

Inhaltsverzeichnis

I	<i>Artemisia annua</i> L.	1
1	Einführung	3
	Literatur	7
2	Studien zur bestätigten Herba Artemisiae Annuae und zu den mit ihr verwechselten Arten	9
2.1	Revision des chinesischen Namens des Einjährigen Beifußes	9
2.2	Marktforschung zur kommerziellen Herba Artemisiae Annuae	11
2.3	Die echte Pflanze <i>Artemisia annua</i> L. und die 5 mit ihr verwechselten verwandten Arten	12
2.3.1	<i>Artemisia annua</i> L.	12
2.3.2	<i>Artemisia apiacea</i> Hance	12
2.3.3	<i>Artemisia scoparia</i> Waldst. et Kit.	14
2.3.4	<i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	15
2.3.5	<i>Artemisia japonica</i> Thunb.	15
2.3.6	<i>Artemisia eriopoda</i> Bunge	17
2.4	Pharmakognostik und physikalisch-chemische Studien zu <i>Artemisia annua</i> L. und den 5 mit ihr verwechselten verwandten Arten	18
2.4.1	<i>Artemisia annua</i> L.	18
2.4.2	<i>Artemisia apiacea</i> Hance	25
2.4.3	<i>Artemisia scoparia</i> Waldst. et Kit.	27
2.4.4	<i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	29
2.4.5	<i>Artemisia eriopoda</i> Bunge	31
2.4.6	<i>Artemisia japonica</i> Thunb.	33
2.5	Dünnschichtchromatographie (TLC)	40
2.6	Untersuchung der chemischen Bestandteile von <i>Artemisia annua</i> L. und den mit ihr verwechselten verwandten Arten	42
2.7	Dynamische Forschung an chemischen Bestandteilen von <i>Artemisia annua</i> L.	46
	Literatur	50

3	Forschung an <i>Artemisia annua</i> L. zur Behandlung von Malaria.	53
3.1	Forschung zu aktiven Inhaltsstoffen von Kräutern gegen Malaria	54
3.1.1	Untersuchung und Identifizierung	54
3.1.2	Forschung zum aktiven neutralen Anteil in <i>Artemisia annua</i> L. auf dem Gebiet der Pharmakodynamik	56
3.1.3	Forschungen zur Sicherheit des neutralen Anteils in <i>Artemisia annua</i> L.	57
3.1.4	Erste Forschung zur klinischen Wirksamkeit des aktiven neutralen Anteils von <i>A. annua</i> L.	62
3.2	Isolierung und Aufreinigung des Wirkstoffs (Artemisinin) und Bestimmung der Antimalaria-Wirksamkeit und der chemischen Struktur	66
3.2.1	Die Entdeckung von Artemisinin	66
3.2.2	Forschungen zur Sicherheit von Artemisinin und zur Bestimmung der klinischen Antimalaria-Wirkung	68
3.2.3	Identifizierung der chemischen Struktur von Artemisinin	72
3.3	Erste Messung der absoluten Konfiguration von Artemisinin mit anomaler Streuung des Sauerstoffatoms in China	74
3.3.1	Experiment und Datenverarbeitung	75
3.3.2	Bestimmung der Struktur	76
3.3.3	Änderung der Struktur	79
3.3.4	Bestimmung der absoluten Konfiguration	83
4	Weiterentwicklung der Forschung an chemischen Inhaltsstoffen von <i>Artemisia annua</i> L.	91
4.1	Terpenoide	91
4.1.1	Sesquiterpen-ähnliche Verbindungen	92
4.1.2	Weitere Terpenoide.	92
4.2	Weitere Verbindungen	94
4.2.1	Cumarine	100
4.2.2	Flavonoide	100
4.2.3	Aliphatische und Enin-Verbindungen.	100
4.2.4	Weitere Verbindungen	100
4.3	Gaschromatographische Analyse von ätherischen Ölen	104
	Literatur	107
5	Studien zur Qualitätskontrolle von Qinghao	111
5.1	Artemisinin	111
5.1.1	Identifizierung von Artemisinin in Qinghao durch TLC.	111
5.1.2	Bestimmung von Artemisinin in Qinghao (oberirdischer Teil von <i>Artemisia annua</i> L.)	112
5.2	Scopoletin	115
5.2.1	Identifizierung von Scopoletin in Qinghao durch TLC	115
5.2.2	Bestimmung von Scopoletin in Qinghao (oberirdischer Pflanzenteil von <i>Artemisia annua</i> L.)	116
	Literatur	119

6	Studien über pharmakologische Wirkungen von <i>Artemisia annua</i> L.	121
6.1	Studien über fiebersenkende, Hitzeresistenz induzierende, entzündungshemmende, schmerzstillende und antimikrobielle Wirkungen von <i>Artemisia annua</i> L.	122
6.1.1	Wasserextrahierter Anteil	123
6.1.2	Lösungsmittlextrahierter Anteil	131
6.1.3	Entzündungshemmtest mit Scopoletin	133
6.1.4	Antimikrobielle Tests	137
6.1.5	Akut-Toxizitätstest	139
6.2	Studien über pharmakologische Wirkungen von ätherischen Ölen aus <i>Artemisia annua</i> L.	140
6.2.1	Studien über schleimlösende, antitussive und antiasthmatische Wirkung	140
6.2.2	Toxizitätstests von ätherischen Ölen aus <i>Artemisia annua</i> L.	141
6.2.3	Studien zur Formulierung	142
6.2.4	Klinische Studien	143
6.3	Fortschritte bei pharmakologischen Wirkungsstudien und der klinischen Anwendung von <i>Artemisia annua</i> L.	145
6.3.1	Immunmodulationsfunktion	145
6.3.2	Anti- <i>Schistosoma</i> -Aktivität	146
6.3.3	Antivirale Wirkung	146
6.3.4	Antimikrobielle Wirkung	146
6.3.5	Anti-Endotoxin-Wirkung	147
6.3.6	Pharmakologische Wirkung der Verschreibungen von <i>Artemisia annua</i> L.	147
6.3.7	Antifraßstoff-Wirkung gegen Schädlinge	148
6.3.8	Sonstige biologische Aktivität und klinische Anwendung	148
	Literatur	149
7	Studien zur Kultivierung und Zucht von <i>Artemisia annua</i> L.	153
7.1	Biologische Merkmale von <i>Artemisia annua</i> L. und neue Erkenntnisse	153
7.1.1	Anbau von <i>Artemisia annua</i> L.	153
7.1.2	Reproduktionsphysiologie von <i>Artemisia annua</i> L.	155
7.1.3	Physiologie und Biochemie von <i>Artemisia annua</i> L.	156
7.1.4	Strukturelle, biochemische und physiologische Funktionen der Drüsentrichome von <i>Artemisia annua</i> L.	157
7.1.5	Genetische Optimierung	158
7.2	Gewebekultur von <i>Artemisia annua</i> L.	159
7.2.1	Kallusinduktion und Regeneration von Pflanzen	160
7.2.2	Bestimmung des Artemisinin-Gehalts	160
7.3	Hairy-root-Kulturen von <i>Artemisia annua</i> L.	161
7.3.1	<i>Hairy roots</i> , nichttransformierte Wurzel und Kalluskulturen von <i>Artemisia annua</i> L.	161
7.3.2	Selektion von Artemisinin-hochertragreichen Hairy-root-Linien	162

7.3.3	Wachstumsdynamik und Artemisinin-Biosynthese der <i>hairy roots</i> von <i>Artemisia annua</i> L.	162
7.4	Induktion von Sprosshaufen bei <i>Artemisia annua</i> L.	162
7.4.1	Faktoren, die die Induktion von Sprosshaufen von <i>Artemisia annua</i> L. beeinflussen.	163
7.4.2	Regulation physikalisch-chemischer Faktoren für das Wachstum von Sprosshaufen und die Artemisinin-Biosynthese.	166
7.5	Artemisinin-Produktion in Bioreaktoren	170
7.6	Weltraumzucht von <i>Artemisia annua</i> L.	171
7.6.1	Screening von Weltraum-Hochertragsstämmen	171
7.6.2	Feldkultivierung des Weltraum-Hochertragsstamms SP-18	171
7.6.3	Vergleich des Artemisinin-Gehalts von SP-18 im Süden und im Norden Chinas	172
	Literatur	174
8	Metabolic Engineering von <i>Artemisia annua</i> L.	177
8.1	Fortschritte bei der molekularen Regulation der Artemisinin-Biosynthese	177
8.1.1	Der Biosyntheseweg von Artemisinin	178
8.1.2	Mit der Artemisinin-Biosynthese verwandte Enzyme	181
8.1.3	Genetische Regulation der Artemisinin-Biosynthese.	187
8.2	Etablierung des genetischen Transformationssystems von <i>Artemisia annua</i> L.	187
8.2.1	Ri-Plasmid-vermittelte genetische Transformation von <i>Artemisia annua</i> L.	187
8.2.2	Ti-Plasmid-vermittelte genetische Transformation von <i>Artemisia annua</i> L.	190
8.3	Genetische Transformation von <i>Artemisia annua</i> L. durch heterologe verwandte Gene und deren Einflüsse auf die Artemisinin-Biosynthese . .	192
8.3.1	Hairy-root-Kulturen und Analyse des Artemisinin-Gehalts von mit dem Baumwoll-Cadinensynthase(CAD)-Gen transformierter <i>Artemisia annua</i> L.	192
8.3.2	Kultivierung von mit Baumwoll-Farnesyldiphosphat-Synthase(FPS)-Gen transformierten <i>hairy roots</i> und Analyse des Artemisinin-Gehalts.	194
8.3.3	Ti-vermittelte Transformation von <i>Artemisia annua</i> L. mit einem rekombinanten Farnesyldiphosphat-Synthase(FPS)-Gen und Analyse des Artemisinin-Gehalts.	195
8.4	Klonierung und Funktionsanalyse der an der Artemisinin-Biosynthese beteiligten Gene	195
8.4.1	Klonierung und enzymatische Analyse des Farnesyldiphosphat-Synthase(FPS)-Gens aus <i>Artemisia annua</i> L.	195

8.4.2	Molekulare Klonierung, Expression in <i>Escherichia coli</i> und molekulare Analyse des Amorpha-4,11-dien-Synthase(ADS)-Gens von <i>Artemisia annua</i> L.	198
8.4.3	Molekulare Klonierung, Expression in <i>Escherichia coli</i> und genomische Organisation des Squalensynthase(SQS)-Gens von <i>Artemisia annua</i> L.	202
8.5	Auswirkungen der Überexpression von Farnesyldiphosphat-Synthase von <i>Artemisia annua</i> L. auf den Artemisinin-Gehalt in <i>Artemisia annua</i> L.	207
8.5.1	Rekombinanter Pflanzenexpressionsvektor und molekularer Nachweis der transgenen Pflanzen	207
8.5.2	Analyse der FPS-Enzymaktivität und des Artemisinin-Gehalts in transgener <i>Artemisia annua</i>	208
8.5.3	Effekte der endogenen <i>FPS</i> -Überexpression auf die Regulation der Artemisinin-Biosynthese.	208
8.6	Auswirkungen der Überexpression des ADS-Gens auf die Regulation der Artemisinin-Biosynthese	210
8.7	Wirkung der Expression des Antisense-Squalensynthase-Gens auf die Erhöhung des Artemisinin-Gehalts in <i>Artemisia annua</i>	210
8.7.1	Nachweis des Squalen-Gehalts in transgenen Pflanzen	211
8.7.2	Nachweis des Artemisinin-Gehalts in transgenen Pflanzen	212
8.7.3	Regulation der Artemisinin-Biosynthese durch Expression des Antisense-Squalensynthase-Gens.	213
8.8	Wirkung der Expression des Antisense- β -Caryophyllen-Synthase-Gens auf die Erhöhung der Artemisinin-Biosynthese in <i>Artemisia annua</i>	213
8.9	Auswirkungen der <i>ipt</i> -Gen-Expression auf die physiologischen und chemischen Eigenschaften von <i>Artemisia annua</i>	215
8.9.1	Expression des <i>ipt</i> -Gens in transgenen <i>Artemisia-annua</i> -Pflanzen und deren physiologische und biochemische Veränderungen.	215
8.9.2	Überexpression des <i>ipt</i> -Gens steigerte die Biosynthese von Cytokininen, Chlorophyll und Artemisinin	216
8.10	Die Auswirkungen des FPF1, CO-Gens auf die Blütezeit von <i>Artemisia annua</i> und auf den Zusammenhang zwischen Blüte und Artemisinin-Biosynthese	217
8.10.1	Auswirkungen blühfördernder Gene auf die Blütezeit von transgener <i>Artemisia annua</i>	217
8.10.2	Kein direkter Zusammenhang zwischen Blüte und Artemisinin-Biosynthese	217
	Literatur	219

II	Artemisinin	225
9	Artemisinin – Einführung	227
10	Struktur und Eigenschaften von Artemisinin	231
	10.1 Struktur von Artemisinin	231
	10.2 Chemische Eigenschaften und Reaktionen von Artemisinin	232
	10.2.1 Reaktion der Peroxidgruppe	232
	10.2.2 Borhydrid-Reduktion	233
	10.2.3 Andere Reduktionsreaktionen	233
	10.2.4 Reaktionen mit Basen	234
	10.2.5 Reaktionen mit Säuren	235
	10.2.6 Elektrochemische Eigenschaften	236
	10.3 Farbreaktionen von Artemisinin	236
	10.3.1 VEBH-Kondensationsreaktion	236
	10.3.2 Eisenhydroxamat-Test	236
	10.3.3 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Test	237
	10.3.4 Alkalischer <i>m</i> -Dinitrobenzol-Test	237
	10.3.5 Vanillin-Schwefelsäure-Farbreaktion	237
	10.3.6 Test mit saurer Kaliumjodidlösung	237
	Literatur	237
11	Forschung zu Artemisinin-Assays	239
	11.1 Quantitative Reaktionen von Artemisinin und Analysemethoden	239
	11.1.1 Iodometrische Reaktion	240
	11.1.2 Eisenhydroxamat-Test	241
	11.1.3 Basenreaktion	241
	11.1.4 Säureumwandlungsreaktion nach Basenreaktion	242
	11.1.5 Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)	243
	11.1.6 Gaschromatographie (GC)	243
	11.1.7 Methylierung des Basisreaktions-Säureumwandlungsprodukt	244
	11.1.8 2,4-Dinitrophenylhydrazin(2,4-DNPH)-Derivatisierung des Produkts von Basenreaktion und Säureumwandlung	244
	11.2 Fortschritte bei den Analysemethoden für Artemisinin	245
	11.2.1 Puls-Polarographie	245
	11.2.2 Gaschromatographie (GC)	245
	11.2.3 Dünnschichtchromatographie(TLC)-Scanning	245
	11.2.4 Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)	246
	11.2.5 Überkritische Fluidchromatographie (SFC)	247
	Literatur	248
	11.2.6 Enzym-Linked Immunosorbent-Assay (ELISA)	248
	11.2.7 Radioimmunoassay (RIA)	248

12	Forschung zu Extraktionsmethoden für Artemisinin	253
12.1	Von der Einführung der Extraktions- und Separationstechnologie von Artemisinin bis zur Bildung der ersten Produktionslinie	254
12.2	Forschungsfortschritte bei der Extraktions- und Separationstechnologie von Artemisinin	255
12.2.1	Extraktion mit konventionellen organischen Lösungsmitteln.	256
12.2.2	Mikrowellenunterstützte Lösungsmittelextraktion.	257
12.2.3	Extraktion überkritischer Flüssigkeiten (SFE)	258
	Literatur	260
12.2.4	Hochgeschwindigkeits-Gegenstromchromatographie	260
13	Forschung zur Artemisinin-Synthesemethode	263
13.1	Totalsynthese	263
13.2	Halbsynthese	267
	Literatur	267
14	Pharmakologische Studien zu Artemisinin	269
14.1	Forschung zur Malariabekämpfung	269
14.1.1	Wirkung von Artemisinin auf <i>Plasmodium</i>	269
14.1.2	Wirkung von Artemisinin auf Plasmodien im Gewebestadium	274
14.1.3	Anti-Rekrudescenz-Wirkung von Artemisinin	274
14.1.4	Wirkung von Artemisinin auf die Ultrastruktur von nagerpathogenen Plasmodien	275
14.2	Allgemeine Pharmakologie	284
14.2.1	Nervensystem.	284
14.2.2	Kardiovaskuläres System.	285
14.2.3	Atmungssystem	286
14.3	Pharmakokinetische Studien	286
14.3.1	Tiere	286
14.3.2	Mensch.	292
	Literatur	293
15	Toxikologische Studien zu Artemisinin	295
15.1	Akute Toxizität.	295
15.2	Subakute Toxizität	295
15.2.1	Subakuter Toxizitätstest bei Ratten	295
15.2.2	Subakuter Toxizitätstest bei Affen	296
15.3	Besondere Toxizität	297
15.3.1	Mutationstests	297
15.3.2	Prüfung der Reproduktionstoxizität	300
	Literatur	305

16	Klinische Studien zu Artemisinin	307
16.1	Erwerb des ersten IPR-Klasse I-Zertifikats für neue Arzneimittel für Artemisinin	308
16.2	Artemisinin-Tabletten	308
16.3	Artemisinin-Zäpfchen	311
	Literatur	312
III	<i>Dihydroartemisinin</i>	313
17	Dihydroartemisinin – Übersicht	315
	Literatur	320
18	Herstellung und Identifizierung von Dihydroartemisinin	321
18.1	Herstellung von Dihydroartemisinin	321
18.1.1	Chemische Gleichung	321
18.1.2	Herstellung	321
18.2	Identifizierung von Dihydroartemisinin	322
18.2.1	Elementaranalyse	322
18.2.2	Massenspektrometrie	322
18.2.3	NMR-Analyse	323
18.2.4	Infrarotspektroskopische Analyse	323
19	Analytische Methoden und Qualitätsstandards für Dihydroartemisinin ..	327
19.1	Physikalische und chemische Parameter von Dihydroartemisinin	327
19.1.1	Beschreibung	327
19.1.2	Identifizierung	327
19.1.3	Inspektion	328
19.2	Dünnschichtchromatographie (TLC)	328
19.3	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)	328
19.4	UV-Spektralphotometrie	330
20	Pharmakologische Studien zu Dihydroartemisinin	331
20.1	Studien zur Pharmakodynamik der Malariabekämpfung	331
20.1.1	In-vivo-Tests	331
20.1.2	Pharmakodynamische Eigenschaften gegen humanpathogenes <i>Plasmodium falciparum</i> in vitro	336
20.2	Allgemeine pharmakologische Studien	338
20.2.1	Nervensystem	338
20.2.2	Herz-Kreislauf- und Atmungssystem	340
20.3	Pharmakokinetische Studien	341
20.3.1	Tiere	341
20.3.2	Mensch	346
20.4	Auswirkungen von Dihydroartemisinin auf die Entwicklung von <i>Plasmodium yoelii</i> in Moskitos	349
	Literatur	353

21	Toxikologische Studien zu Dihydroartemisinin	355
21.1	Akute Toxizität	355
21.1.1	Tiere	355
21.1.2	Testmethoden	355
21.1.3	Ergebnisse	356
21.2	Subakute Toxizität	356
21.2.1	Subakute Toxizität bei Ratten	356
21.2.2	Subakute Toxizität bei Hunden	356
21.3	Besondere Toxizität	358
21.3.1	Mutagenitätstests	358
21.3.2	Prüfung der Reproduktionstoxizität	360
	Literatur	361
22	Klinische Studien zu Dihydroartemisinin	363
22.1	Dihydroartemisinin – ein weiteres Zertifikat der Klasse 1 für neue Medikamente	363
22.2	Dihydroartemisinin-Tabletten (Markenname: COTECXIN-Tabletten)	365
22.2.1	Pharmakokinetische Phase-I-Studie	365
22.2.2	Klinische Phase-I-Studie	365
22.2.3	Klinische Phase-II-Studie	366
22.2.4	Klinische Phase-III-Studie	371
22.3	Dihydroartemisinin-Zäpfchen	376
IV	Fortschritte in der Artemisinin-Forschung	379
23	Artemisinine	381
23.1	Artesunat	381
23.2	Artemether	385
23.3	Arteether	388
	Literatur	390
24	Fortschritte in der pharmakologischen Forschung an Artemisinin zur Malariabehandlung	393
24.1	Pharmakodynamische Merkmale	393
24.2	Pharmakokinetik	394
24.3	Wirkmechanismus	397
24.4	Nebenwirkungen	404
24.5	Arzneimittelresistenz	405
	Literatur	406
25	Fortschritte in der Forschung an Artemisinin-Derivaten und relevan- ten Verbindungen	411
25.1	Artemisinin-Derivate	412
25.1.1	C12-Derivate	412

25.1.2	C13-Derivate	414
25.1.3	C4-Derivate	415
25.2	Mit Artemisinin strukturverwandte Verbindungen	415
25.2.1	Mit Artemisinin strukturverwandte Verbindungen mit Peroxidbrücke	416
25.2.2	Mit Artemisinin strukturverwandte demethylierte Verbindungen.	416
25.2.3	Mit Artemisinin strukturverwandte dekarbonylierte Verbindungen	417
25.2.4	Mit Artemisinin strukturverwandte Steroid-Verbindungen.	417
25.2.5	Mit Artemisinin strukturverwandte Lactam-Verbindungen	418
25.2.6	Mit Artemisinin strukturverwandte Ring-öffnende Verbindungen	419
25.2.7	Mit Artemisinin strukturverwandte 4,5-Epoxy-Kohlenstoffsubstituierte Verbindungen	419
25.2.8	Vereinfachung der Artemisininstruktur	419
25.2.9	Weitere mit Artemisinin strukturverwandte Verbindungen.	421
	Literatur	421
26	Fortschritte bei Studien zu weiteren pharmakologischen Wirkungen von Artemisininen	425
26.1	Antitumor-Wirkungen	426
26.1.1	Antitumor-Wirkungen von Artemisininen	426
26.1.2	Antitumor-Mechanismus der Artemisinine	427
26.2	Effekte der Immunregulation	428
26.2.1	Wirkung von Artemisininen bei immunvermittelten Krankheiten	428
26.2.2	Untersuchung des Wirkmechanismus der Immunregulation durch Artemisinine.	430
26.2.3	Wirkung gegen Schistosomen	431
26.2.4	Antiinflammatorische Wirkung	432
26.2.5	Schutzwirkung auf die Leber	432
26.2.6	Antiarrhythmische Wirkung	432
26.2.7	Antivirale Wirkung	433
26.2.8	Wirkungen bei der Toxoplasmose-Behandlung	433
26.2.9	Wirkung gegen kanine Eperythrozoonose	434
26.2.10	Wirkung gegen Kokzidien	434
26.2.11	Antiasthmatische Wirkung	434
26.2.12	Anti-Schwangerschafts-Wirkung	435
	Literatur	435