



Artemisinin

Μαρία-Σωτηρία Μάρρα
Παναγιώτης Τόγιας

Εισαγωγή στις Φαρμακευτικές Επιστήμες
ΔΠΜΣ ΠΕΖ

Outline

Εισαγωγή

Χημικές & Φυσικές Ιδιότητες

Σύνθεση

Παράγωγα

Φαρμακοκινητική

Case Studies

Ελονοσία | Σχιστοσωμίαση | Καρκίνος

Κλινικές Δοκιμές I

Ανεπιθύμητες Δράσεις

Κλινικές Δοκιμές II

Ανάλυση Δεδομένων μέσω Μηχανικής
Μάθησης

Εισαγωγή

Κίνα: εκχύλισμα τσαγιού για τη θεραπεία του πυρετού (~2.000 χρόνια πριν)

Ge Hong: *"Handbook of Prescriptions for Emergencies"*
(Ανθελονοσιακό, 284-346 AD)

Εμφάνιση παρασίτων ανθεκτικών στα υπάρχοντα
ανθελονοσιακά (1950s)

Project 523 (523项目) 1967-1981

a code name for the secret military
project of the People's Republic of China
during and after the Cultural
Revolution, for antimalarial medications



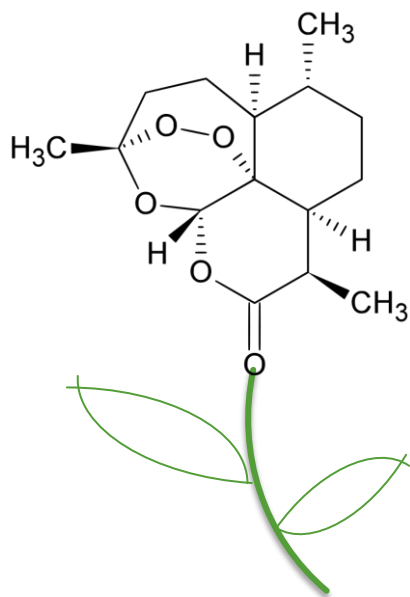
Yóuyou Tu



ARTEMISININ
Novel therapy against malaria.

2015 NOBEL PRIZE in Physiology or Medicine

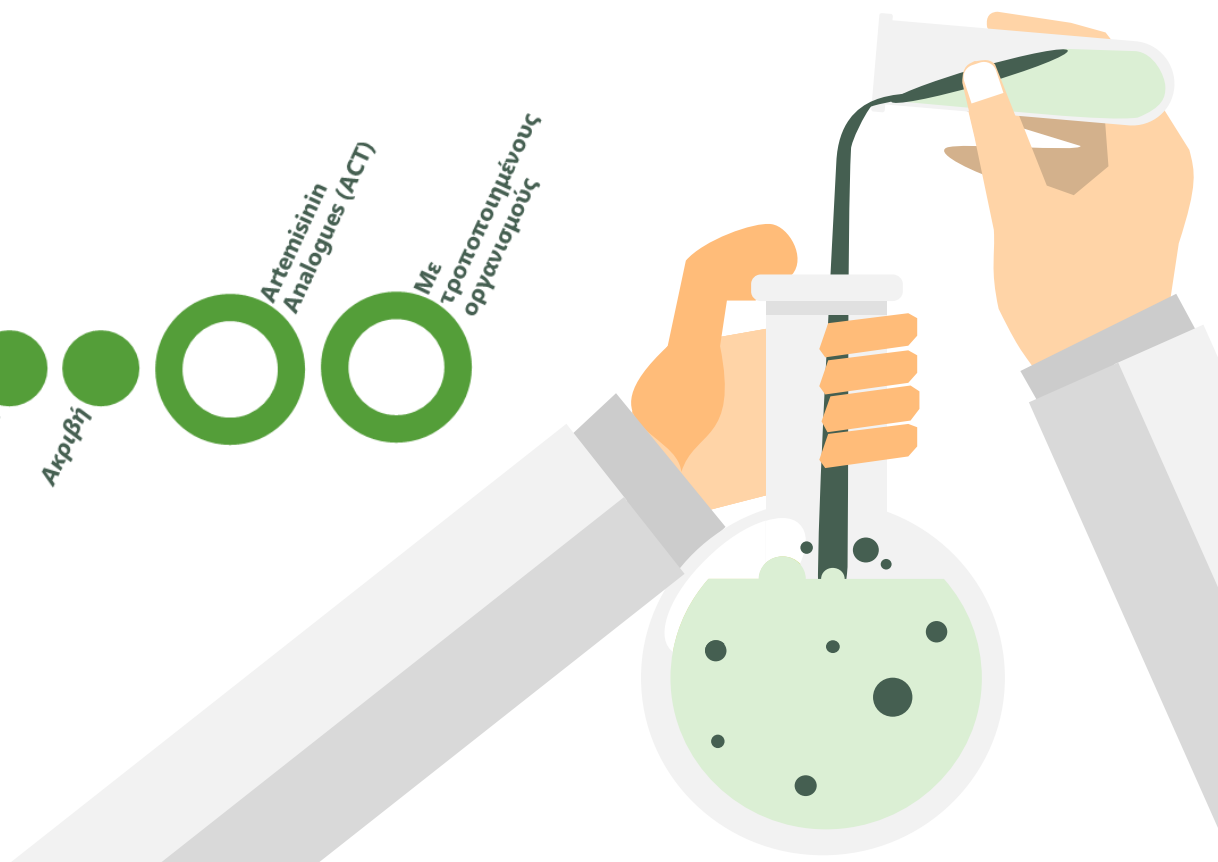
Χημικές & Φυσικές Ιδιότητες



Property Name	Property Value
Molecular Weight	282.336 g/mol

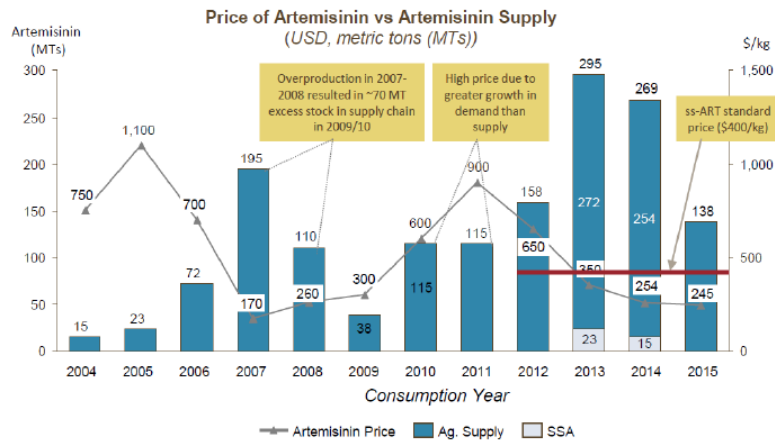
PubChem CID:	68827
Chemical Names:	Artemisinin; Qinghaosu; 63968-64-9; Arteannuin; Artemisine; (+)-Artemisinin More...
Molecular Formula:	C₁₅H₂₂O₅
Molecular Weight:	282.336 g/mol
InChI Key:	BLUAFEHZUWYNDE-NNWCWBAJSA-N
Drug Information:	Clinical Trials FDA UNII
Safety Summary:	Laboratory Chemical Safety Summary (LCSS)

Σύνθεση



Σύνθεση

BILL & MELINDA
GATES foundation

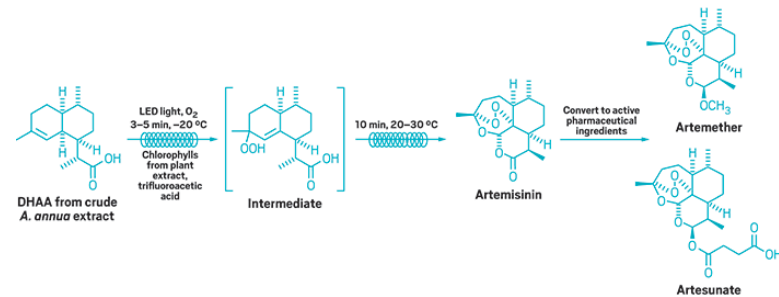


<https://www.gatesfoundation.org/What-We-Do/Global-Health/Malaria>

<https://cen.acs.org/articles/96/i11/Looking-cheaper-routes-malaria-medicines.html>

Σύνθεση

Με τροποποιημένους οργανισμούς



Photochemical process
can produce 370-kg batches of
artemisinin



BILL & MELINDA
GATES foundation



Turns dihydroartemisinic acid (DHAA) from
Artemisia annua into artemisinin, which can
be used to make active pharmaceutical
ingredients such as artesunate and
artemether.



Phyton Biotech®

Aims to ferment cultures of plant cells
from *Artemisia annua* to produce
artemisinin



AMYRIS

Is trying to reduce the cost of producing
artemisinin acid by tweaking biochemical
bottlenecks in its yeast, as well as improving
the industrial fermentation process

Παράγωγα

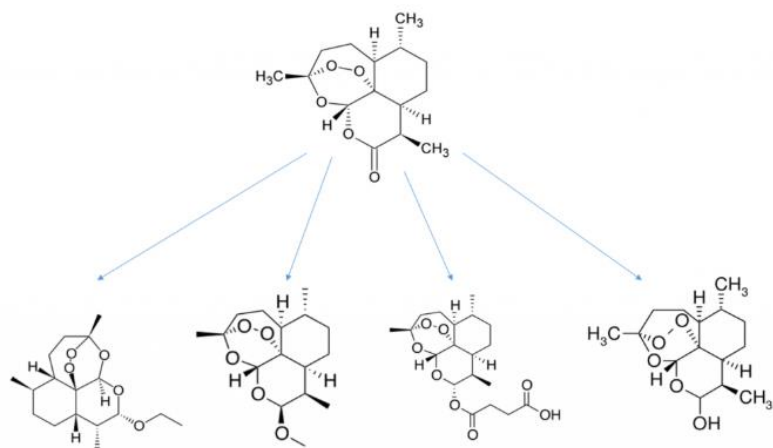
Coartem® Receives FDA Approval Becoming First Artemisinin-based Combination Treatment (ACT) for Malaria in the US

Source Press Release

Company [Novartis, Centers for Disease Control and Prevention, Basel](#)

Tags USA, Full Approval, Systemic Anti-Infectives

Date April 08, 2009



Βιολογικώς
Ενεργά

- Artemotil
- Artemether | *Ενδομυϊκά (ενέσιμο), Δια στόματος*
- Artesunate | *Ενδομυϊκά, Ενδοφλεβίως, Δια στόματος, Υπόθετα*
- DihydroAN

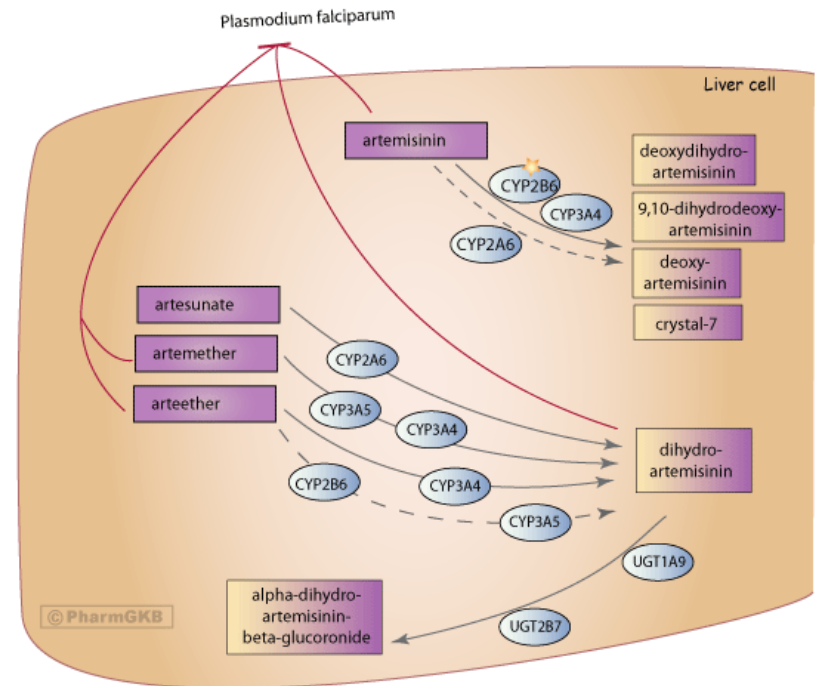
Βιολογικώς
Ανενεργά

- DeoxyAN
- DeoxydihydroAN
- 9,10-DihydrodeoxyAN
- Crystal 7

Φαρμακοκινητική

AN ➡️ φτωχές φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Πρόσδεση σε πρωτεΐνες του πλάσματος
- Μεταβολισμός AN και παραγώγων της από τα ένζυμα του ήπατος των παρασίτων
- Καλή απορρόφηση, γρήγορη υδρόλυση AN και παραγώγων σε διυδροαρτεμισινίνη
- Γλυκουρονιδίωση και απέκκριση με τα ούρα ή τα κόπρανα



Φαρμακοκινητική



μολυσμένα με *Plasmodium chabaudi*



Αποξηραμένα
φύλλα *A.*
annua

>>

Καθαρό
φάρμακο

υγιή



Αποξηραμένα φύλλα
A. annua

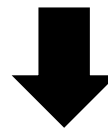
>40 φορές περισσότερη
αρτεμισινίνη στο αίμα

θεραπεία με χρήση ολόκληρου του φυτού >> θεραπεία με καθαρό φάρμακο

Αρτεμισινίνη + παρασιτοκτόνες ουσίες του φυτού

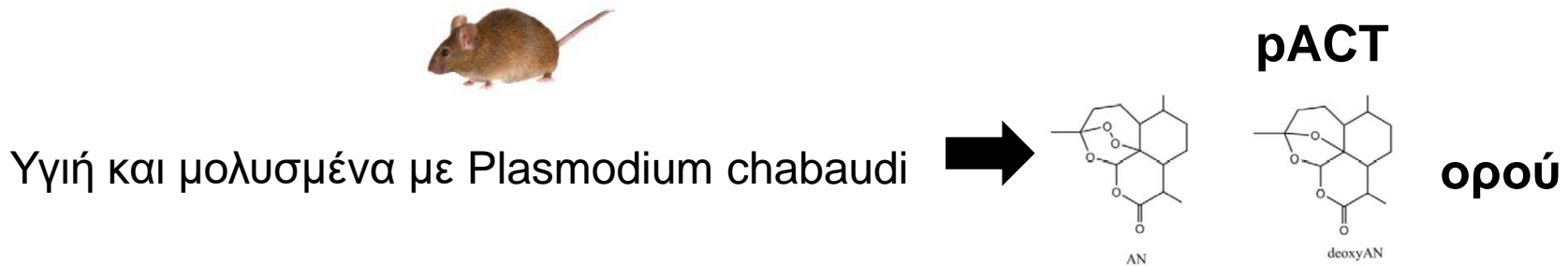


Αύξηση βιοδιαθεσιμότητας
Καλύτερη θεραπευτική δράση



Plant-based ACT

Φαρμακοκινητική



- Μειωμένος μεταβολισμός AN στα μολυσμένα πειραματόζωα
- Υγιή ➡ ↓ συγκέντρωσης AN και επακόλουθη ↑ της deoxyAN
- Ασθενή ➡ ↑ συγκέντρωσης AN σε όλη τη διάρκεια της μελέτης
αρχική ↓ συγκέντρωσης deoxyAN και έπειτα σταθερότητα

Χορήγηση-Δοσολογία

Κλινικές Μελέτες



≥ 600 mg καθαρής AN δια στόματος

Για 5 ημέρες



$\leq 10\%$ επανεμφάνιση

500mg καθαρής AN δια στόματος

Μέρα 1^η 2 φορές

Μέρα 2^η -7^η 1 φορά



25% επανεμφάνιση

Δισκία αποξηραμένων φύλλων *A. annua* (11.1mg AN)

Μέρα 1^η 2 φορές

Δισκία αποξηραμένων φύλλων *A. annua* (7.4mg AN)

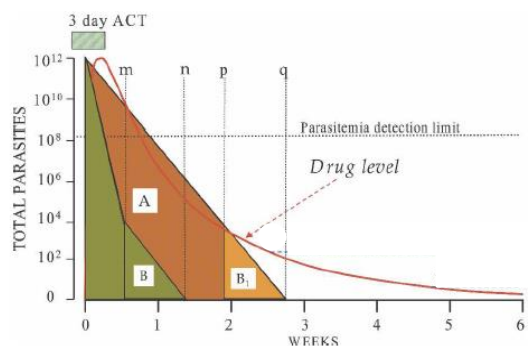
Μέρα 2^η -6^η 2 φορές



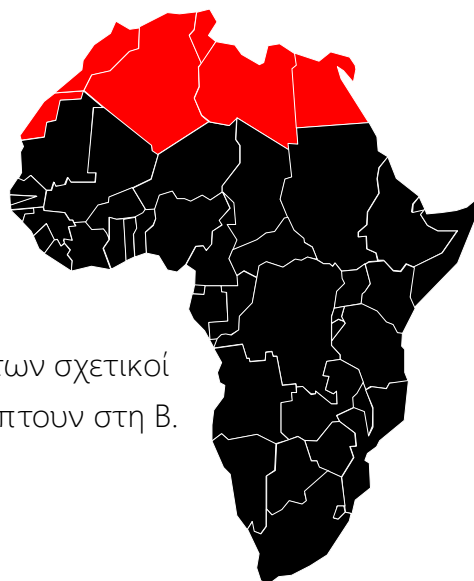
9.1% επανεμφάνιση

Case Studies

Ελονοσία



Nosten & White., 2007



90% των θανάτων σχετικοί με την ελονοσία προκύπτουν στη Β. Αφρική

Liu Y *et al.*, 2014

Eckstein-Ludwig U. *et al.*, 2003

ACT

Artemisinin-based Combination Therapy

What is it?
A combination of two compounds, one derived from a plant. ACTs are recommended by the WHO and first-line treatment in 79 countries.

Yet, old antimalarial medicine like chloroquine and sulphadoxine-pyrimethamine that have lost their effectiveness due to drug resistance are still in use in many places in Africa.

The Novartis ACT has demonstrated a cure rate >95% in clinical trials.*

Πληθυσμοί για τους οποίους εγκρίνεται

Πάσχοντες από ελονοσία στους οποίους δεν παρουσιάζει αποτέλεσμα η παραδοσιακή ανθελονοσιακή θεραπεία λόγω ανθεκτικότητας των παρασίτων

Μόριο-Στόχος | Κυτταρικές Δράσεις

Αγωνιστής - ανταγωνιστής | Επαγωγέας - αναστολέας

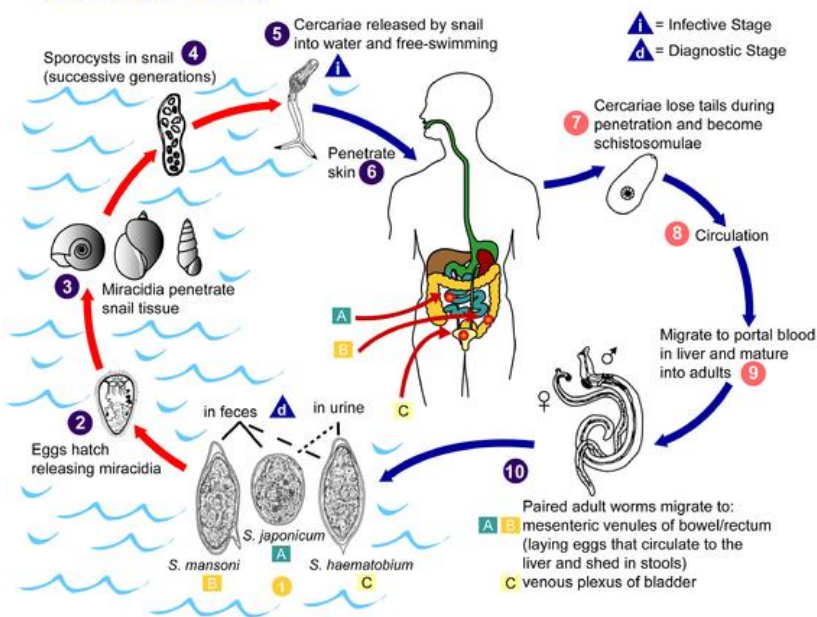
Η αρτεμισινίνη δρα ως αναστολέας της $pfATP6ase$ των παρασίτων του γένους *Plasmodium* και ανταγωνίζεται έναν άλλο αναστολέα της SERCA, την thapsigargin.

Ο μηχανισμός φαίνεται να σχετίζεται με την παραγωγή ελευθέρων ριζών και τον θάνατο των παρασίτων.

Case Studies

Σχιστοσωμίαση

Schistosomiasis



Πληθυσμοί για τους οποίους εγκρίνεται

Πάσχοντες από σχιστοσωμίαση οι οποίοι έχουν προσβληθεί από ανθεκτικά παράσιτα. Ενδείκνυται για τη στόχευση των παρασίτων σε διαφορετικά στάδια του κύκλου ζωής τους.

Μόριο-Στόχος | Κυτταρικές Δράσεις

Αγωνιστής - ανταγωνιστής | Επαγωγέας - αναστολέας

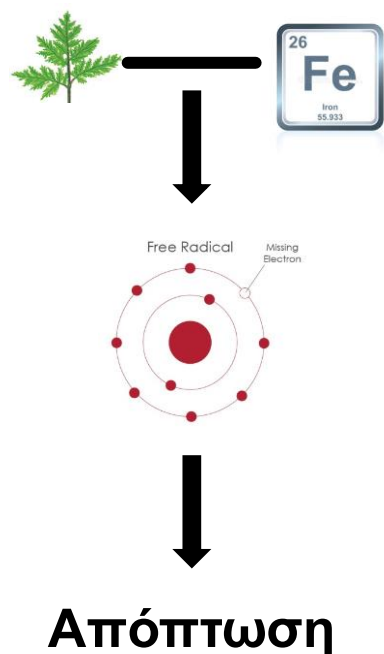
Στοχεύονται τα παράσιτα. Δεν είναι ξεκάθαρος ο μηχανισμός δράσης, φαίνεται όμως ότι προκαλείται μείωση των επιπέδων γλυκογόνου των ενήλικων παρασίτων μετά από θεραπεία με artemether και καταστροφή της εφυμενίδας τους με επακόλουθο τον θάνατό τους.

- praziquantel (PZQ) >> sulfadoxine/pyrimethamine
1^η γραμμή άμυνας / εμφάνιση ανθεκτικών παρασίτων
- artemether(+ PQZ) / artesunate / dihydroartemisinin
2^η γραμμή άμυνας

- 1980 ~ αρτεμισινίνη + παράγωγα αυτής
αποδεικνύονται αποτελεσματικά ενάντια στη
σχιστοσωμίαση

Case Studies

Καρκίνος



Έχει δειχθεί πως είναι αποτελεσματική σε

πάσχουσες από ορμονικά αποκρινόμενο καρκίνο του μαστού (Αρχικά αντιμετώπιση με εγχείρηση και έπειτα ορμονοθεραπεία και συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή).

Τυπικό φάρμακο, η Ταμοξιφαίνη, δρα σαν ανταγωνιστής του υποδοχέα των οιστρογόνων με στόχο τον κύκλο των οιστρογόνων και ειδικότερα την παραγωγή της ορμόνης ή των υποδοχέων της αλλά με σοβαρές παρενέργειες (καρδιακά προβλήματα, καρκίνος της μήτρας, κλπ) και κίνδυνο να εμφανιστεί καρκίνος του μαστού ανθεκτικός στη θεραπεία. Η αρτεμισινίνη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα στο πλαίσιο της συνδυαστικής θεραπείας, για την αποφυγή εμφάνισης ανθεκτικότητας στη θεραπευτική αγωγή και την μείωση των παρενεργειών.

Μόριο-Στόχος | Κυτταρικές Δράσεις

Αγωνιστής - ανταγωνιστής | Επαγωγέας - αναστολέας

Η αρτεμισινίνη στοχεύει τον υποδοχέα των οιστρογόνων στα καρκινικά κύτταρα. Επίσης, λαμβάνει χώρα αλληλεπίδραση αρτεμισινίνης με τον σίδηρο και παραγωγή ελευθέρων ριζών. Είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα των οιστρογόνων και έχει ισχυρές κυτταροτοξικές ιδιότητες. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και επάγει κυτταρικό θάνατο.

Rulfs J. *et al*

Lai H *et al.*,2013

Wong Y. *et al.*,2017

Κλινικές Δοκιμές I

Ανεπιθύμητες Δράσεις

Η αρτεμισινίνη είναι γενικώς ανεκτή από τον οργανισμό σε δόσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ελονοσίας. Παρενέργειες από την ομάδα φαρμάκων που περιέχουν αρτεμισινίνη είναι όμοιες με τα συμπτώματα της ελονοσίας: ναυτία, έμετος, ανορεξία και ζαλάδα.

Σε ακραίες και μεμονωμένες περιπτώσεις, έχουν εμφανιστεί αλλεργικές αντιδράσεις όσο ακόμα και μια περίπτωση φλεγμονής του ήπατος η οποία ήταν αποτέλεσμα χρήσης μεγάλης δόσης αρτεμισινίνης χωρίς ουσιαστικό λόγο.

Ακόμα, οι ίδιες παρενέργειες έχουν αποδειχθεί να λαμβάνουν χώρα σε μεγαλύτερο ποσοστό σε περίπτωση αντιμετώπισης της ελονοσίας με παράγωγα αρτεμισινίνης

Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives.

Price R¹, van Vugt M, Phaipun L, Luxemburger C, Simpson J, McGready R, ter Kuile F, Kham A, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ, Nosten F.

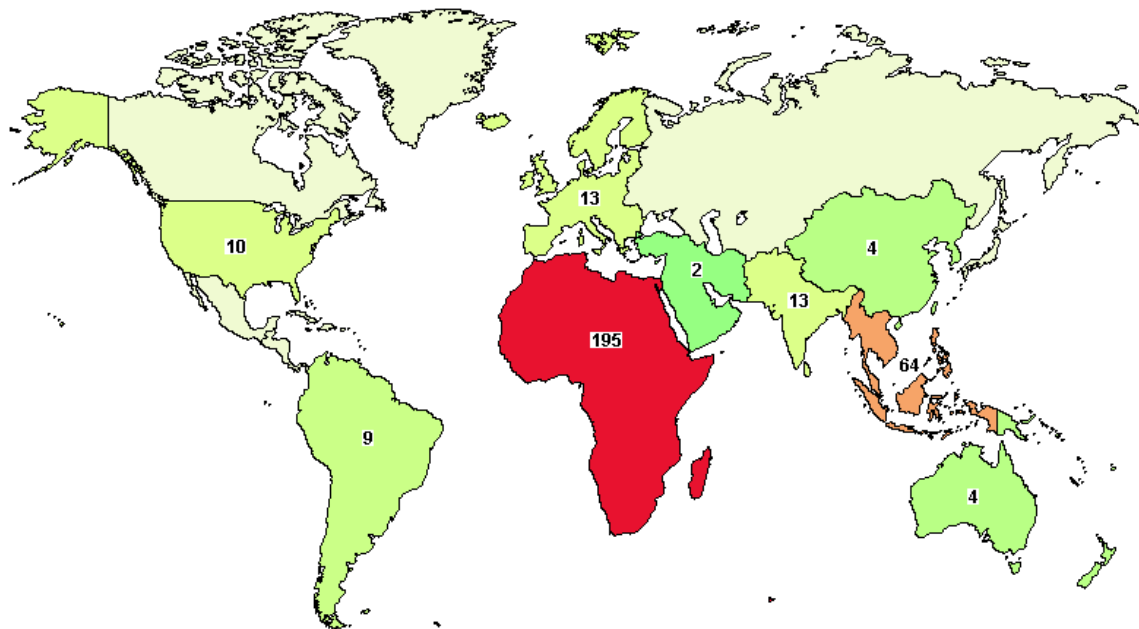
⊕ Author information

	Μεφλοκίνη + παράγωγο αρτεμισινίνης	Παράγωγο αρτεμισινίνης
Ναυτία	31%	16%
Έμετος	24%	11%
Ανορεξία	51%	34%
Ζαλάδα	47%	15%

n=2.826, p <.001

Κλινικές Δοκιμές II

Ανάλυση Δεδομένων μέσω
Μηχανικής Μάθησης



Colors indicate the number of studies with locations in that region.

Least  Most

Labels give the exact number of studies.

Region Name	Number of Studies
World	326
Africa [map]	195
East Asia [map]	4
Europe [map]	13
Middle East [map]	2
North America	10
United States [map]	10 [studies]
Pacifica [map]	4
South America [map]	9
South Asia [map]	13
Southeast Asia [map]	64

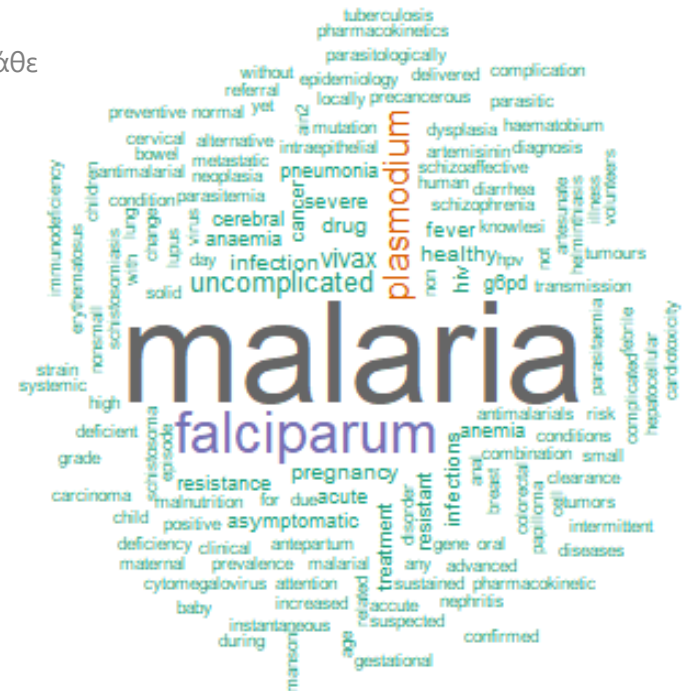
Κλινικές Δοκιμές II

Ανάλυση Δεδομένων μέσω Μηχανικής Μάθησης

Με χρήση τεχνικών text mining έγινε συγκεντρωτική ανάλυση της συχνότητας κάθε λέξης είτε στον τίτλο της κλινικής δοκιμής είτε στην περιγραφή της πάθησης

Title

Word	Frequency
Malaria	296
Falciparum (plasmodium parasite / cause)	94
Uncomplicated (mild illness)	29
Vivax (plasmodium parasite / recurrence)	20
Pregnancy	11



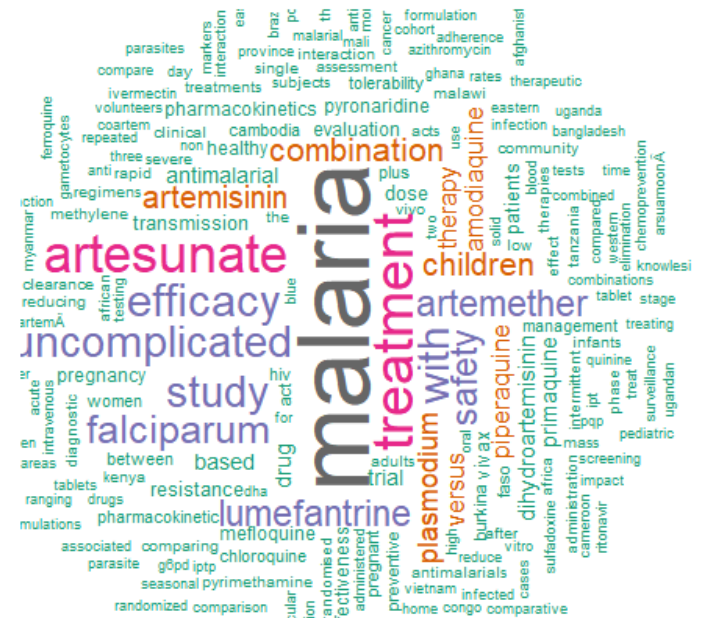
Κλινικές Δοκιμές II

Ανάλυση Δεδομένων μέσω Μηχανικής Μάθησης

Με χρήση τεχνικών text mining έγινε συγκεντρωτική ανάλυση της συχνότητας κάθε λέξης είτε στον τίτλο της κλινικής δοκιμής είτε στην περιγραφή της πάθησης

Case/Disease

Word	Frequency
Malaria	192
Treatment	95
Artesunate	90
Efficacy	72
Uncomplicated	70

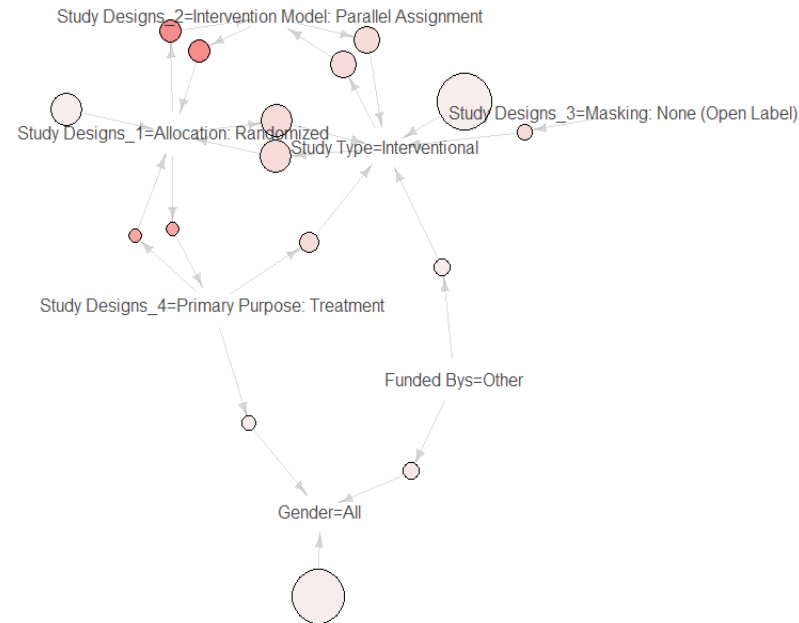


Κλινικές Δοκιμές II

Ανάλυση Δεδομένων μέσω
Μηχανικής Μάθησης

- Disease
- Interventions
(description of the manner in which the clinical trial will be conducted)
- Gender
- Age
- Phases
- Enrollment
- Funded By
- Study Designs
(Treatment / Prevention, Masking)
- Start Date
- Completion Date

Graph for 16 rules



Βιβλιογραφία

- i. Cui, L., & Su, X. (2009). Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*.
- ii. Eckstein-Ludwig, U., Webb, R., Van Goethem, I., East, J., Lee, A., Kimura, M., . . . Krishna, &. (2003). Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*.
- iii. Faurant C. (2011). FROM BARK TO WEED: THE HISTORY OF ARTEMISININ. *Review Parasite*, 18, 215-218.
- iv. Hale, V., Keasling, J., Renninger, N., & Diagana, T. (2007). Microbially derived artemisinin: A biotechnology solution to the global problem of access to affordable antimalarial drugs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.
- v. Hong, G., Hou Jiu Zu Fang, Z., Li, M., & Liang, Y. (2016). Ge Hong and Zhou Hou Jiu Zu Fang (A Handbook of Formulas for Emergencies).
- vi. induction of apoptosis in human cancer cells. (n.d.).
- vii. Lai, H., Singh, N., & Sasaki, T. (2013). Development of artemisinin compounds for cancer treatment. *Investigational New Drugs*.
- viii. Liu, Y., Wu, W., Liang, Y., Jie, Z., Wang, H., Wang, W., & Huang, Y. (2014). New uses for old drugs: The tale of artemisinin derivatives in the elimination of schistosomiasis japonica in China. *Molecules*.
- ix. Mohamed, A., Mahgoub, H., Magzoub, M., Gasim, G., Eldein, W., Ahmed, A., & Adam, I. (2009). Artesunate plus sulfadoxine/pyrimethamine versus praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* in eastern Sudan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*.
- x. Peplow, M. (2016). Synthetic biology's first malaria drug meets market resistance. *Nature*.
- xi. Pérez del Villar, L., Burguillo, F., López-Abán, J., & Muro, A. (2012). Systematic Review and Meta-Analysis of Artemisinin Based Therapies for the Treatment and Prevention of Schistosomiasis. *PLoS ONE*.
- xii. Price, R., Van Vugt, M., Phaipun, L., Luxemburger, C., Simpson, J., McGready, R., . . . Nosten, F. (1999). ADVERSE EFFECTS IN PATIENTS WITH ACUTE FALCIPARUM MALARIA TREATED WITH ARTEMISININ DERIVATIVES. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 60(4), 547-555.
- xiii. Rulfs, J., Buckholt, M., Rogers, J., & Seymour, R. (n.d.). Artemisinin and Breast Cancer.

Βιβλιογραφία

- xiv. Taylor W. Robert J. and White, N. (2004, 1). Antimalarial Drug Toxicity. Drug Safety, 27(1), 25-61.
- xv. Teja-Isavadharm, P., Nosten, F., Kyle, D., Luxemburger, C., Ter Kuile, F., Peggins, J., . . . White, N. (1996). Comparative bioavailability of oral, rectal, and intramuscular artemether in healthy subjects: Use of simultaneous measurement by high performance liquid chromatography and bioassay. British Journal of Clinical Pharmacology.
- xvi. Weathers, P., Elfawal, M., Towler, M., Acquah-Mensah, G., & Rich, S. (2014). Pharmacokinetics of artemisinin delivered by oral consumption of
- xvii. Artemisia annua dried leaves in healthy vs. Plasmodium chabaudi-infected mice. Journal of Ethnopharmacology.
- xviii. White, N., & Untvmity, W.-M. (n.d.). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemisinin and derivatives.
- xix. Wong, Y., Xu, C., Kalesh, K., He, Y., Lin, Q., Wong, W., Wang, J. (2017). Artemisinin as an anticancer drug: Recent advances in target profiling and mechanisms of action. Medicinal Research Reviews.



Artemisinin

Μαρία-Σωτηρία Μάρρα
Παναγιώτης Τόγιας

Εισαγωγή στις Φαρμακευτικές Επιστήμες
ΔΠΜΣ ΠΕΖ