diseases: How Far Are We? *Trends Microbiol*. 2018 Oct;26(10):865–76.
- Loregian A, Palù G. How academic labs can approach the drug discovery process as a way to synergize with big pharma. *Trends Microbiol*. 2013 Jun;21(6):261–4.
- Hrast M, Rožman K, Ogris I, Škvedelj V, Patin D, Sova M, et al. H Evaluation of the published kinase inhibitor set to identify multiple inhibitors of bacterial ATP-dependent mur ligases. *J Enz Inhib Med Chem*. 2019 Jan 1;34(1):1010–7.
- Kotz J. Phenotypic screening, take two. *Science-Business eXchange*. 2012 Apr;5(15):380–380.
- Reaume AG. Drug repurposing through nonhypothesis driven phenotypic screening. *Drug Discov Today: Ther Strat*. 2011 Dec;8(3–4):85–8.
- Aulner N, Danckaert A, Ihm J, Shum D, Shorte SL. Next-Generation Phenotypic Screening in Early Drug Discovery for Infectious Diseases. *Trends Parasitol*. 2019 Jul;35(7):559–70.
- Moffat JG, Vincent F, Lee JA, Eder J, Prunotto M. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Aug;16(8):531–43.
- Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Aug;3(8):673–83.
- Yu W, MacKerell AD. Computer-Aided Drug Design Methods. In: Sass P, editor. *Antibiotics* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [cited 2020 Apr 19]. p. 85–106. (Methods in Molecular Biology; vol. 1520). http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6634-9_5. Dostop: 21-04-2020.
- Karaman B, Sippl W. Computational Drug Repurposing: Current Trends. *Curr Med Chem*. 2019 Oct 25;26(28):5389–409.
- U. Sahu N, S. Kharkar P. Computational Drug Repositioning: A Lateral Approach to Traditional Drug Discovery? *Curr Top Med Chem*. 2016 May 30;16(19):2069–77.
- Andersson JA, Sha J, Kirtley ML, Reyes E, Fitts EC, Dann SM, et al. Combating Multidrug-Resistant Pathogens with Host-Directed Nonantibiotic Therapeutics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov 6;62(1):e01943-17.
- Hernandez JJ, Pryszyk M, Smith L, Yanchus C, Kurji N, Shahani VM, Molinski SV. Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics. *Front. Oncol*. 2017 Nov;7:273.
- Mani D, Wadhvani A, Krishnamurthy PT. Drug Repurposing in Antiviral Research: A Current Scenario. *J Young Pharm*. 2019 May 1;11(2):117–21.
- Miró-Canturri A, Ayerbe-Algaba R, Smani Y. Drug Repurposing for the Treatment of Bacterial and Fungal Infections. *Front Microbiol*. 2019 Jan 28;10:41.
- García-Serradilla M, Risco C, Pacheco B. Drug repurposing for new, efficient, broad spectrum antivirals. *Virus Res*. 2019 Apr;264:22–31.
- Katragkou A, Roilides E, Walsh TJ. Can repurposing of existing drugs provide more effective therapies for invasive fungal infections? *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Jun 12;17(9):1179–82.
- Maitra A, Bates S, Shaik M, Evangelopoulos D, Abubakar I, McHugh TD, et al. Repurposing drugs for treatment of tuberculosis: a role for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med Bull*. 2016 Jun;118(1):138–48.
- Kim JH, Chan KL, Cheng LW, Tell LA, Byrne BA, Clothier K, et al. High Efficiency Drug Repurposing Design for New Antifungal Agents. *Methods Protoc*. 2019 Apr 17;2(2):31.