

آرتمیزینین (Artemisinin)

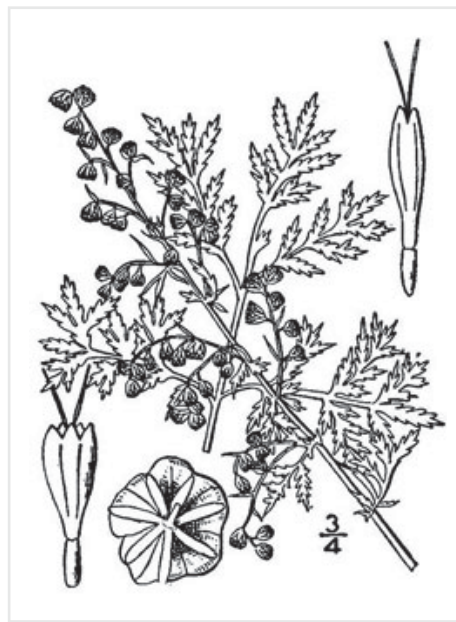
دکتر فراز مجاب

گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

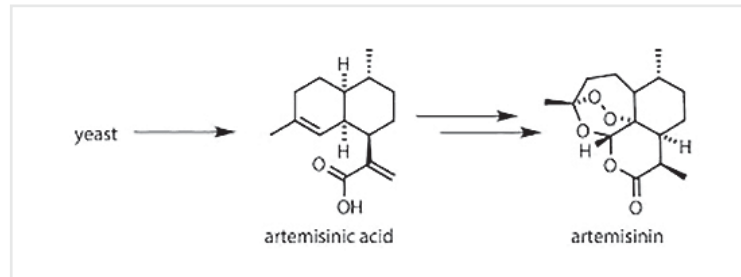
کاسنی - شکل ۱) وجود دارد، این گیاه در ایران نیز وجود دارد و در شمال کشور به نام گندجارو و گندواش موسوم است و جوشانده آن برای تسکین دل درد و اسپاسم‌های گوارشی کودکان مصرف می‌شود.

آرتمیزینین، از نظر شیمی یک سزکویی‌ترین لاکتون (شکل ۱) است که حاوی قسمت اندوپرواکساید بوده و در طب سنتی چین برای درمان مالاریا استفاده می‌شده است (این پل‌اندوپرواکسایدی برای اثر ضد مالاریایی اساسی است و با حذف آن، دارو اثر نخواهد کرد). تاکنون این ماده و مشتقات آن در چین برای درمان بیش از ۱/۵ میلیون بیمار مبتلا به مالاریا (خصوصاً مالاریای مغزی ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم) استفاده شده است. مکانیسم اثر آن ضد پلاسمودیوم، احتمالاً شامل واکنش با آهن موجود در قسمت هم حاصل از هضم هموگلوبین توسط انگل می‌باشد. آرتمیزینین سنتزی از نظر قیمت با نوع طبیعی آن قابل رقابت نیست و کشت گیاه *A. annua* در سراسر جهان مورد توجه قرار گرفته است. مقدار

آرتمیزینین [یا به زبان چینی: کینگ هائوسو (qinghao su)] یک ترکیب گیاهی (از گروه سزکویی‌ترین لاکتون‌ها) است که در گیاه *Artemisia annua* (نوعی درمنه از خانواده



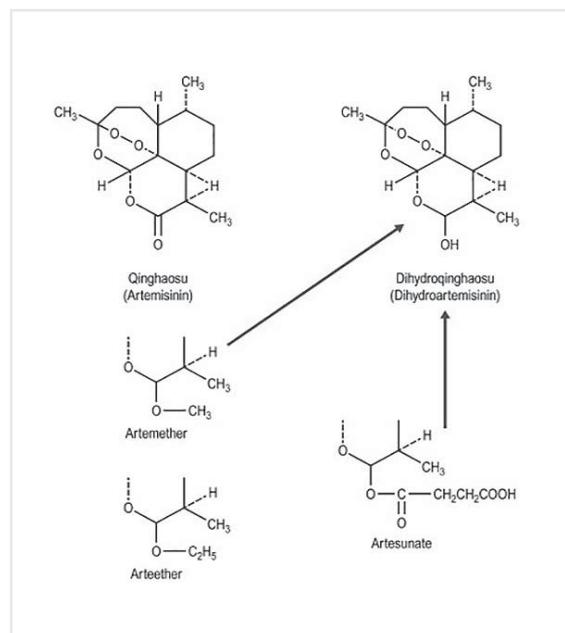
شکل ۱ - تصویر گیاه *Artemisia annua*



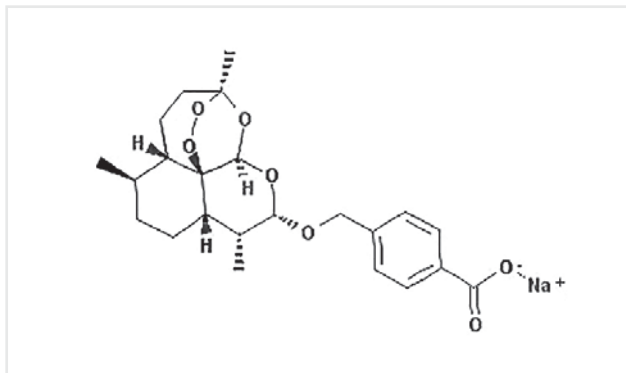
شکل ۲ - تبدیل آرتمیزینیک اسید (گاهی از منابع مخمّری) به آرتمیزینین

آرتمیزینین لیپوفیل است پس داروی ایده‌آلی نیست و بنابراین، پس از احیای گروه کربونیل در حلقه لاکتونی آن و به‌دست آوردن دی‌هیدروآرتمیزینین، برخی مشتقات اتری [برای نمونه Artemether (متیل اتر دی‌هیدروآرتمیزینین) و Arteether (اتیل

آرتمیزینین در گیاه بسیار اندک است (۰/۵ درصد) ولی در این گیاه ترکیب مشابهی (اسید آرتمیزینیک) به میزان ۲/۵ درصد وجود دارد (که شاید به دلیل نداشتن پل‌اندوپراکسید، اثر ضد‌مالاریایی چندانی ندارد) و می‌تواند منبع تولید آرتمیزینین باشد. چون



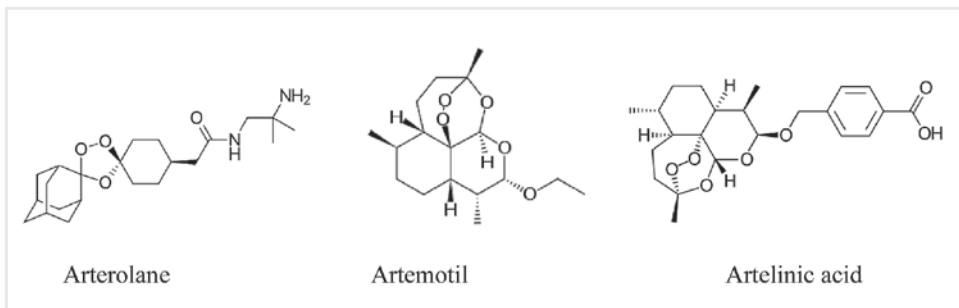
شکل ۳ - آرتمیزینین و مشتقات آن



شکل ۴ - آرتلینات سدیم

اثر دی هیدروآرتمیزینین) و استری (مثل Sodium artesunate (شکل ۳) سدیم همی سوکسینات دی هیدروآرتمیزینین) و Sodium artelinate (شکل ۴)] تهیه شده است. آرتمیزینین، آرتمتر و آرته اثر را می توان به شکل تزریق روغنی یا شیاف تجویز کرد درحالی که املاح سدیم محلول در آب آن ها به شکل خوراکی یا تزریقی استفاده می شوند. Sodium artesunate از راه تزریقی فراهمی زیستی بسیار خوبی دارد با این حال به صورت قرص خوراکی هم استفاده می شود. اعتقاد دارند که این ماده پس از ورود به گردش خون به دی

آرتمتر مشتق مؤثرتری از آرتمیزینین است و اثر شیزوتوسیدی بسیار سریع تری در خون دارد. آرته اثر در آب نامحلول است ولی در روغن های گیاهی مانند بادام زمینی حل می شود، اثر آرته اثر از آرتمتر کمتر است. بتا - آرته اثر (β -Arteether) شکل کریستالی آن است. سایر مشتقات آرتمیزینین که در حال تحقیق و بررسی روی آن ها هستند (شکل ۵)، عبارتند از: Arterolane, Artemotil, Artelinic acid آرتمیزینین علیه تمام ارگانسیم های پروتوزوایی



شکل ۵ - مشتقات آرتمیزینین که در حال تحقیق و بررسی روی آن ها هستند.



شکل ۶ - نمونه‌ای از کپسول‌های آرتیمیزینین (به صورت مکمل رژیمی)

در مغز و مرگ در عرض ۷۲ ساعت (اگر درمان آغاز نشود)، مشخص می‌گردد. ظاهراً آرتیمیزینین عوارض معدودی در انسان دارد، مطالعه‌های حیوانی نشان داده که مقادیر مصرف بالای آن علائم نوروکسیسیته مانند دپرسیون تنفسی و عدم تعادل در راه رفتن را نشان می‌دهد. این علائم در ارتباط با دژنراسیون ساقه مغز است، گرچه معلوم نیست اثرات نوروژنراتیو مشابه در مقادیر مصرف بالا در انسان رخ می‌دهد یا نه.

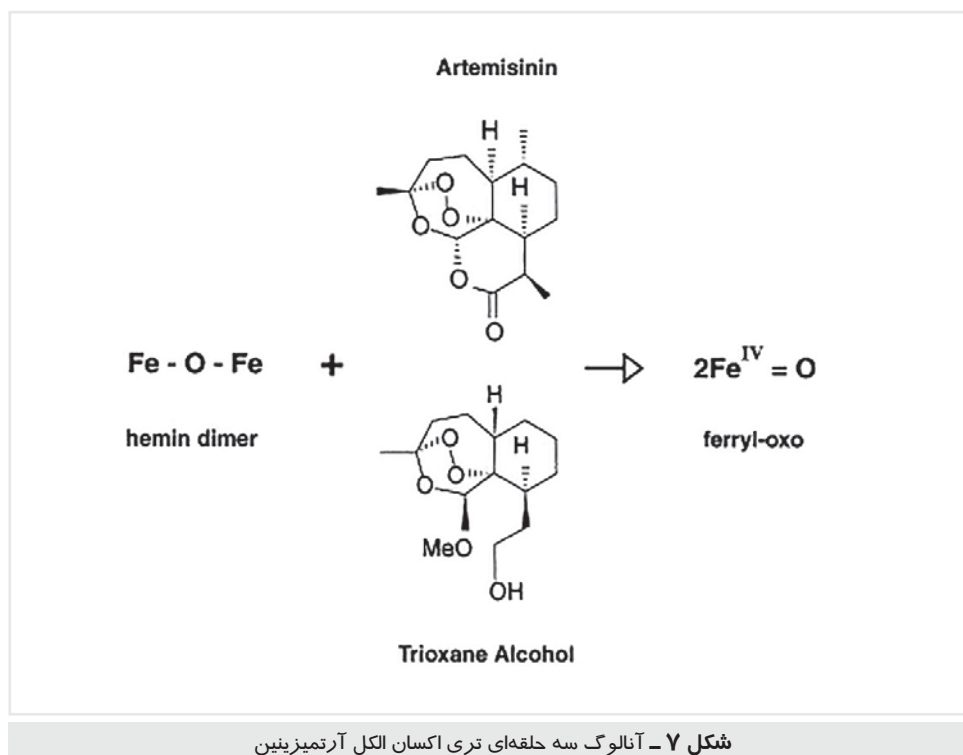
از آنجایی که آرتیمیزینین و مشتقاتش دوره اثر کوتاهی دارند و انگل‌های مالاریا را در دوره خاصی از چرخه زندگی‌شان هدف قرار می‌دهند، وقتی که این داروها به تنهایی در درمان‌های تک دارویی مصرف می‌شوند، نرخ بالایی از عود

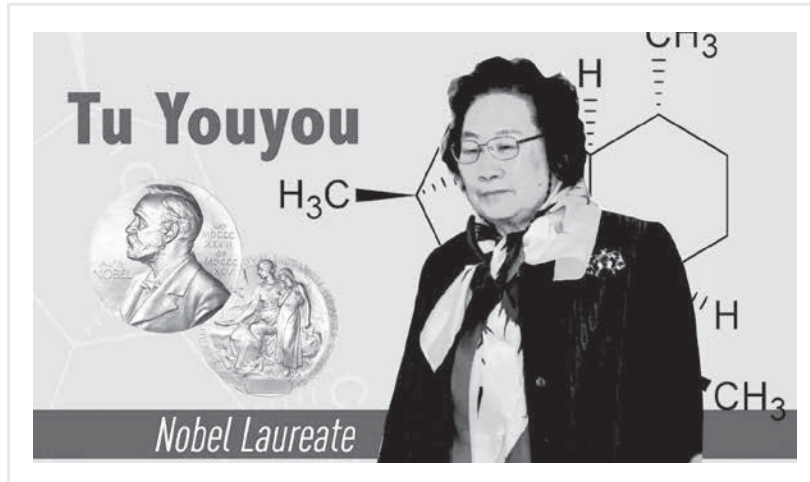
مولد مالاریا (از جنس پلاسمودیوم) مؤثر است. این دارو خصوصاً در درمان عفونت‌های ناشی از پارازیت‌های مقاوم به کلروکین و عفونت‌های ناشی از پلاسمودیوم‌های مقاوم به چند دارو که کشنده‌ترین پروتوزوهای مالاریایی هستند، مفید می‌باشد. آرتیمیزینین ارگانوسم‌های پلاسمودیوم را در شیزونت (schizont) های در حال رشد هدف قرار می‌دهد. شیزونت‌ها (که در واقع اسپوروزویت (sporozoites) های بالغ شده‌اند و انگل‌هایی هستند که از طریق بزاق پشه‌های آنوفل به انسان منتقل می‌شوند)، حاوی آهن نامحلول تحت عنوان هموزوین (hemozoin) هستند. شیزونت‌ها از هموگلوبین در سیتوپلاسم گلبول‌های قرمز خون انسان تغذیه کرده و در بدن خود آن را تبدیل به هموزوین می‌کنند (که برای حیات و بقای خود لازم دارند). آرتیمیزینین با هموزوین واکنش داده، و این واکنش منجر به تولید رادیکال‌هایی می‌شود که به پروتئین‌های انگل حمله کرده منجر به از بین رفتن ارگانوسم می‌شود.

آرتیمیزینین ممکن است به صورت خوراکی، داخل عضلانی یا شیاف تجویز شود (شکل ۶). این دارو در عرض چند ساعت پس از تجویز، به سطح حداکثر پلاسمایی خود می‌رسد و سریعاً اثر کرده و به‌طور معنی‌داری مقدار انگل مالاریا را در همان چند روز اول تجویز کاهش می‌دهد. آرتیزونات تنها مشتقی از آرتیمیزینین است که به‌طور وریدی تجویز می‌شود و این باعث می‌گردد تا دارو عوارض زیادی نداشته باشد. در نتیجه، از آرتیزونات برای درمان مالاریای مغزی، که شکل حاد این بیماری است و مصرف می‌شود، مالاریای مغزی با پخش سریع انگل‌ها

آرتمیزیین روی ارگانوسم‌های پروتوزوایی دیگر هم اثرات کشندگی داشته باشد. مطالعه‌ها نشان داده که آرتمیزیین علیه *Toxoplasma gondii* (موجب توکسوپلاسموز)، *Leishmania major* (موجب لیشمانیاز) و علیه گونه‌هایی از *Babesia* (که موجب نوعی کم‌خونی در انسان و حیوان می‌شود)، مؤثر می‌باشد. آرتمیزیین و یکی از متابولیت‌هایش، دی‌هیدروآرتمیزیین ممکن است به‌عنوان مواد ضدسرطان هم مفید باشند، این‌ها نشان داده‌اند که رشد انواع گوناگونی از سلول‌های سرطانی را در تحقیق‌های آزمایشگاهی متوقف می‌کنند. آرتمیزیین الگویی برای سنتز داروهای جدید

بیماری مربوط به آن‌ها وجود دارد. در نتیجه، این داروها معمولاً همراه با داروهای دیگر ضدمالاریا که طولانی اثر هستند، استفاده می‌شوند. مثلاً، اولین رده درمان‌های ترکیبی بر اساس آرتمیزیین، در درمان مالاریا شامل آرتزونات - مفلوکین، آرتمتر - لومفانتین و آرتزونات - آمودیاکین هستند. گرچه این درمان‌های ترکیبی ثابت شده که در پیشگیری از انگل‌های مقاوم به آرتمیزیین، با ارزش هستند، مصرف فعلی آرتمیزیین تنها، در برخی نقاط جهان، منجر به توسعه انگل‌های مقاوم و میزان بالای درمان نشدن در این مناطق شده است. علاوه بر اثر علیه پلاسمودیوم، به نظر می‌آید که





شکل ۸ - خانم تو یویو، کاشف آرتیمیزینین و برنده جایزه نوبل پزشکی سال ۲۰۱۵

کشف کرد که به طور چشمگیری نرخ مرگ و میر بیماران مبتلا به مالاریا را کاهش داده است. خانم «تو یویو» در سال ۱۹۵۵ از دانشگاه پزشکی پکن فارغ التحصیل شد و از سال ۱۹۶۵ تا ۱۹۷۸ به عنوان دانشیار و آکادمی پزشکی سنتی چینی مشغول به کار بود. وی اکنون استاد ارشد این آکادمی است (ویلیام سی کمپل ۸۵ ساله و ساتوشی اومورای ۸۰ ساله نیز داروی Avermectin را کشف کردند). سازمان‌هایی نظیر GFATM (سازمان جهانی مبارزه با ایدز، سل و مالاریا) و GAVI (اتحادیه جهانی ایمنی و واکسیناسیون) از سازمان‌های مطرح در مبارزه علیه مالاریا هستند. در سال ۱۹۹۷ مؤسسه MIM که یک تشکیلات جهانی برای مبارزه علیه مالاریا است تحقیق‌های مؤثری را در مبارزه با این بیماری در آفریقا و سطح جهانی ایجاد نمود. سال بعد سازمان بهداشت جهانی و UNICEF

ضدمالاریا شده است، آنالوگ سه حلقه‌ای تری‌اکسان الکل آرتیمیزینین (شکل ۷)، یکی از این نمونه‌ها است، تعدادی از این مشتقات ترکیبات ضدپلاسمودیوم بسیار فعالی هستند. لازم به ذکر است که جنس آرتیمیزین در دنیا حدود ۴۰۰ گونه و در ایران ۳۴ گونه دارد و تاکنون حضور آرتیمیزینین در هیچ کدام از آن‌ها تأیید نشده است.

در سال ۲۰۱۵ جایزه نوبل پزشکی و فیزیولوژی به طور مشترک به «تو یویو (Tu Youyou)» (۸۵ ساله) چینی (شکل ۷) برای اکتشافات در جهت درمان مالاریا، «ویلیام سی کمپل» ایرلندی و «ساتوشی اومورا» ژاپنی برای درمان بدیع عفونت ناشی از انگل کرم‌های گرد اهدا شد، «یویو» نخستین دانشمند چینی است که موفق به دریافت جایزه نوبل شده است. «یویو» در سال ۱۹۷۲ داروی Artemisinin را

نایل شد. البته، روش درمان با کمک این ماده، در مقابل سایر روش‌ها گران‌تر یعنی ۱۰ برابر هزینه درمان با روش کلروکین است. البته، این دارو فعلاً در دسترس بسیاری از نیازمندان از جمله بیماران آفریقایی نیست. معذک متجاوز از ۵۰ کشور جهان از این روش درمانی استفاده می‌کنند. بودجه سالانه‌ای که برای مصرف آرتمیزی‌نین برآورد شده بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلیون دلار است. پیشنهاد شده تا سازمان‌های پزشکی جهان با کمک ۵۰۰ میلیون دلاری در تهیه این ماده بتوانند ۱۰ درصد هزینه درمان بیماران را به عهده بگیرند.

سازمان‌های داوطلب بین‌المللی تاکنون ۳/۷ میلیارد دلار را به سازمان GFATM کمک کرده‌اند تا بتوانند در امر کمک دوسالانه برای اجرای برنامه‌های بین‌المللی مشارکت داشته باشند. گفته می‌شود این مبلغ فقط نصف هزینه برآورد شده هفت میلیارد دلاری است که در اجرای محدودکردن جهانی بیماری‌ها باید هزینه



در یک برنامه مشترک بانک جهانی، تلاشی را درخصوص مبارزه با مالاریا آغاز کردند. تاکنون ۹۰ کشور و مؤسسه بین‌المللی به این طرح پیوسته‌اند. طبق برآورد باید مالاریا تا سال ۲۰۱۰ کنترل شود. داروهای ضد مالاریا در سه دسته تقسیم‌بندی می‌شوند. ترکیب‌های آریل‌الکیل‌آمین‌ها که عبارت از کینین، کینیدین، کلروکین، آمودیاکین، مفلوکین، لومفانتین و پیراکین هستند. هم‌چنین برخی از ترکیب‌های آنتی‌فولات مانند پریمتامین، پروگوانیل و کلروکین و کلروگوانیل همراه سولفونامیدهایی مانند داپسون و سولفادوکین نیز مصرف می‌شوند. دسته سوم مربوط به آرتمیزی‌نین و مشتقات آن از قبیل آرترونات، آرتمر و دی‌هیدروآرتمیزی‌نین هستند. برخی مواقع مقاومت پارازیت در برابر کلروکین علت اصلی مصرف سایر داروها است اما در مورد داروهایی مانند هالوفانتین بروز عوارض علت عدم استقبال از مصرف آن است. از سال ۲۰۰۱ سازمان بهداشت جهانی دستورالعمل همراه کردن حداقل دو دارو با هم را در مواردی که مقاومت در برابر مالاریای فالسیپارم دیده شده صادر کرد. در این موارد حتی‌الامکان با یکی از ترکیب‌های آرتمیزی‌نین یا مشتقات آن باید مصرف شوند. در این دستورالعمل مشخص شده که حتی‌الامکان داروهای مصرفی باید دارای مکانیسم اثر متفاوت از هم باشند. تاکنون هیچ مقاومتی در برابر آرتمیزی‌نین که یک داروی سریع‌الاثرو مؤثر است دیده نشده و تحمل بیماران به این دارو نیز مناسب بوده است. امیدها بر این است که در درمان با کمک آرتمیزی‌نین بتوان به نتایج بهتری از نظر کاهش مقاومت و دستیابی به روش درمان بهتر

مربوط به شرکت Novartis و Sanofi - Aventis که به نام‌های Coartem (شکل ۹) و Artesu-nate نامیده می‌شود، ارزیابی و مورد تأیید قرار گرفته‌اند. هر دو دارو از نظر تأمین آرتیمیزینین که از گیاه *Artemisia annua* استخراج می‌شود، وابسته به چین هستند. کوآرتم، ترکیبی از آرتمتر و لومفانتترین (lumefantrine) است، آرتمتر بسیار قوی است ولی فقط سه روز در بدن می‌ماند و به سرعت دفع می‌شود. لومفانتترین آنتی‌بیوتیک گسترده طیفی است که حدود ۷ روز در بدن باقی می‌ماند و ترکیب این دو، درمان مؤثرتری برای مالاریا است. در سال ۱۹۹۱ شرکت Novartis با صنایع دارویی Kunming برای تهیه و به بازار

شود. GFATM سه چهارم این پول را صرف کنترل مالاریا می‌نماید. طبق برآورد WHO از زمانی که GFATM در سال ۲۰۰۳ شروع به اجرای برنامه درمان با ACT کرده، درخواست جهانی برای آرتیمیزینین افزایش یافته و البته، در سال ۲۰۰۴ نیز کمبود این دارو وجود داشت. در این راستا، WHO و UNICEF برنامه‌هایی را برای مورد تأیید قرار دادن سازندگان داروهای مورد نیاز ACT به منظور حفظ و کنترل کیفیت داروها انجام داده است.

به رغم آن که از سال ۲۰۰۴ بسیاری از شرکت‌ها در سطح جهانی تولید داروهای بر مبنای حضور آرتیمیزینین را شروع کرده‌اند اما فقط داروی با مقدار مصرف معین حاوی آرتیمیزینین - لومفانتترین



شکل ۹ - قرص کوآرتم

آرتمیزینین دانشگاه کالیفرنیا را در اختیار گرفته و آن را به تولید صنعتی رسانیده است. صنایع توانسته‌اند از طریق کنترل فرآیندهای میکروبی به یک ماده پیش‌ساز آرتمیزینین دست یابند که می‌توانند با یک مرحله سنتز آن را به ماده اصلی تبدیل کنند. Keasling lab در حال حاضر به تکمیل فرآیند تبدیل amorphadiene به آرتمیزینین مشغول است. قرار است که یک تولیدکننده بزرگ مرحله تهیه میکروبی آرتمیزینین را از گونه‌های خاص انجام دهد و سپس آن را در بسته‌های صنعتی ارایه دهد. انتظار می‌رود که با این راهکار تهیه نیمه سنتتیک این دارو عملی شود. اگر اهداف این طرح برآورد شود، انتظار آن می‌رود که تا ۷۵ درصد هزینه تولید آرتمیزینین کاهش یابد. به رغم آن که همه چیز به فرمولاسیون نهایی این ماده با داروهای دیگر تحت مقادیر مصرف درمان کنترل کننده قرار خواهد داشت ولی امید آن می‌رود که هزینه درمان دارویی با آن به کمتر از یک دلار برسد. با یافته‌های مطالعه‌های بالینی حاصل از مقایسه درمان با آرتزونات و کینین محققان دریافته‌اند که ارزش درمانی مشتقات آرتمیزینین به مراتب بالاتر و میزان مرگ و میر در بین بیماران نیز ۳۵ درصد کاهش یافته است. بنابراین، قرار است WHO دستورالعمل جدیدی را به پزشکان ارایه دهد. به رغم آن که کوآرتم شرکت Novartis که حاوی مخلوط آرتمتر - لومفانتین بوده بسیار مؤثر است اما شرکت‌های دیگری نیز در این عرصه مشغول به کار هستند. از شرکت‌های مهم داروسازی که در عرصه تهیه داروهای مالاریا فعال هستند می‌توان از Sanofi-aventis نیز

عرضه این فرآورده همکاری کرده و در سال ۱۹۹۸ تأییدیه ورود به بازار آن را اخذ نمودند. در حال حاضر Novartis و WHO بر مبنای توافق سال ۲۰۰۱ تولید Coartem را برای عرضه در کشورهای با مشکل مالاریای آندمیک انجام داده‌اند. از سال ۲۰۰۱ تاکنون این شرکت بیش از ۱۰ میلیون مورد فروش غیرانتفاعی مقادیر مصرف درمانی را انجام داده است. فقط در سال ۲۰۰۵ مصرف این دارو دو میلیون مقدار مصرف درمانی بود. با پیش‌بینی‌هایی که انجام شده به نظر می‌رسد که مصرف این دارو به ۶۰ میلیون مقدار مصرف درمانی نیز طی چند سال آتی برسد. تولید Coartem نیازمند ۱۴ ماه برنامه زمان‌بندی است که شامل کشت، برداشت، استخراج و تولید است. برنامه آتی این شرکت در سال ۲۰۰۶ تولید ۱/۹ میلیارد قرص Coartem یعنی بیش از ۱۰۰ میلیون مقدار مصرف درمانی است. Novartis برنامه‌هایی را نیز برای تکثیر و کشت این گیاه در نظر دارد. در حال حاضر برنامه همکاری با باغ گیاه‌شناسی کنیا برای این امر در جریان است. کنیا استخراج از این گیاه را در سه ماهه آخر سال ۲۰۰۵ انجام داد. با اجرای این حرکت برای اولین بار در آفریقا کشت این گیاه انجام شد. به نظر می‌رسد که در این صورت در مجموع در این سه کشور به همراه چین ۱۰ هزار هکتار زمین برای کشت این گیاه زیر کشت بردند. با این حرکت Novartis قادر شد ده‌ها تن گیاه تهیه کند و حجم درمان خود را به ۱۴ میلیون نفر در سال ۲۰۰۶ برساند. بیوتکنولوژی نیز برای تهیه آرتمیزینین به کار گرفته شده است. مؤسسه بیوتکنولوژی Amyris فرآیند میکروبی تولید

که چنانچه بیماران به علتی دارویی را به تنهایی مصرف کنند، احتمال بروز مقاومت در آنها از بین می‌رود.

آرتمیزینین، مثالی از تولید یک داروی مؤثر گیاهی از منابع طب سنتی است (شکل ۱۰).

نام برد. این شرکت با سابقه تولید قرص‌های کینین، کلروکین، آرتمتر و آمودیاکین دارای فرآورده‌های ضد مالاریای مختلفی است که ۱۵ فرآورده را به صورت تولید تحت لیسانس در اختیار شرکت‌های آفریقایی قرار داده است. عرضه مخلوط این فرآورده‌ها حداقل این مزیت را دارد



شکل ۱۰ - کشف داروی آرتمیزینین از منابع طب سنتی

منابع

۱. اوانس وس. فارماکونوزی تریس و اوانس (ترجمه افشاری پور س. و همکاران). دانشگاه علوم پزشکی اصفهان: اصفهان. جلد ۲: ۴۱۴-۴۱۵: ۱۳۸۱.
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Artemisinin>
3. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/