



Una nueva generación de fármacos antifúngicos

Alfonso Javier Carrillo-Muñoz¹, Sonia Brió¹ y Guillermo Quindós²

¹A.C.I.A Microbiología, Barcelona; ²Laboratorio de Micología Médica, Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco, Bilbao, España

El aumento de la frecuencia y gravedad de las micosis sistémicas en pacientes con alteraciones inmunológicas y la aparición de diferentes formas de presentaciones clínicas de las micosis clásicas y de nuevas infecciones fúngicas, ha sido una tendencia clara en las últimas décadas del siglo XX. Este papel cada vez más importante de los hongos en la patología humana, ha supuesto un incremento en el empleo de los antifúngicos sistémicos y ha ejercido una importante presión sobre la necesaria investigación para la obtención y desarrollo de nuevas moléculas. Aún más si tenemos en cuenta que el tratamiento de las infecciones graves invasoras está limitado al uso de la anfotericina B en sus distintas formulaciones comercializadas o en evaluación clínica (desoxicolato, liposomal, lipídica, intralipídica, coloidal, permeabilizante, metil-éster u otras) o como alternativas en determinadas micosis, fluconazol, itraconazol o 5-fluorocitosina. Sin embargo, las tasas de fracaso en determinadas patologías son superiores al 50%, hecho en el que inciden diversos factores importantes como las enfermedades subyacentes a las micosis que padecen los pacientes [1].

Los problemas de seguridad y toxicidad de los fármacos antifúngicos (principalmente de los polienos anfotericina B y nistatina), o de aparición de resistencias microbiológicas (sobre todo a fluconazol) hacen imprescindible el desarrollo de nuevos antifúngicos que aporten unas ventajas apreciables respecto a los existentes. El hallazgo de nuevas moléculas antifúngicas requiere un conocimiento exhaustivo de las dianas de acción potenciales para minimizar el riesgo tanto de los efectos adversos como de las resistencias. La ausencia de actividad estaría explicada por la falta de dianas en las células, la modificación de estas dianas o bien inaccesibilidad al antifúngico a las mismas, la presencia de dianas poco relevantes o protegidas, la destrucción activa, expulsión o inactivación del antifúngico, la producción o presencia de competidores del antifúngico; la superproducción de dianas, con relación al número de moléculas de antifúngico; y, finalmente, al secuestro interno del antifúngico [2]. La elección adecuada de un modo de acción debería estar basada en

criterios de selectividad e imprescindibilidad para el desarrollo de la célula fúngica y de esta forma resulta el diseño de nuevas familias como las sordarinas [3].

En lo referente al antifúngico, éste debe actuar en concentraciones terapéuticas que el huésped pueda tolerar sin la aparición de efectos secundarios graves. Con todo, la investigación sobre nuevos antifúngicos se ha centrado, en la última década, en el descubrimiento de nuevos antibióticos poliélicos (rustimicina, spongistatina, KY-62, SPK-843, etc.) o formulaciones menos tóxicas de los antifúngicos clásicos. Alternativamente, el desarrollo de nuevos azoles más potentes y de un perfil farmacocinético más favorable ha dado como fruto la aparición de la llamada tercera generación de compuestos azólicos, como voriconazol, posaconazol, ravuconazol, Z-11679D, Z-11756, D-0870, UR-9825, SYN-2869, BAYw9279, etc. Otras líneas de trabajo se han basado en la utilización de dianas de la pared o la membrana plasmática, de la síntesis de proteínas, descartando evaluando la asociación entre diferentes antifúngicos, siendo importantes las sustancias producidas por microorganismos. Como consecuencia de todo lo expuesto, las dificultades para encontrar nuevos antifúngicos han sido críticas cuando se ha llegado a demostrar una reducida selectividad en el mecanismo de acción del antifúngico. A ello se debe añadir la gran diversidad de especies potenciales destinatarias del antifúngico, que además presentan múltiples dianas, así como cierta inestabilidad genética entre el grupo de hongos patógenos [2,4].

La nistatina y la anfotericina B continúan siendo las moléculas antifúngicas más representativas de la amplia familia de los macrólidos poliélicos, con una excelente actividad antifúngica frente a un amplio espectro de patógenos como *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma* y *Coccidioides*, entre otros, solo limitada en su uso terapéutico por los efectos tóxicos [5,6]. La anfotericina B sigue siendo el antifúngico de referencia en el tratamiento de las infecciones sistémicas graves y también el patrón con el que establecer comparaciones con los nuevos antifúngicos. En este grupo de los fármacos poliélicos, la investigación se está centrando en la búsqueda de nuevas formulaciones y vías de administración, como la encapsulación en el interior de liposomas o partículas lipídicas, que puedan reducir su toxicidad sin disminuir su actividad fungicida o bien la utilización de procesos de superagregación en la síntesis de nuevos compuestos o formulaciones como son el éster metilo de anfotericina B; N-ornitil anfotericina B; N-[N'-(3-dimetilaminopropil) N"etilguanil]-anfotericina B, anfotericina B-miceliar (anfotericina B-colesteril sulfato) o anfotericina B-liposomal [7-20]. Algunas de estas formulaciones se encuentran actualmente comercializadas, como Abelcet® y AmBisome® o Amphocil® y están aportando verdaderas ventajas en clínica que están únicamente condicionadas por la relación coste-beneficio del tratamiento concreto [7,12,13,16-20].

Dirección para correspondencia:

Dr. Alfonso-Javier Carrillo-Muñoz
A.C.I.A. Microbiología
Apdo. Postal 10178,
E-08080 Barcelona, España
Fax: +34 93 429 71 20;
E-mail: acarrillo17@terra.es

Tabla 1. Valores farmacodinámicos comparativos de fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ravuconazol, caspofungina y anidulafungina y formulaciones lipídicas de anfotericina B y nistatina.

Antifúngico	Modelo	Dosis (mg/kg)	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₂₄ (µg-h/ml)	VD (l/kg)	CL (l/kg h)	t _{1/2alfa} (h)	Biodisponibilidad (%)
Anfotericina B	Humano	0,25	0,989	8,6	0,76 (*)	0,027	0,125	-
	Ratón	1	0,34	6,2	0,253	0,027	28,3	-
AmBisome®	Humano	1	7,3	69	0,15/0,206	0,0162	5,7/8,5 *	-
Abelcet®	Humano	2,5	3,72	46,95	0,676	0,216	139,9	-
Amphotec®	Humano	1	2,19	46	7,2	0,021	27,1	-
Nyotran®	Humano	1	9	7,58	9,1	0,024	5,5	-
Fluconazol	Hombre	100 mg infusión	1,4	42	0,7	-	25	85
Itraconazol	Hombre	100 mg oral	0,22	1,92	11	-	22	Hasta 99,8 (con alimento)
Voriconazol (*)	Conejo	10	1,26 (1h)	-	-	-	2,5-3	80
Posaconazol(**)	Rata	20	7,8	143	-	-	7	104
Ravuconazol	Ratón	2	0,16	1,1	-	-	4	47-74
Caspofungina	Ratón	1	3,2	25	0,25	0,44	7,6	-
Anidulafungina	Conejo	1	3,53	10,06	2,3	0,281	5,8-12,5	9 (oral en perro)

Dosis única (i.v.)

(*) Conejos inmunocomprometidos.

(**) administrado en solución (p.o.) con beta hidróxi propil ciclodextrina.

Su uso está recomendado en los tratamientos de larga duración de micosis graves refractarias al tratamiento antifúngico convencional o bien cuando la anfotericina B desoxicolato está contraindicada por problemas de toxicidad. Estas formulaciones de anfotericina B han sido empleadas satisfactoriamente en el tratamiento de candidosis, coccidioidomicosis, meningitis criptocócica, aspergilosis y leishmaniasis. Globalmente estas formulaciones conservan el mismo espectro de actividad, pero reducen la afinidad del antifúngico por las células de mamífero y mejoran el volumen de distribución disminuyendo su aclaramiento plasmático gracias a una mayor estabilidad en dosis de hasta 3-5 mg/kg/día en infusión (Tabla 1). Entre estas formulaciones y sustancias también figuran la emulsión grasa o anfotericina B intralipídica, el conjugado de anfotericina B con arabinogalactano, spongistatina, V-28-3B metil éster, KY-62, SPA-S-753, SPK-843, WO-9822498, JP-98158167, o el IB-643 (SPA-S-753) [4].

Nyotran® es una formulación liposomal de nistatina en vesículas multilamelares de dimiristoil fosfatidil colina y dimiristoil fosfatidil glicerol. Con una actividad antifúngica *in vitro* comparable a la de la nistatina [21-26] que ha demostrado ser efectiva en el 60% de los episodios de candidosis refractarios a anfotericina B, fluconazol y/o 5-fluorocitosina. Su toxicidad es menor que la de anfotericina B (<14%) con la obtención de niveles plasmáticos de nistatina superiores a las concentraciones mínimas que inhiben *in vitro* a levaduras, como *Candida* y *Cryptococcus* [21-25] y hongos filamentosos [21,22,25].

Otras líneas se centran en la experimentación sobre modelos animales con asociaciones de antifúngicos de efectos sinérgicos llegando a distintas conclusiones según las combinaciones estudiadas tanto *in vitro* como *in vivo* y que resultan favorables para la anfotericina B y fluconazol frente a *Cryptococcus neoformans* [27,28].

Los azoles son una de las familias de antifúngicos con un mayor número de derivados, todos ellos de amplio espectro y potencia [29,30]. El desarrollo de sustancias de una elevada especificidad por rutas biosintéticas propias capaces de desarrollar una mayor actividad unida a menores tasas de resistencia se ha visto completado con la aparición de los conocidos como azoles de tercera generación y sucesores del fluconazol e itraconazol. Estos han sido los derivados del primero, voriconazol, ER-30346 y D0870, el posaconazol (SCH-56592) un análogo hidroxilado del itraconazol, y ravuconazol (BMS-207147) entre otros como T-8581, UR-9746, UR-9751 [31,32].

El voriconazol (UK-109,496) [33] es entre dos y 160 veces más activo que el fluconazol y, en especial, frente a *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp. [33-39]. Por otro lado, ha demostrado ser efectivo en el 80-100% de los pacientes con candidosis orofaríngea y en el 53% de aspergilosis. El perfil farmacológico de voriconazol es mucho mejor que el de sus antecesores fluconazol e itraconazol (Tabla 1).

El posaconazol es un triazol con mejor patrón de actividad antifúngica que fluconazol e itraconazol, incluso frente a hongos con resistencia primaria o secundaria a fluconazol como son *Candida krusei* y algunas especies de *Aspergillus* [40,41]. Los estudios en modelos animales, han demostrado una excelente eficacia en el tratamiento de las candidosis sistémicas, las aspergilosis tanto pulmonar como sistémica, además de candidosis vaginales, dermatofitosis, blastomicosis, histoplasmosis, criptococosis diseminada, coccidioidomicosis e, incluso algunas infecciones por protozoos, como las tripanosomiasis [42-44]. La biodisponibilidad de posaconazol es excelente en todos los modelos animales ensayados, siendo posible incrementarla al vehiculizarse con ciclodextrina para su administración oral [45]. La obtención de niveles en suero superiores a las CMI de muchos hongos en las primeras 24 h tras la administración de posaconazol y el hecho de que sea el pulmón el órgano donde alcanza mayor concentración y su actividad frente a *Aspergillus* sea algo superior a la de voriconazol [46], orienta el uso potencial de este antifúngico incluso con infecciones microorganismos resistentes a otros azoles [42,47-49].

El mecanismo de acción de ravuconazol es similar al de itraconazol, pero presenta una capacidad fungicida frente a algunas especies de *Aspergillus*, *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* e hifomicetos hialinos, al contrario de lo que ocurre con *Fusarium*, *Pseudoallescheria*, *Sporothrix schenckii* y zigomicetos [50,51] y que en el caso de *C. neoformans* es superior a la de voriconazol e itraconazol [52].

Los lipopéptidos son sustancias de origen fúngico con estructura formada por un núcleo peptídico unido a un grupo hidrofóbico por medio de un átomo de nitrógeno en el extremo amino-terminal, que integra a una gran cantidad de moléculas debido a la posibilidad de introducir distintos ácidos grasos (equinocandinas, mulundocandinas, pneumocandinas, aureobasidina, etc.). Todas ellas presentan un mecanismo de acción común, no descartando la existencia de otras dianas, sobre la membrana celular que

aún no siendo el principal lugar de acción, produciría un daño suficiente como para hacerla muy frágil y favoreciendo su lisis. El encuentro entre la molécula activa y su diana estaría favorecido por las fuertes interacciones provocadas por la afinidad entre el antifúngico y la parte lipídica de la membrana. La elección de un modo de acción alternativo se ve contrarrestado por la relativa citotoxicidad y la limitada actividad *in vitro* frente a hongos diferentes al género *Candida* de la primera generación de representantes de esta familia [2] y que ha sido observada en algunas sustancias.

De la amplia variedad de familias de fármacos lipopeptídicos ha prosperado la investigación sobre las equinocandinas y destacan, como novedades importantes, la aparición de la caspofungina, anidulafungina y micafungina [53].

La caspofungina (MK-0991 ó L-743,782) es un aminoderivado hidrosoluble perteneciente a una amplia familia de sustancias relacionadas con las pneumocandinas [27], con un mecanismo de acción basado en la inhibición de la síntesis de β -1,3-glucano al alterar la función de la glucano sintetasa. Se comporta como fungistático o fungicida dependiendo de la concentración [54], resultando activo *in vitro* frente a *Candida*, mostrándose superior a los azoles tanto en cepas sensibles como resistentes de *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *C. krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii* y *C. neoformans* [55] en unos valores similares a los de la anfotericina B, y mantiene la actividad sobre cepas resistentes de *Candida dubliniensis* [56] que es superior a la de itraconazol frente a *Aspergillus* spp. [27] en concentraciones mínimas inhibitorias claramente inferiores a las Cmax obtenidas en modelos animales [57]. Por el contrario, su actividad es moderada frente a *C. neoformans* y *T. beigeli*, con menor actividad fungicida *in vitro* frente a hongos miceliares

[58]. La caspofungina se muestra activa en modelos animales de candidosis y aspergilosis pulmonar invasora, siendo también útil en el tratamiento de infecciones producidas por *Pneumocystis carinii* en pacientes inmunocomprometidos y en las esofagitis candidósicas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [59,60]. Los tejidos con mayor concentración de caspofungina en relación con la obtenida en plasma, son el hígado, riñón e intestino grueso. Su elevada t1/2, amplia distribución y lenta acumulación en tejidos permiten alcanzar niveles fungicidas adecuados después de la administración de una dosis única diaria [57] (Tabla 1).

La anidulafungina (LY-303366) es una sustancia semisintética derivada de la equinocandina cilofungina pero con un espectro de acción y toxicidad más favorable. Su estructura corresponde a la de un lipopéptido cíclico y su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de β -1,3-glucano al alterar la función de la glucano sintetasa. La actividad antifúngica *in vitro*, fungicida en algunos casos, fungistática en otros, es elevada frente a *Candida* (en aislamientos sensibles o no al fluconazol), *Aspergillus* spp. y *P. carinii* pero no frente a *C. neoformans* [58]. Las curvas de letalidad que produce son similares a las de anfotericina B y de resultados adecuados en relación a los modelos animales de candidosis sistémica y neumonía por *P. carinii* (p.o.) o *Aspergillus fumigatus* (i.v.) en infección pulmonar en conejos neutropénicos. Su biodisponibilidad oral es superada por un análogo de este antifúngico, la enfumafungina [60], pero se trata de un buen candidato para el tratamiento de la candidosis en particular la orofaríngea en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [61-63] y la aspergilosis, orientándose los ensayos clínicos hacia estas líneas.

Bibliografía

- Graybill JR. Changing strategies for treatment of systemic mycoses. *Braz J Infec Dis* 2000;4:47-54.
- Ryley JF (Ed.). Handbook of experimental pharmacology. Chemotherapy of fungal diseases. Berlin, Springer Verlag, 1990.
- Herreros E, Martínez CM, Almela MJ, Marrito MS, de las Heras FG, Gargallo-Viola D. Sordarins: *in vitro* activities of new antifungal derivatives against pathogenic yeasts, *Pneumocystis carinii* and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2863-2869.
- Carrillo-Muñoz AJ, Pemán J, Gobernado M. Nuevos antifúngicos. *Rev Esp Quimioter* 1999;12:181-204.
- Hazen EL, Brown R, Mason A. Protective action of fungicidin (nystatin) in mice against virulence enhancing activity of oxytetracycline on *Candida albicans*. *Antibiotics Chemother* 1953; 3: 1125-1128.
- Thomas AH. Suggested mechanisms for the antimycotic activity of the polyene antibiotics and the N-substituted imidazoles. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 269-279.
- Ringden O, Tollemar J. Liposomal amphotericin B (AmBisome) treatment of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Mykoses* 1993; 36: 187-192.
- Grant-Prentice H. Liposomal amphotericin B in neutropenic patients. *Rev Iberoam Micol* 1993;10:59-61.
- Guo KS, Fielding RM, Lasic DD, Hamilton RL, Mufson D. Novel antifungal drug delivery stable amphotericin B-cholesterol sulphate discs. *Int J Pharm* 1991; 75: 45-54.
- Hirota H, Itoh A, Iwamoto Y, Goshima E, Miki T, Hasuda K. YS-822A, a new polyene macrolide antibiotic. II planar structure of YS-822. *J Antibiotics* 1991; 44: 181-186.
- Hänel H, Schmidts H, Schrinner LE. Reduction of amphotericin B toxicity in mice by-treatment with various xanthines like pentoxifylline and HWA-448. 11th ISHAM Congress. Montreal, Canada 1991:133.
- Proffit RT, Sartorius A, Chiang SM, Sullivan L, Adler-Moore JP. Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B AmBisome in rodents. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:49-61
- Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1383-1396.
- Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 603-618.
- Van Etten EW, Snijders SV, Van Viannen W, Bakker-Woudenberg IA. Superior efficacy of liposomal amphotericin B with prolonged circulation in blood in the treatment of severe candidiasis in leukopenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2431-2433.
- Wingard JR. Efficacy of amphotericin B lipid complex injection (ABLC) in bone marrow transplant recipients with life-threatening systemic mycoses. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 343-347.
- Adedoyin A, Bernardo JF, Svenson CF, et al. Pharmacokinetic profile of Abelcet (amphotericin B lipid complex injection) combined experience from phase I and phase II studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2201-2208.
- De Marie S. Liposomal and lipid-based formulations of amphotericin B. *Leukemia* 1996;10 (Suppl. 2):93-96.

19. Dix SP, Wingard JR. Amphotericin B lipid complex: review of safety, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs of Today* 1996; 32 (Suppl. G): 19-25.
20. Clemons KV, Stevens DA. Comparison of Fungizone, Amphotec, Ambisome and Abelcet for treatment of systemic murine cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 899-902.
21. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Tur C, et al. *In vitro* antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesteryl sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole and itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 397-401.
22. Alonso-Vargas R, González-Álvarez L, Ruesga MT, et al. Actividad *in vitro* de una formulación liposómica de nistatina (Nyotran®) frente a *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol* 2000;17:90-92.
23. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Ruesga MT, et al. *In vitro* activity of a new liposomal nystatin formulation against opportunistic fungal pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:645-648.
24. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Arévalo MP, et al. *In vitro* susceptibility of *Candida dubliniensis* to current and new antifungal agents. *Chemotherapy* 2000; 46: 395-401.
25. Johnson EM, Ojwang JO, Szekely A, Wallace TL, Warnock DW. Comparison of *in vitro* antifungal activities of free and liposome-encapsulated nystatin with those of four amphotericin B formulations. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1412-1416.
26. Wallace TL, López-Berenstein G. Nystatin and liposomal nystatin. En: Yu VL, Merigan TC, Barriere S, White NJ (Eds.). *Antimicrobial therapy and vaccines*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1998: 1185-1191.
27. Bartal K, Gill CJ, Abruzzo GK, et al. *In vitro* preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2326-2332.
28. Barchiesi F, Schimizzi AM, Caselli F, et al. Interactions between triazoles and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2435-2441.
29. Klepser ME, Hoffman HL, Erns EJ. Novel triazole antifungal agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 593-605.
30. Ghannoum MA, Hossain MA. New investigational antifungal agents for treating invasive fungal infections. *Expert Opin Drugs* 2000; 9: 1797-1813.
31. Patterson TF. The role of newer azoles in surgical patients. *J Chemother* 1999; 11: 504-512.
32. Graybill JR. New antifungal agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 402-412.
33. Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M. A new triazole, voriconazole (UK 109.496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2491-2496.
34. Marco F, Pfaller MA, Messer S, Jones RN. *In vitro* activities of voriconazole (UK 109.496) and four other antifungal agents against 394 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:161-163.
35. Kauffman CA, Zarins LT. *In vitro* activity of voriconazole against *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:297-300.
36. Espinel-Ingroff A. *In vitro* of the new triazole voriconazole (UK-109.496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 1998;36:198-202.
37. Barry AL, Brown S. *In vitro* studies of two triazole antigungal agents (voriconazole (UK-109,496 and fluconazole) against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1948-1948.
38. Rhunke M, Schmidt-Westhausen A, Trautman M. *In vitro* activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:575-577.
39. Murphy M, Bernard EM, Ishimaru T, Armstrong D. Activity of voriconazole (UK-109,496) against clinical isolates of *Aspergillus* species and its effectiveness in an experimental model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:696-698.
40. Barchiesi F, Arzeni D, Fothergill AW, et al. *In vitro* activities of the new antifungal triazole SCH 56592 against common and emerging yeast pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 226-229.
41. Espinel-Ingroff A. Germinated and non-germinated conidial suspensions for testing os susceptibilities of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, posaconazole, ravuconazole and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 605-607.
42. Lutz JE, Clemons KV, Aristizabal BH, Stevens DA. Activity of SCH 56592 against disseminated murine coccidioidomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1558-1561.
43. Lozano-Chiu M, Arikian S, Paetznick VL, Anaissie EJ, Loeberberg D, Rex JH. Treatment of murine fusariosis with SCH-56592. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:589-591.
44. Connolly P, Wheat J, Schnitzlein Bick C, et al. Comparison of new triazole antifungal agent, Schering 56592, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis in immunocompetent mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:322-328.
45. Nomeir AA, Kumari P, Hilbert MJ, et al. Pharmacokinetics of SCH 56592, a new azole broad spectrum antifungal agent, in mice, rats, rabbits, dogs and cynomolgus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:727-731.
46. Manavathu EK, Cutright JL, Loeberberg D, Chandrasekar PH. A comparative study of the *in vitro* susceptibilities of clinical and laboratory selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole (SCH 56592). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:229-234.
47. Cacciapuoti A, Loeberberg D, Corcoran E, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2017-2022.
48. Al-Abdely HM, Najjar L, Bocanegra R, et al. SCH 56592, amphotericin B, or itraconazole therapy of experimental murine cerebral phaeophomycosis due to *Ramichloridium obovoideum* (*Ramichloridium mackenziei*). *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1159-1162.
49. Connolly P, Wheat LJ, Schnitzlein-Bick C, et al. Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for the treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2604-2608.
50. Abruzzo GK, Gill CJ, Flattery AM, et al. Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunocompromised mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 2310-2318.
51. Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, Moriyama M, Katsu K. Efficacy of ER-30346, a novel oral triazole antifungal agents, in experimental models of aspergillosis, candidiasis and cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2243-2247.
52. Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, Houston A, Hollis RJJ, Jones RN. *In vitro* activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2883-2886.
53. Georgopapadakou NH. Update on antifungals targeted to the cell wall: focus on beta-1,3-glucan synthase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:269-280.
54. Ernst EJ, Klepser ME, Messer SA, Pfaller MA. *In vitro* pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:75-80.
55. Barchiesi F, Schimizzi AM, Fothergill AW, Scalise G, Rinaldi MG. *In vitro* activity of the new echinocandin antifungal MK-0991 against common and uncommon clinical isolates of *Candida* species. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1999;18:302-304.
56. Pfaller MA, Marco F, Messer SA, Jones RN. *In vitro* activity of two new derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792) against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus* and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;30:251-255.
57. Groll AH, Gullick BM, Petraitiene R, et al. Compartmental pharmacokinetics of the antifungal echinocandin caspofungin (MK-0991) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:596-600.
58. Espinel-Ingroff A. Comparison of *in vitro* activities of the new triazole SCH 56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous fungi and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998;36:2950-2956.
59. Powles MA, Liberator P, Anderson J, et al. Efficacy of MK-991 (L-743,872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1985-1989.
60. Pelaez F, Cabello A, Platas G, et al. The discovery of enufumafungin, a novel antifungal compound produced by an endophytic *Hormonema* species biological activity and taxonomy of the producing organisms. *Sys Appl Microbiol* 2000;23:333-343.
61. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, et al. Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2898-2905.
62. Roberts J, Schock K, Marino S, Andriole VT. Efficacies of two new antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366 in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 3381-3318.
63. Zornes LL, Stratford RE. Development of a plasma high performance liquid chromatographic assay for LY303366, a lipopeptide antifungal agent and its application in a dog pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 695: 381-387.