

Youyou Tu

Von Artemisia annua L. zu Artemisininen

Die Entdeckung und Entwicklung von
Artemisininen und
Malariamedikamenten



Chemical Industry Press Co., Ltd.



Springer

Von *Artemisia annua* L. zu Artemisininen

Youyou Tu

Von *Artemisia annua* L. zu Artemisininen

Die Entdeckung und Entwicklung von
Artemisininen und Malariamedikamenten

Youyou Tu
China Academy of Chinese Medical Sciences
Artemisinin Research Center
Beijing, China

B&R Book Program

ISBN 978-3-662-68756-7 ISBN 978-3-662-68757-4 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-68757-4>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2024

Übersetzung der chinesischen Ausgabe: „From Artemisia annua L to Artemisinins“ von Youyou Tu, © 2016. Veröffentlicht durch Chemical Industry Press. Alle Rechte vorbehalten.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Das Papier dieses Produkts ist recyclebar.

Geleitwort

Das Erscheinen dieses Buches ist eine sehr erfreuliche Sache. Artemisinin ist bis heute die erste originäre Erfindung in China, die internationale Anerkennung erlangte, was sowohl die moderne als auch die traditionelle Medizin nachhaltig beeinflusst.

Malaria ist seit jeher eine schwere epidemische Krankheit. In den 1820er Jahren entdeckten westliche Wissenschaftler einen wirksamen Antimalaria-Wirkstoff aus der Rinde von *Cinchona* (Chinarindenbaum), den sie Chinin nannten. Daraus entwickelten sie eine Reihe von Chinolinen als Antimalariamittel. Unter ihnen zeigte das in den 1940er Jahren entwickelte Chloroquin die beste heilende Wirkung. Mit der Prävalenz der Malaria durch chloroquinresistente *Plasmodium*-Parasiten in den 1960er Jahren hatten in- und ausländische Wissenschaftler viel Arbeit bei der Suche nach neuen Malariamitteln geleistet, jedoch ohne vielversprechende Fortschritte. In den frühen 1970er Jahren führte das Team von Youyou Tu am *Institute for Chinese Materia Medica* der *China Academy of Chinese Medical Sciences* Experimente zur Entwicklung neuer Malariamittel im Bereich der traditionellen chinesischen Medizin durch. Damals gab es unter den stark unterfinanzierten Forschungsbedingungen einige Richtungswechsel, aber das Team war inspiriert von der Anweisung „*Artemisia annua* L. sollte zu Saft gewrungen werden, um Malaria zu behandeln“. Dieser Satz stammt aus *A Handbook of Prescriptions for Emergencies*, das von Hong Ge (284–363) in der östlichen Yin-Dynastie vor rund 1600 Jahren geschrieben wurde. Durch diese Inspiration entdeckte Youyou Tus Team schließlich ein neues Antimalariamittel mit neuartiger chemischer Struktur namens Artemisinin aus der Pflanze *Artemisia annua* L. Und so konnten sie das drohende globale Wiederauftreten von Malaria, die durch arzneimittelresistente *Plasmodium*-Parasiten verursacht wurde, wirksam bekämpfen. In den letzten 40 Jahren wurden Artemisinin und seine Derivate zur ersten Wahl der WHO für die globale Malariakontrolle, was Millionen von Patienten das Leben rettete. Dies ist ein großer Durchbruch in der Geschichte der Forschung zu Malariamitteln. Deshalb freue ich mich über die Leistungen chinesischer Wissenschaftler, die sich mit dem Forschungsgebiet der Artemisinine beschäftigt haben. Außerdem bin ich stolz auf die traditionelle chinesische Medizin, die große Schätze enthält.

In den letzten Jahren wurden neue Fortschritte auf dem Forschungsgebiet der Artemisinine gemacht. Diese finden Sie in diesem Buch.

Ich hoffe, dass die Veröffentlichung dieses Buches über die Entdeckung und den Entwicklungsprozess von Artemisinin den Lesern nützliche Erfahrungen und wichtiger Erkenntnisse vermitteln und die Forscher dazu inspirieren kann, viele weitere Fortschritte bei der Modernisierung und Internationalisierung der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) zu erzielen.

Jieping Wu

7. September 2006

Geleitwort

Malaria ist eine weltweit verheerende epidemische Krankheit, die durch Parasiten verursacht wird und vor allem in den Tropen verbreitet ist. Das Spruch „Jede Sekunde stirbt ein Kind an Malaria“ bleibt bis heute wahr, und die Krankheit hat in Afrika nach wie vor schwerwiegende wirtschaftliche Folgen, sie bremst Wirtschaftswachstum und Entwicklung und setzt den Teufelskreis der Armut fort. Es gab einige Antimalariamittel, die international verwendet wurden, wie z. B. *Cinchona*, Chinin und Chinolinderivate, wie z. B. Pamaquin (Aminoquin), Mepacrin (Atabrine), Chloroquin, Primaquin (Pirmaquinum) etc. Malaria wurde lange Zeit effektiv mit Chloroquin und anderen Chinolinen behandelt und bekämpft, bis in den späten 1960er Jahren chloroquinresistente Malaria-Parasiten prävalent wurden. Dies führte zu einem dramatischen Misserfolg bei einem globalen Versuch zur Ausrottung der Malaria. In- und ausländische Forscher leisteten viel Arbeit, um nach neuen Malariamedikamenten zu suchen, aber bahnbrechende Erkenntnisse über neue wirksame Malariamedikamente wurden nicht erzielt. 1972 entdeckte das Forschungsteam unter der Leitung von Youyou Tu in der TCM ein gegen Malaria hochgradig wirksames Medikament mit neuartiger chemischer Struktur, nämlich Artemisinin. Das Team entwickelte daraus Dihydroartemisinin mit höherer Wirksamkeit, das bei geringerer Dosierung einfacher einzunehmen ist. Nach und nach entwickelten inländische Kollegen andere Artemisinin-Derivate, wie Artemether und Artesunat. Auf dem Weg des Kampfes gegen Malaria haben chinesische Wissenschaftler einen beachtlichen Durchbruch erzielt. In den letzten Jahren empfahl die WHO dringend Medikamente auf Artemisinin-Basis als Mittel der ersten Wahl für alle durch *Plasmodium falciparum* verursachten Malariaerkrankungen.

Artemisia annua L. ist eine traditionelle chinesische Kräutermedizin und wurde erstmals in *Rezepte für zweiundfünfzig Krankheiten* (Wu Shi Er Bing Fang) erwähnt und als eine Behandlung von Hämorrhoiden beschrieben. Die Rezepte waren auf ein Stück Seide geschrieben, das aus den Gräbern der Han-Dynastie Mawangdui (168 v. Chr.) geborgen wurde.

Später nannte es *Shen Nong's Herbal Classic* (Shen Nong Ben Cao Jing) Cao Hao und auch Qing Hao. Da *Ein Handbuch der Verschreibungen für Notfälle* (Zhou Hou Bei Ji Fang) Qing Hao als Kräutermedizin gegen Malaria beschrieb, wurden verschiedene verwandte Verschreibungen erstellt, wie z. B. Qing-Hao-Pillen, Qing-Hao-Dekokt oder-Getränk, Qing-Hao-Pulver, Qing-Hao-Tee, Qing-Hao-Tau und Qing-Hao-Wein. Zum Beispiel gab

es ein Qing-Hao-Dekokt in der *General Medical Collection of Royal Benevolence* (Sheng Ji Zong Lu, auch übersetzt als *General Records of Holy Universal Relief*), geschrieben in der Song-Dynastie, 960–1279; Jie Nue; Qing-Hao-Pillen in *Danxi's Mastery of Medicine* (Dan Xi Xin Fa), geschrieben in der Yuan-Dynastie, 1271–1368; und Qing-Hao Pulver und Qu Nue Shen Ying-Pillen in *Prescriptions for Universal Relief* (Pu Ji Fang) aus der Ming-Dynastie, 1368–1644.

Darüber hinaus wurde Qing Hao zur Behandlung des paroxysmalen Malariafiebers im *Compendium of Materia Medica* (Ben Cao Gang Mu) von Shizhen Li (1518–1593) aus der Ming-Dynastie verschrieben, während es zur Heilung der chronischen Ruhr und SHAOYANG-NUE (eine Art Malaria) in *Essentials of Materia Medica* (Ben Cao Bei Yao) und *Detailed Analysis of Epidemic Febrile Disease* (Wen Bing Tiao Bian) in der Qing-Dynastie, 1644–1911, verwendet wurde. Qing Hao ist ein allgemeiner Name einer Kategorie von Kräutern in der traditionellen chinesischen Medizin, wobei es mehrere Arten von Kräutern innerhalb dieser Kategorie (mindestens 6 Arten) gibt und jede verschiedene chemische Komponenten mit unterschiedlichem Wirkungsgrad bei der Behandlung von Malaria enthält. Das Handbuch von Hong Ge spezifizierte nicht, welche Art von Qing Hao zur Behandlung von Fieber verwendet werden sollte.

Obwohl es verschiedene Varianten von Qing Hao gibt, hat nur *A. annua* L. eine effektive Antimalaria-Wirkung. Außerdem ist die Art weit verbreitet, und sie wird ausgiebig verwendet. So gilt *A. annua* L. als die wahre Kräutermedizin. Aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Charakteristika im Aussehen, des Niveaus der Qualitätskontrolle, der Konsistenz bei der Wirksamkeit und der Verabreichungsmethoden gibt es jedoch Hürden bei der internationalen Akzeptanz der „ursprünglichen unverarbeiteten traditionellen chinesischen Medizin“. Der Erfolg von Artemisinin ist daher nicht nur ein großer Durchbruch in der weltweiten Malariamedizin, sondern auch ein expressives Modell im Prozess der Modernisierung und Internationalisierung der TCM.

Diese Veröffentlichung über Artemisinin kann wissenschaftliches und technologisches Wissen verbreiten und den Menschen auch einige wichtige Anregungen und Motivation geben. Erstens sollte die TCM stark fokussiert sein. Während des Vietnamkrieges (1955–1975) wurde als Reaktion auf die Anfrage des nordvietnamesischen Führers 1964 ein geheimes Projekt gestartet, in China Antimalariamittel zu entwickeln. 1967 wurde das 523-Büro gegründet, um Dutzende von Instituten aus sieben Provinzen zu organisieren und wichtige Forschungsprobleme in Angriff zu nehmen. Erst am 21. Januar 1969 wurde Chinas größtes TCM-Forschungsinstitut – das *Institute of Chinese Materia Medica of China* der *Academy of Chinese Medical Sciences* – beauftragt, sich an der Forschungsarbeit zur Malariabekämpfung zu beteiligen. Im Glauben an den großen Wert der TCM übernahm die von Youyou Tu geführte Gruppe die Verantwortung und stellte sich der Herausforderung mit Beharrlichkeit und Mut. Sie stellten Extrakte aus mehr als 200 Rezepten und 380 Heilkräutern her. Nach einer Reihe von Misserfolgen erhielten sie im Oktober 1971 schließlich einen Extrakt aus *A. annua* L., der Malaria-Parasiten zu 100 % hemmte und der später zu einer neuartigen Verbindung mit dem Namen Artemisinin aufgereinigt wurde. Was für einen Durchbruch bei den Antimalaria-Therapien hatten sie erreicht!

Wir gehen davon aus, dass es ohne die Teilnahme und multilaterale Zusammenarbeit dieser medizinischen Forschungseinrichtungen und ohne die Beachtung des *Handbook of Prescriptions for Emergencies* (Zhou Hou Bei Ji Fang) und anderer TCM-Dokumente nicht möglich gewesen wäre, Artemisinin in so kurzer Zeit und unter derart schlechten Forschungsbedingungen zu entdecken. Zweites hängt der Arzneimittlexport in China derzeit hauptsächlich von chemischen Rohstoffen ab, was als langfristige Wahl nicht ratsam ist. Basierend auf dem pharmazeutischen Forschungs- und Entwicklungsniveau in China und den Vorzügen der TCM stellt die Modernisierung und Internationalisierung der TCM Chinas entscheidenden Kurs dar, um den medizinischen Belangen in der Welt gerecht zu werden.

Um den Anforderungen im In- und Ausland gerecht zu werden, ist es notwendig, nicht nur „das traditionelle Modell“ zu übernehmen, sondern auch „das moderne Modell“ zu entwickeln. Nur so können wir einen größeren Beitrag für die Welt leisten. Drittens, obwohl China sowohl durch die großen Ressourcen von *A. annua* L. als auch die damit verbundenen gegen Malaria gerichteten Anwendungen Vorteile hat, müssen wir immer noch hochentwickelte internationale Erfahrung in vielen Aspekten sammeln, um kontinuierlich sozialen und wirtschaftlichen Nutzen zu fördern.

Diese Aspekte, wie der Schutz geistigen Eigentums, die Kultivierung natürlicher Ressourcen im großen Maßstab, die Reform und die Internationalisierung von Unternehmen, die langfristige Zusammenarbeit zwischen Forschung und Industrie etc. sollten sorgfältig bedacht werden.

Abschließend möchte ich hocheifrig die Entdeckung der Artemisinine preisen, die der Menschheit neue Hoffnung gebracht hat. Ich hoffe, dieses Buch bietet Kollegen im In- und Ausland nützliches Wissen und Inspiration.

Ruixiang Zhang

8. Juni 2006

Geleitwort

Nach mehr als 30 Jahren wird endlich ein längst fälliger Bericht über Artemisinine veröffentlicht. Die Menschen mögen mit Artemisinin vertraut sein, aber nur wenige kennen die Forschungsgeschichte des Artemisinin wirklich. Daher ist die detaillierte Einführung in den Prozess der Artemisinin-Forschung in diesem Buch besonders bemerkenswert und spannend. Nun gelangt die Arbeit endlich ans Licht – ist das nicht großartig?

Die Autorin, Youyou Tu, ist leitende Professorin auf Lebenszeit an der *China Academy of Chinese Medical Sciences* und Chemikerin in der TCM. Im Dezember 1930 wurde sie in Ningbo, Provinz Zhejiang, einer Stadt an der Ostküste Chinas, geboren. 1951 wurde sie in die Pharmazeutische Fakultät der Universität Peking aufgenommen (die Abteilung wurde 1952 an die Pharmazeutische Fakultät des *Beijing Medical College* angegliedert), die heute die Pharmazeutische Fakultät der Universität Peking bildet. Nach ihrem Abschluss im Jahr 1955 wurde sie an das Institut für Chinesische Materia Medica der *Academy for Traditional Chinese Medicine* des Gesundheitsministeriums (heute *China Academy of Chinese Medical Sciences*) berufen. 1959 besuchte sie die dritte Phase der nationalen TCM-Vollzeitkurse für Personen mit Hintergrund in westlicher Medizin. Diese Kurse wurden vom Gesundheitsministerium veranstaltet, und in 2,5 Jahren erwarb sie systematisch ihr Wissen über TCM. In mehr als 60 Jahren TCM-Forschung arbeitete Youyou Tu stets an vorderster Front und beschäftigte sich sukzessive mit der Pharmakognosie, der Verarbeitung, der Chemie der chinesischen Materia Medica und der Entwicklung neuer TCM-Medikamente. Sie erhielt für ihre harte Arbeit viele Auszeichnungen. 1958 gewann sie den „Sozialistischen Entwicklungs-Aktivistenpreis der Jugend“, der vom Gesundheitsministerium vergeben wurde. 1977 wurde sie vom *Institute of Chinese Materia Medica* der *China Academy of Chinese Medical Sciences* zum „Fortgeschrittenen Arbeiter“ gewählt. 1978 nahm sie am Nationalen Wissenschaftskongress teil, und das von ihr geleitete Artemisinin-Forschungsteam wurde mit dem Preis des Nationalen Wissenschaftskongress ausgezeichnet.

1979 gewann sie den zweiten nationalen Erfinderpreis für die Ergebnisse der Forschung über das Malariamedikament Artemisinin. Im selben Jahr nahm sie an der nationalen Preisverleihung der „8. März Rot-Banner-Schrittmacher- und Rot-Banner-Gruppen“ teil und gewann die Preisflagge. Als einzige Vertreterin des Projekts der Artemisinin-Erforschung nahm sie 1982 an der nationalen Preisverleihung für Wissenschaft und Technologie teil und erhielt als erste Erfinderin die Erfinderurkunde und die Erfindungsmedaille. 1984 wurde ihr vom Nationalen Personalministerium der Titel „Expertin der jungen und mittleren Alters-

klasse mit herausragenden Leistungen“ verliehen. Seit 1990 erhält sie vom Staatsrat die ersten Sonderzulagen der Regierung.

Für die Entwicklung von „Dihydroartemisinin und dessen Tabletten“ gewann sie 1992 den Preis für die nationalen Top 10 der wissenschaftlichen und technologischen Leistungen. Danach wurde das Projekt vom Gesundheitsministerium als eine der „neuen Top-Ten-Gesundheitserrunggenschaften in China“ ausgewählt. Im selben Jahr wurde „die Studie über die Qualität der allgemein verwendeten chinesischen Materia Medica“ mit dem ersten Preis der nationalen Auszeichnung für den Fortschritt in Wissenschaft und Technologie prämiert. Die „Studie über die Art und die Qualität von *Artemisia annua* L.“ unter der Leitung von Youyou Tu war ein Bestandteil des ausgezeichneten Projekts. 1992 wurde ihr die Professur auf Lebenszeit der *China Academy of Chinese Medical Sciences* verliehen. Im Jahr 1995 wurde sie vom Staatsrat zur „Fortgeschrittenen Arbeiterin“ ernannt. Im Jahr 2002 wurde sie vom staatlichen Amt für geistiges Eigentum als eine der „ersten Erfinderrinnen des neuen Jahrhunderts“ ausgezeichnet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sie in über 60 Jahren bemerkenswerte Leistungen erbracht hat und ein sehr hohes Niveau an akademischer Qualifikation aufweist.

Dieses Buch basiert auf der Forschungserfahrung der Autorin, einer großen Anzahl von Aufzeichnungen von Experimenten, Notizen und zugehörigen Informationen, die seit mehr als 30 Jahren verborgen waren, und zeigt uns die TCM-Malariaforschung, die Entdeckung von Artemisinin und den gesamten Prozess der Entwicklung und Anwendung der Artemisinine im Detail. Dieses Buch enthält wenige grandiose Formulierungen und keine lebhaften Szenenbeschreibungen, aber wenn man einmal angefangen hat, das Buch sorgfältig zu lesen, kann man feststellen, dass die Arbeit der Wissenschaftler in ganz China bewundernswert ist und zum Nachdenken anregt.

Während des Vietnamkrieges baten nordvietnamesische Führer die chinesische Regierung dringend darum, Malariaheilmittel zu finden, da Vietnam durch Malaria ebenso schwere Verluste von Soldaten wie durch den Krieg erlitten hatte. In China begannen die Militärinstitute 1964 mit der geheimen Antimalaria-Forschung. 1967 richtete die chinesische Führung ein nationales führendes Gruppenbüro für Malariakontrolle (abgekürzt als nationales 523-Büro) ein, um die landesweite Forschung zu koordinieren. Mehrere tausend Verbindungen wurden zwischen 1967 und 1969 untersucht, jedoch wurden keine brauchbaren Medikamente entdeckt. Im Januar 1969 besuchten zwei Direktoren und ein weiteres Mitglied des nationalen 523-Büros die Akademie für Traditionelle Chinesische Medizin und das Institut für Chinesische Materia Medica und baten um Hilfe bei der Suche nach neuen Heilmitteln aus der TCM. Nach der Indienststellung wurde Youyou Tu beauftragt, die Aufgabe in dieser drängenden Zeit zu übernehmen. Sie baute das Forschungsteam auf, überprüfte systematisch alle medizinischen Bücher aus dem alten China und untersuchte mehr als 200 Eintragungen in der Chinesischen Materia Medica. Das Team fand schließlich im Oktober 1971, dass der Extrakt aus *A. annua* L. eine Hemmrade der Malaria-Parasiten von 100 % erzielte, was einen Durchbruch bei der Behandlung von Malaria mit *A. annua* L. bedeutete.

Durch die Aufreinigung des Extrakts erhielten sie am 8. November 1972 den Antimalaria-Wirkstoff Artemisinin. Hinter dem Erfindungsprozess von Artemisinin steht die Weisheit der Forscher, Fragen unterschiedlicher Schwierigkeitsgrade zu lösen. Genau aus diesem Grund ist die Entdeckung von Artemisinin der Stolz des chinesischen Volkes. Youyou Tu ist die Hauptverantwortliche für die Entdeckung von Artemisinin, und das *Institute of Chinese Materia Medica* der *China Academy of Chinese Medical Sciences* ist das Hauptinstitut für die Entdeckung von Artemisinin. Die Anwendung von Artemisinin und dessen Derivaten als Malariamedikamente ist das Ergebnis der gemeinsamen Anstrengung vieler Forscher und Organisationen.

Es wird berichtet, dass die Erfindung von Artemisinin einer der größten Durchbrüche auf dem Gebiet der Medizin und des Gesundheitswesens im 20. Jahrhundert ist und eine der wichtigsten Innovationen Chinas und sogar der Welt darstellt. Man muss sagen, dass es einer solchen Bewertung würdig ist. Seit mehr als 40 Jahren leisten Artemisinine durch die Behandlung von Malaria einen großen Beitrag zur Rettung Tausender von Menschenleben.

Auf der 7. Chinesischen Internationalen Konferenz über die Technikgeschichte sagte der Nobelpreisträger Dr. Zhenning Yang, dass „eine solche Erfindung international ausgezeichnet werden sollte“, nachdem er 1996 die Vorstellung von Youyou Tu und ihrer Ergebnisse von Heng Wu gehört hatte. Jeffrey D. Sachs, Professor an der Columbia University, Direktor der *Millennium Development Goals* der Vereinten Nationen und Sonderberater von Kofi Annan (ehemaliger UN-Generalsekretär), legte einen Bericht mit dem Titel „*The investment for the development, a practical plan for realizing the Millennium Development Goals*“ im Rahmen des Forums der Millenniums-Entwicklungsziele der Vereinten Nationen im Jahr 2003 in Peking vor. Nach dem Treffen wurde er von *People's Daily* interviewt und erklärte, dass Artemisinin, ein neuer Durchbruch in der Antimalaria-Technologie, eine der wichtigsten wissenschaftlichen Entwicklungen in der Geschichte Chinas sei. Er stellte fest, dass in Afrika alle 30 s ein Kind an Malaria stirbt und dass jedes Jahr weltweit etwa 3 Mio. Menschen an Malaria sterben. Deshalb schlug er vor, dass China für die Kultivierung von *A. annua* L. 8000 ha zusätzlich bereitstellen und die Extraktionsmethoden verbessern sollte, um die Produktion von Artemisinin zu erhöhen und damit Millionen von Menschenleben zu retten. Er betonte, dass „dies einen historischen Beitrag zu den Millenniums-Entwicklungszielen leisten wird“.

In Afrika wurde die neue Generation des Malariamedikaments Dihydroartemisinin (Handelsname Cotecxin), das von Youyou Tu entwickelt wurde, in der Malariabekämpfung weithin angewendet und war als Wundermittel bekannt. Einige Leute nannten ihre neugeborenen Kinder sogar „Cotecxin“.

Die Entdeckung von Artemisinin lieferte den Menschen eine neue Klasse von Malariamedikamenten, die das Problem der Resistenz gegen Chinoline in der Malariabehandlung gelöst hat; ein Problem, im Bereich der Medizin lange Zeit Kopfzerbrechen verursacht hat. Es rettete auch das Leben von Patienten, die mit chloroquinresistentem *Plasmodium falciparum* infiziert waren. Es ist ein großer Beitrag, den wir zur globalen Gesundheit geleistet haben.

Die TCM blickt auf eine tausendjährige Geschichte zurück, in der sie einen unauslöschlichen Beitrag zum Leben und zum Wohlergehen des chinesischen Volkes geleistet hat, und für Chinesen spielt sie nach wie vor eine wichtige Rolle. Es sollte der Entwicklung und Modernisierung der TCM mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Der Vorsitzende Mao erklärte, dass die TCM eine große Schatzkammer ist, und gab die Anweisung, dass sie erforscht und verbessert werden sollte. Was kann man entdecken? Was kann man verbessern? Die Entdeckung von Artemisinin kann Forschern einige Ideen dazu vermitteln. Wir müssen die moderne Wissenschaft und Technologie nutzen und die TCM auf vielfältige Weise und mit allen möglichen Methoden untersuchen. Aber gleichzeitig sollten wir auch der Anleitung zur TCM-Theorie und der reichen TCM-Erfahrung in der klinischen Praxis große Bedeutung beimessen.

Wir sind dankbar, dass Youyou Tu uns diese lebenswichtige und lesenswerte Arbeit in ihren 70er Jahren zur Verfügung gestellt hat! Vielen Dank auch an sie und alle Kollegen in China für ihre herausragenden Beiträge zur Entdeckung, Forschung und klinischen Anwendung von Artemisininen! Der Geist der älteren Wissenschaftler, aus Fakten die Wahrheit zu suchen und hart zu arbeiten, wird uns sicherlich inspirieren, ebenfalls hart zu arbeiten und noch größere Beiträge zur globalen Gesundheitsversorgung zu leisten.

Institut für Chinesische Materia Medica,
China Akademie der Chinesischen Medizinischen Wissenschaften
Mai 2008

Vorwort

In der Malariabehandlung verwendeten chinesische Ärzte traditionell Steinbrechpflanzen (*Saxifraga*), die als *Dichodra* (Chang Shan) bekannt sind; Europäer verwendeten *Cinchona* (Chinarindenbaum), die im 17. Jahrhundert als Chinarinde bekannt war. Aus diesen pflanzlichen Arzneistoffen gewann man Febrifugin bzw. Cinchona-Alkaloide, die stickstoffhaltige heterozyklische Naturprodukte sind. Die Verwendung der ersteren ist schwer zu popularisieren, da sie stärkere Nebenwirkungen verursachen. Im Jahr 1820 wurden letztere isoliert und aufgereinigt, um ein wirksames Antimalariamittel, Chinin, zu erhalten, das später weit verbreitet zur Malariabehandlung eingesetzt wurde. Durch die Synthese und die Modifikation der Struktur wurden sukzessive Pamaquin (Plasmoquin), Mepacrin (Atabrin), Pyrimethamin, Primaquin sowie weitere, vor allem Chloroquin, entwickelt, das 1948 auf den Markt kam und zur ersten Wahl für Chinolin-Präparate wurde.

In den frühen 1960er Jahren verbreiteten sich schnell die chloroquinresistenten *Plasmodium-falciparum*-Stämme, die erstmals in Südamerika auftauchten, und sie wurden zu einem ernsthaften globalen Problem bei der Kontrolle, Prävention und Behandlung von Malaria. Um Malariamittel zu finden, hatten chinesische Wissenschaftler viele strukturelle Veränderungen an Febrifugin vorgenommen, sie scheiterten aber damit. Die Akademie der militärmedizinischen Wissenschaften in China entwickelte Benflumetol und Naphthoquin, die immer noch Chinolin-Präparate sind, und bestätigte deren Fähigkeit, bei Malaria-Parasiten Arzneimittelresistenzen zu induzieren. Dies bedeutet, dass sie nicht für den alleinigen Gebrauch geeignet sind. Daher begann das nationale 523-Büro, den Naturheilmitteln, insbesondere der TCM, große Aufmerksamkeit zu schenken. Youyou Tu betrachtete die Erforschung von TCM-Antimalariamitteln unter Verwendung moderner wissenschaftlicher Forschung als ihre Aufgabe. Sie glaubte, dass es eine Essenz geben müsse, die dem Erbe und Entwicklung in der TCM mit ihrer 5000-jährigen Geschichte würdig sei. Sie führte das Team erfolgreich an, das das moderne Malariamittel Artemisinin entdeckte, welches aus der chinesischen Kräutermedizin *Artemisia annua* L. gewonnen wurde und das Problem der chloroquinresistenten Malaria lösen sollte.

Nach der Entdeckung von Artemisinin setzte das Team des *Institute of Chinese Materia Medica* der *China Academy of Chinese Medical Sciences* die Erforschung der Struktur-Wirkungs-Beziehung fort. Die Forschungsergebnisse zeigten, dass die Peroxidbrücke in Artemisinin die wichtigste gegen Malaria wirksame Gruppe ist. Auf der Basis einer Peroxidbrücke, bei der die C12-Carbonylgruppe in eine Hydroxylgruppe umgewandelt oder

eine Acetylgruppe in die chemische Struktur eingebracht wurde, wird die Antimalaria-Wirkung vielfach verstärkt.

1975 wurde der Fortschritt bei den Forschungsergebnissen von Artemisinin auf der nationalen internen Konferenz über Malariamedikamente öffentlich vorgestellt, was zu weiteren landesweiten Untersuchungen des Derivats führte. 1976 und 1977 beauftragten die Pharmazeutische Fabrik Guangxi Guilin und das *Shanghai Institute of Materia Medica* einige Wissenschaftler mit der Entwicklung von Artemisinin-Derivaten. 1987 wurden Artesunat und Artemether entwickelt. 1992 entwickelte das Forschungsteam der Akademie der militärmedizinischen Wissenschaften in China Coartem (Artemether + Lumefantrin) sowie die Kombination von Naphthoquin und Artemisinin. Mefloquin wurde früher mit Artesunat kombiniert, und sogar einige Malariamedikamente, gegen die die Parasiten Resistenzen entwickelt hatten, wie z. B. Piperaquin, wurden mit Artemisininen kombiniert, um sie weiter verwenden zu können. Auch das ist ein Beitrag der Artemisinine zur Förderung der neuen Therapien.

Nach der Entdeckung von Artemisinin entwickelte das Team für Malariamedikamente am *Institute of Chinese Materia Medica* der *China Academy of Chinese Medical Sciences* Dihydroartemisinin in Tablettenform als Antimalariamittel. Dihydroartemisinin wurde 1973 entdeckt, und seine Tablettenform wurde 1992 als Cotecxin bezeichnet. Die Wirksamkeit von Cotecxin gegen Malaria ist zehnmal höher als bei Artemisinin, und die Rekrudenzrate sank auf 1,95 %. Cotecxin gewann deshalb den „*National Top Ten Science and Technology Achievements Award*“. Während der Zeit des 7. Fünfjahresplans Chinas beendete das Team von Youyou Tu das Teilprojekt „der Erforschung der Art und der Qualität von *A. annua* L.“ des Gesamtprojekts „der Erforschung der Qualität der im Allgemeinen verwendeten chinesischen *Materia Medica*“, das mit dem ersten Preis der nationalen Auszeichnung für den Fortschritt in Wissenschaft und Technologie prämiert wurde. Darauf gelang es dem Team von Youyou Tu nach und nach, sechs neue Arzneimittelzertifikate, ein neues Zulassungsdokument für die klinische Forschung und zwei chinesische Erfinderpatepte zu erhalten. Die Namen sind wie folgt:

Gegenstand	Genehmigungsnummer	Ausgabedatum
1 Artemisinin Bulk-Ware	(86) Zertifikat für neue Arzneimittel X-01	Oktober 1986
2 Artemisinin-Zäpfchen	(86) Zertifikat für neue Arzneimittel X-04	Oktober 1986
3 Artemisinin-Tablette	Neues Arzneimittel H20030144	Juni 2003
4 Dihydroartemisinin Bulk-Ware	(92) Zertifikat für neue Arzneimittel X-66	Juli 1992
5 Dihydroartemisinin- Tablette	(92) Zertifikat für neue Arzneimittel X-67	Juli 1992
6 Dihydroartemisinin- Zäpfchen	Zertifikat für neue Arzneimittel H20030341	Juni 2003

Gegenstand	Genehmigungsnummer	Ausgabedatum
7 Dihydroartemisinin-Tablette (Indikation Lupus erythematodes)	Zertifikat für klinische Arzneimittelforschung 2004L02089 und 2016L02562	Juni 2004 und Februar 2016
8 Dihydroartemisinin-Tablette (Indikation Lupus erythematodes)	Erfinderpatent ZI99103346.9	Juli 2003
9 Malariabehandlung mit Dihydroartemisinin und Pyronaridin	Erfinderpatent ZL99109669.X.	Februar 2004

Seitdem es Artemisinin und dessen Derivate gibt, die eine Schlüsselrolle bei der Bewahrung von Menschen vor Malaria spielen, wurde aus verschiedenen Gründen die am *Institute of Chinese Materia Medica* der *China Academy of Chinese Medical Sciences* durchgeführte Forschung nicht systematisch veröffentlicht. Die WHO begann 2001, Artemisinin-basierte Kombinationstherapien zur globalen Malariakontrolle zu empfehlen. Artemisinin und dessen Derivate sind in den letzten Jahren erneut äußerst interessant geworden. Viele Interviewer aus dem In- und Ausland besuchten das Institut für Chinesische Materia Medica der *China Academy of Chinese Medical Sciences*, und sie interessierten sich besonders für das Thema der Entdeckungsgeschichte von Artemisinin. Dies spiegelt auch die Aufmerksamkeit und den Bedarf des betreffenden Personals wider.

Seit dem Aufkommen von Chinin im Jahr 1820, nach fast 180 Jahren des Suchens und Forschens, wollten die Forscher eine neuartige chemische Entität als Malariamedikament erlangen, um das Problem der arzneimittelresistenten Malaria zu lösen, die jährlich Millionen von Todesfällen verursachte. *A. annua* L., das gewöhnliche und unscheinbare Kraut, das in der gemäßigten Temperaturregion Chinas weit verbreitet ist, versetzte die Welt durch die Entdeckung von Artemisinin in Staunen. Dies zeigt, dass die TCM eine große Schatzkammer ist, die sowohl über die systematische Theorie als auch über die wertvolle medizinische Praxis verfügt und bis zu 10.000 Arten chinesischer Kräutermedizin enthält. Der Satz „Qing Hao kann Malaria behandeln“ ist seit mehr als 1000 Jahren bekannt. Die Forscher versäumten es jedoch, den gegen Malaria gerichteten Bestandteil rechtzeitig zu finden, weswegen Artemisinin nicht zu einem modernen Medikament werden konnte. Dadurch konnten die Millionen von Menschen, die viele Jahre lang an Malaria starben, nicht gerettet werden, und das ist äußerst bedauerlich. Die Autoren hoffen, dass die Vorstellung der Entdeckungsgeschichte von Artemisinin Menschen zur Innovation anregen kann und sie damit viel mehr über das Wesen der TCM erfahren können. Artemisinin hat sich gegen Malaria beim Menschen als effektiv und schnell wirksam erwiesen, was beweist, dass die TCM-Behandlung den pathogenen Faktor schnell direkt abtöten und zusätzlich das Yin- und Yang-Ungleichgewicht des Körpers ausgleichen kann. Somit ist das zu erforschende TCM-Forschungsfeld sehr breit und umfangreich.

Die Liste der Indikationen zur Anwendung von Artemisininen wird immer länger. Abgesehen von der Behandlung parasitärer Krankheiten wirken sie auch auf die Immunregulation, um Erkrankungen des Immunsystems, sogar Krebserkrankungen, zu behandeln – ein innovatives Medikament, das eine große Dynamik besitzt.

Es bleibt zu hoffen, dass der Leser dieses Buch nützlich und hilfreich finden wird.

Über die Autorin



Professor Youyou Tu absolvierte im Jahr 1955 ihr Studium an der *School of Pharmacy, Beijing Medical College*, Peking, China. Anschließend nahm sie an einer Schulung über die Theorien der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) für Mitarbeiter mit westlichem medizinischem Hintergrund teil und schloss diese erfolgreich ab.

Unter Einbeziehung ihrer medizinischen Kenntnisse in der westlichen Medizin und TCM leitete Professor Tu eine Forschungsgruppe, die für herausragende Leistungen in der chemischen Analyse und Identifizierung von über 200 Kräutern und 380 Auszügen, die in der TCM verwendet werden, verantwortlich ist.

Ihre Gruppe und sie entdeckten schließlich ein völlig neues Malariamittel, Artemisinin (Qinghaosu) und dessen Derivate, einschließlich des extrem wirksamen Derivats Dihydroartemisinin. Für diesen Durchbruch in der Behandlung der Malaria, der Millionen von Menschenleben gerettet hat, erhielt Professor Tu 2015 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

Professor Tu erhielt für ihre Arbeit viel internationale Anerkennung und wurde mit zahlreichen renommierten Preisen ausgezeichnet.

Curriculum Vitae

Name: Youyou Tu

Geburtsdatum: 30. Dezember 1930

Nationalität: Chinesisch

Gegenwärtige berufliche Positionen: Lifelong Professor, Chief Professor, Supervisor of Doctorate and the Director of the Qinghaosu Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China

Ausbildung

- | | |
|-----------|---|
| 1951–1955 | Studium und Abschluss an der School of Pharmacy, Beijing Medical College |
| 1959–1962 | Studium und Abschluss des Training Course on Theories of Traditional Chinese Medicine (TCM) for personnel with a background in Western Medicine (2,5 Jahre) |

Kurze Chronologie der beruflichen Tätigkeit

- | | |
|-----------|--|
| 2000– | Chief Professor, China Academy of Chinese Medical Sciences (früher China Academy of Traditional Chinese Medicine, vor 2005) |
| 1997– | Director, Qinghaosu Research Center, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine |
| 1992– | Lifelong Professor, China Academy of Traditional Chinese Medicine |
| 1985– | Professor and Member of the Experts Committee, China Academy of Chinese Medical Sciences |
| 1985–1990 | Director, Department of Chemistry, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences |
| 1979–1984 | Associate Professor, China Academy of Chinese Medical Sciences |
| 1965–1978 | Practice Researcher and Assistant Professor, Department of Chemistry, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences |
| 1955–1964 | Practice Researcher, Department of Pharmacognosy, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences |

Berufliche Praxis Anhand des integrierten Wissens über westliche Medizin und TCM hat Professor Tu im Bereich der chinesischen Materia Medica herausragende Leistungen zur chemischen Analyse und Identifizierung erbracht. Sie ist fest davon überzeugt, dass TCM einen Schatz darstellt und dass Anstrengungen unternommen werden sollten, sein Wesen zu erforschen. Im Jahr 1969 konzentrierte sie sich gänzlich auf Antimalaria-Studien und war späterhin mit der Leitung der Forschungsgruppe betraut. Basierend auf dem Sammeln und der Untersuchung traditioneller Verschreibungen wurden mehr als 200 Kräuter und 380 Auszüge davon durch die Forschungsgruppe analysiert und geprüft. Erhellend durch das alte Medizinbuch *A Handbook of Prescriptions for Emergencies* von Ge Hong führten sie und ihre Forschungsgruppe extensive chemische Analysen von *Artemisia annua* L. durch. Schließlich entdeckte sie eine völlig neue Substanz gegen Malaria: Artemisinin (*qinghaosu*). Sie und ihr Team evaluierten die Wirksamkeit von Extrakten aus *A. annua* L. und

qinghaosu für die Behandlung von an Malaria erkrankten Patienten in der Provinz Hainan in den Jahren 1972–1973; die klinischen Befunde waren sehr vielversprechend. Danach wurde Mitte der 1970er Jahre die Struktur von *qinghaosu* als neues Sesquiterpenlakton bestimmt. *Qinghaosu* und seine Derivate werden nun Malariapatienten weltweit verabreicht. Seit der Entdeckung von *qinghaosu* erhielten sie und ihre Forschungsgruppe 6 „*New Drugs Certificates*“ von der CFDA.

Forschungsförderungsanträge der letzten Jahre

1. Research and application of the new antimalarial drug, dihydroartemisinin (dihydroqinghaosu); funded by the World Health Organization and Ministry of Health.
2. Series studies on dihydroartemisinin; funded by the State Administration of TCM.
3. Modulation of dihydroartemisinin on single transduction of NFκB/IκB; funded by the Natural Science Foundation of China.
4. Chemical and pharmacological studies on active ingredients from *A. annua* L.; funded by the Natural Science Foundation of China.

Mitgliedschaften und gesellschaftliche Positionen

1. Council Member and Founding Member, Chinese Association of Invention.
2. Member, Executive Committee, All-China Women's Federation (1988–93).
3. Committee Member, Beijing Committee of Natural Science Foundation (1995–97).

Auszeichnungen

1. Award for Progress in Antimalarial Research by the National Congress of Science and Technology (1978).
2. National Scientific Discovery Award for the Antimalarial Drug-Qinghaosu by the Ministry of Science and Technology (1979).
3. Invention Award (as the first inventor) by the National Congress for Awards in Science and Technology (1982).
4. Young and Middle-Aged Experts With Outstanding Contribution by the National Ministry of Personnel (1984).
5. Highest Honorary Award by the China Academy of Traditional Chinese Medicine (1992).
6. Top Ten National Achievements for Progress in Science and Technology awarded for dihydroartemisinin and its tablet by the National Committee of Science and Technology (1992).
7. Quality Studies on Commonly Used Chinese Materia Medica (*A. annua* L. included), First-Rate Award of National Achievements in Science and Technology, and National Award Committee for Advances in Science and Technology (1992).
8. National Model Worker by the State Council (1995).
9. Award for Outstanding Achievement in Traditional Chinese Medicine by the Guangzhou Zhongjing Award Foundation for Traditional Chinese Medicine (1995).
10. Outstanding Scientific Achievement Award by the Qiu Shi Science and Technologies Foundation of Hong Kong (1996).

11. Top Ten Health Achievements Award in New China, awarded for dihydroartemisinin and its tablet by the Ministry of Health (1997).
12. Woman Inventor of the New Century by the National Bureau of Intellectual Property (2002).
13. Golden Medal of the Fourteenth National Invention Exhibition by the National Bureau of Intellectual Property (2003).
14. Prince Mahidol Award by the Prince Mahidol Award Foundation, Thailand (2003).
15. Development of Chinese Materia Medica by the Cyrus Chung Ying Tang Foundation (2009).
16. Lasker–DeBakey Clinical Medical Research Award by the Albert and Mary Lasker Foundation (2011).
17. GlaxoSmithKline Award for Outstanding Achievements in Life Science by the Royal Society of London (2011).
18. National Woman Red-Banner Pacesetter by the All-China Women's Federation (2012).
19. Outstanding Schoolfellow by the Medical College of Peking University (2012).
20. Warren Alpert Foundation Prize (2015).
21. Nobel Prize in Physiology or Medicine by the Nobel Foundation (2015).

Vorträge auf Kongressen und Vorträge auf Einladung

1. Fourth Meeting of the Scientific Working Group on the Chemotherapy of Malaria, United Nations Development Programme/World Bank/World Health Organization Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; Beijing, China (1981).
2. Fourth Women Congress, United Nations; Beijing, China (1995).
3. US–China Conference Symposium on Chinese Herbal Medicine; Chicago, IL, United States (1997).
4. First World Congress on Integrated Traditional Chinese Medicine With Western Medicine; Beijing, China (1997).
5. Second International Forum on Creativity and Invention; Beijing, China (2002).
6. Sino–African Forum on Traditional Medicine; Beijing, China (2002).

Die Entdeckungsgeschichte von Artemisinin

Malaria ist eine lebensbedrohliche Krankheit in der Geschichte der Menschheit. Auch wenn bei der Prävention und Behandlung der Krankheit enorme Fortschritte erzielt wurden, bleibt sie in vielen Regionen ein akutes Problem der öffentlichen Gesundheit. Allein im Jahr 2015, dem letzten Jahr, für das Daten zur Verfügung stehen, sind rund 2 Mrd. Menschen in mehr als 50 Ländern mit einer jährlichen Inzidenz von rund 200 Mio. Menschen betroffen, und fast 400.000 dieser Patienten erkrankten an ihren Infektionen.

Entdeckung der Antimalaria-Wirkung von Artemisinin Malaria wurde lange Zeit durch Chloroquin und Chinolin wirksam behandelt und eingedämmt, bis in den späten 1960er Jahren die Entwicklung einer arzneimittelresistenten Malaria begann, nachdem ein weltweiter Versuch zu ihrer Ausrottung katastrophal gescheitert war. Das Wiederauftreten von Malaria und die rasch gestiegene Sterblichkeit durch das Fehlen einer wirksamen Behandlung stellten eine große globale Herausforderung dar. Dieses Problem betraf insbesondere Regionen mit Prävalenz von Malaria, die durch medikamentenresistente *Plasmodium*-Parasiten, insbesondere *Plasmodium falciparum*, verursacht wurde. Südostasien war in den späten 1960er Jahren eines der am schwersten betroffenen Endemiegebiete.

Während des Vietnamkrieges war die Malaria, die durch Chloroquin-resistentes *Plasmodium falciparum* verursacht wurde, ein großes Problem, das die Forschungsanstrengungen auf beiden Seiten des Schlachtfelds antrieb. Wie berichtet wurde, waren die durch krankheitsbedingte Beeinträchtigung verursachten Verluste bei den US-Streitkräften im Jahr 1964 aufgrund der vollen saisonalen Prävalenz der Malaria 4- bis 5-mal höher als die Zahl der tatsächlichen Opfer direkter Kampfhandlungen. Malaria infizierte 1965 fast die Hälfte des Militärpersonals oder rund 500.000 Angehörige der US-Truppen. Die Bekämpfung der Malaria wurde zu einer der wichtigsten medizinischen Prioritäten und Herausforderungen für die US-Armee in Vietnam. Ein von der *Division of Experimental Therapeutics* am *Walter Reed Army Institute of Research* (WRAIR) in Washington, DC, koordiniertes Programm zur Suche nach neuen Malariamedikamenten wurde gestartet. Das Programm, in das umfangreich investiert wurde, umfasste zahlreiche Forschungseinrichtungen. Bis 1972 wurden vom WRAIR mehr als 214.000 chemische Verbindungen untersucht, was jedoch nicht zu bahnbrechenden Ergebnissen und der Entdeckung neuer Malariamedikamente führte. Den Vietnamesen, die durch Malaria ebenso schwere Verluste von Soldaten wie durch die Kriegsführung erlitten, fehlte eine Forschungsinfrastruktur, und sie wand-

ten sich daher an China um Hilfe. Nordvietnamesische Führer ersuchten die Regierung Chinas, dringend Malariamittel zu finden. Der Vorsitzende Mao und Premierminister Zhou forderten dringliche Anstrengungen, um Lösungen zu finden. Die Erforschung neuartiger Malariamedikamente wurde zu einer wichtigen politischen Aufgabe für die medizinischen Forscher der chinesischen Armee. In China begannen die Militärinstitute 1964 mit der vertraulichen Antimalariaforschung. 1967 richtete die chinesische Führung ein nationales führendes Gruppenbüro für Malariakontrolle (abgekürzt als nationales 523-Büro) ein, um die Forschungsaktivitäten von Dutzenden gemeinsamer Einheiten in sieben Provinzen und Städten im ganzen Land zu organisieren und zu koordinieren. Aus Gründen der Vertraulichkeit wurde das Projekt nach dem 23. Mai benannt, dem Datum, an dem das Projekt gestartet wurde. Zwischen 1967 und 1969 wurden mehrere tausend chemische Verbindungen und Arzneistoffe der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) untersucht, aber es wurden keine zufriedenstellenden Therapien identifiziert.

Die Aussichten sind düster. Um die Schwierigkeiten der Forschung an Malariamedikamenten in China zu überwinden, besuchten am 21. Januar 1969 drei Vertreter (Bingqiu Bai, Jianfang Zhang und Xin Tian) des nationalen 523-Büros, zwei Direktoren und ein Mitglied, die Akademie der TCM. Die Akademie ist dem Gesundheitsministerium angegliedert und ist jetzt umbenannt in *Chinesische Akademie der Chinesischen Medizinwissenschaften*, CACMS. Sie suchten Hilfe bei der Suche nach neuen Malariamedikamenten aus der TCM. Der Vizepräsident des CACMS, Henian Gao, und der stellvertretende Direktor des *Instituts für Chinesische Materia Medica* des CACMS (ICMM), Guozhen Zhang, beriefen eine Empfangs- und Beratungssitzung ein. Die Vertreter des nationalen 523-Büros stellten den Forschungshintergrund der Malariamedikamente vor, der von der Zentralregierung Chinas sehr aufmerksam verfolgt wurde. „Es wurde viel Arbeit in der TCM-Antimalariaforschung geleistet, aber ein vielversprechendes Ergebnis liegt immer noch nicht vor, da wenig Wissen und Erfahrung in der TCM-Forschung vorhanden sind. Das nationale 523-Büro hofft, dass die Wissenschaftler von CACMS an der geheimen Malariaforschung teilnehmen können“ wurde auf dem Treffen gesagt. Sowohl die Leiter des CACMS als auch des ICMM stellten fest: „Obwohl wir uns noch mitten in der Kulturrevolution befinden und alle Forschungsarbeiten am CACMS größtenteils ins Stocken geraten sind, werden wir die größten Anstrengungen unternehmen, um die verdeckte Mission erfüllen.“

Youyou Tu wurde von den Führungsteams sowohl bei der CACMS als auch beim ICMM mit dem Aufbau und der Leitung der Projekt-523-Forschungsgruppe am ICMM (abgekürzt als 523-Gruppe am ICMM) beauftragt, die für die Gesamtarbeit verantwortlich ist. Sie wurde zur Leiterin der Gruppe ernannt, weil sie sowohl eine Ausbildung in modernen pharmazeutischen Wissenschaften als auch in der traditionellen Medizin besaß und weil sie hart arbeitete.

Youyou Tu begann mit dem Sammeln und Durchforsten von Informationen über die relevante TCM-Antimalariapraxis. Innerhalb von 3 Monaten sammelte sie über 2000 pflanzliche, tierische und mineralische medizinische Rezepte zur innerlichen oder äußerlichen Anwendung, indem sie alte TCM-Literatur und Volksrezepte überprüfte und Interviews mit bekannten erfahrenen chinesischen Medizinerinnen wie Fuzhou Pu und Meizhong Yue über

mögliche Rezepturen und pflanzliche Rezepte führte. Sie schränkte dann die Auswahl von 2000 auf 640 ein und fasste die Rezepte in einer Broschüre namens *Antimalarial Collections of Recipes and Prescriptions* (Kang Nue Dan Mi Yan Fang Ji) zusammen.

Es war die Sammlung und Entschlüsselung von Informationen, die den Grundstein für die Entdeckung von Artemisinin legte. Dies unterscheidet auch die Ansätze der TCM und der allgemeinen Photochemie bei der Suche nach neuen Medikamenten. Im April 1969 gab sie Kopien der Broschüre über das nationale Projekt 523-Büro an andere Forschungsgruppen außerhalb des Instituts zur Einsichtnahme weiter. Danach begann sie mit Experimenten zu Dichroin unter Verwendung von Tiermodellen. Die Studie wurde wegen schwerer Nebenwirkungen bald aufgegeben.

Ab Mai 1969 bis Juni 1971 testete die 523-Gruppe am ICMM wässrige und Ethanol-Extrakte von über 100 pflanzlichen Arzneimitteln in einem Nager-Malaria-Modell mit wenigen vielversprechenden Ergebnissen und prüfte dann, ob diese Extrakte *Plasmodium*-Parasiten aus der Blutbahn infizierter Mäuse entfernen konnten. Es war eine sehr mühsame und langwierige Arbeit, vor allem, weil sie ein ums andere Mal scheiterte. Das Screening-Ergebnis von Pfefferextrakt zeigte mit einer Hemmrage von *Plasmodium*-Parasiten von 84 % die beste Wirkung. Der Extrakt linderte die Symptome des Fiebers, konnte aber in klinischen Studien die Parasiten dem Anschein nach nicht beseitigen. Unter den wenigen vielversprechenden Screening-Ergebnissen konnten Extrakte aus Qing Hao das Wachstum der Parasiten um 68 % hemmen. Folgestudien erreichten jedoch nur eine Hemmung von 12–40 %. Dies verwirrte die Mitglieder der 523-Gruppe am ICMM. Qing Hao wäre nur dann ein potenzieller Kandidat, wenn die ursprünglich vielversprechenden Beobachtungen (oberhalb der Hemmrage von 68 %) wiederholt werden könnten.

Malaria war eine der epidemischen Krankheiten mit den umfassendsten Aufzeichnungen in der traditionellen chinesischen Medizinliteratur. Zum Beispiel *Rezepte für die Universelle Hilfe* (*Pu Ji Fang*), einer der umfangreichsten Rezepturen der chinesischen Medizin in der Ming-Dynastie, enthielt mindestens vier Kapitel mit dem Titel „*Zhu Nue Men*“ über Malaria. Qing Hao ist eine traditionelle chinesische Kräutermedizin und wurde erstmals in den Rezepten für 52 Krankheiten erwähnt (*Wu Shi Er Bing Fang*). Das Rezept war auf ein Stück Seide geschrieben, das aus den Gräbern der Han-Dynastie der Mawangdui (168 v. Chr.) geborgen und in den Rezepten als Behandlung von Hämorrhoiden beschrieben wurde. Später nannte *Shen Nongs Herbal Classic* (*Shen Nong Ben Cao Jing*), der älteste Kräuterklassiker in China, das Rezept Cao Hao und auch Qing Hao. Da *A Handbook of Prescriptions for Emergencies* (*Zhou Hou Bei Ji Fang*) Qing Hao als Kräutermedikament gegen Malaria beschrieb, wurden verschiedene verwandte Rezepte erfasst. Qing Hao wurde auch zur Behandlung des paroxysmalen Malariafiebers im *Compendium of Materia Medica* (*Ben Cao Gang Mu*), einem der berühmtesten und umfassendsten Kräuterklassiker Chinas, von Shizhen Li (1518–1593) aus der Ming-Dynastie verschrieben. Kein Zweifel, die klinische Praxis bei der Linderung von Malaria-Symptomen mit Qing Hao war echt und beständig; obwohl unzählige Behandlungsmethoden über die Jahrtausende hinweg getestet wurden, trat der Erfolg nur gelegentlich ein und ein Scheitern war weit verbreitet.

Es war eine große Herausforderung. Die 523-Gruppe am ICMM begann, sich auf das Kraut Qing Hao zu konzentrieren und arbeitete in mehreren Versuchen sehr hart, kam aber noch immer nicht zu vielversprechenden Ergebnissen. Die Fortschritte gestalteten sich nicht reibungslos, und signifikante Ergebnisse waren nicht leicht zu erreichen. Nachdem die Bestätigungsexperimente im Widerspruch zu den Aufzeichnungen in der Literatur zu stehen schienen, begann Youyou Tu, die Literatur erneut zu überprüfen. Glücklicherweise fand sie einen Satz im chinesischen Medizinararchiv, der ihre Aufmerksamkeit erregte. Beim Lesen von Hong Ges *A Handbook of Prescriptions for Emergencies* dachte sie intensiv über den Satz „eine Handvoll Qing Hao, eingetaucht in zwei Liter Wasser, den Saft auswringen und alles trinken“ nach, als Qing Hao zur Linderung der Malaria-Symptome erwähnt wurde. Dies erinnerte sie daran, dass die Erwärmung während der Extraktion vermieden werden muss, und deshalb wurde das Verfahren durch die Verwendung eines Lösungsmittels mit einem niedrigen Siedepunkt modifiziert. Im September 1971 wurde ein modifiziertes Verfahren zur Reduzierung der Extraktionstemperatur durch Eintauchen oder Destillieren von Qing Hao in Ethylether entwickelt. Die erhaltenen Extrakte wurden anschließend mit einer alkalischen Lösung behandelt, um den neutralen Anteil durch Entfernen saurer Verunreinigungen zu gewinnen.

In den am 4. Oktober 1971 durchgeführten Experimenten wurde festgestellt, dass die Probe Nr. 191, d. h. der neutrale Teil des Qing-Hao-Ethyletherextrakts, zu 100 % wirksam gegen Malaria bei Nagern ist, wenn er oral in einer Dosis von 1,0 g/kg an 3 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wurde. Die gleichen Ergebnisse wurden zwischen Dezember 1971 und Januar 1972 auch bei Tests an mit Malaria infizierten Affen beobachtet. Dieser bahnbrechende Befund wurde zu einem entscheidenden Schritt bei der Entdeckung von Artemisinin. In den gleichen Studien wurden auch Extrakte aus Huang Yao Zi (*Dioscorea bulbifera* Tuber, *Dioscorea bulbifera* L.), Ya Dan Zi (*Bruceae Fructus*, *Brucea javanica* [L.] Merr.), Xian He Cao (*Agrimoniae Herba*, *Agrimonia pilosa* Ledeb.), Tu Fu Ling (*Smilacis glabrae Rhizoma*, *Smilax glabra* Roxb.) und ein Extrakt aus Qing Hao mit anderen Lösungsmitteln mit negativen oder nichtvergleichbaren Ergebnissen getestet.

Youyou Tu berichtete über die neuartigen Ergebnisse auf dem landesweiten Projekt-523-Meeting in Nanjing am 8. März 1972 und sagte: „Wir haben seit Juli 1971 über hundert verschiedene Einzel- und Kombinationskräuterrezepte untersucht und festgestellt, dass Qing-Hao-Ethyletherextrakt zu 95–100 % eine Hemmung von Malaria bei Nagern zeigte. Wir führten eine weitere Reinigung durch, um den effektiven neutralen Anteil zu erhalten, indem wir den nichtwirksamen Anteil der giftigen Säure entfernten. Wir beobachteten die gleiche Wirksamkeit, als wir Ende Dezember den Qing-Hao-Etherextrakt und den neutralen Anteil am Affen-Malariamodell testeten.“ Dieser Bericht stieß auf überwältigendes Interesse bei den Teilnehmern und löste auch landesweit Interesse an Qing Hao und seinen Auszügen aus.

Die 523-Gruppe des ICMM führte anschließend zwischen August und Oktober 1972 eine klinische Studie (21 Fälle) im Bezirk Changjiang (Provinz Hainan, eine Insel vor der Südküste Chinas) und gleichzeitig im Krankenhaus 302 (9 Fälle) in Peking durch. Dies war das erste Mal, dass der neutrale Anteil des Qing-Hao-Ethyletherextrakts am Menschen getestet wurde. In der in der Provinz Hainan durchgeführten Studie ging die Körpertem-

peratur aller Patienten schnell wieder von 40 °C auf Normaltemperatur zurück. Insgesamt 21 Malariapatienten (lokale Bevölkerung und Zuwanderer), davon 9 mit *P. falciparum* und 11 mit *P. vivax* infiziert, wurden in drei Dosisgruppen behandelt und erholten sich alle vom Fieber, bei vollständiger Beseitigung der Malaria-Parasiten. Alle 9 Patienten im Pekinger Krankenhaus 302 wurden erfolgreich behandelt. Die Ergebnisse der ersten klinischen Studie in Hainan und Peking wurden im Rahmen des landesweiten Treffens des Projekts 523 im November 1972 in Peking veröffentlicht. Das nationale Büro für Malaria-Kontrolle gab am 5. November 1972 eine Mitteilung über die Forschung zur Malariakontrolle heraus, in der die klinischen Ergebnisse festgehalten wurden. Es wurde bestätigt, dass „in der beschleunigten klinischen Studie mit 21 Fällen von lokalen und zugewanderten Malariapatienten im August der Qing-Hao-Extrakt aus dem Pekinger (Forschungs-)Bezirk eine relativ gute Wirksamkeit (über 90 %) gegen *P. vivax* und *P. falciparum* zeigte. Dies ist ein vielversprechendes Malariamedikament mit Potenzial für weitere Verbesserungen.“ Ihre Leistung und Erfahrung hatten andere Forscher inspiriert. Der Nachweis der Wirksamkeit des neutralen Anteils von Qing-Hao-Ethyletherextrakt in den Experimenten an Nager- und Affen-Malariamodellen im Oktober 1971 und die anschließende klinische Studie zwischen August und Oktober 1972 lösten landesweit die Forschung an Qing Hao zur Malariabehandlung aus und steuerten diese.

Im nächsten Schritt wurden die Wirkstoffe isoliert. Der gegen Malaria gerichtete Wirkstoff war zu diesem Zeitpunkt noch nicht in reiner Form isoliert, und seine Struktur war nicht bekannt. Zu diesem Zweck wurde diesem konzentrierten Extrakt zunächst Polyamid zugesetzt und im Vortexmischer geschüttelt, bevor es mit 47 % Alkohol perkoliert wurde. Der verdünnte alkoholisch perkolierte Extrakt wurde dann ein weiteres Mal einer Ethyletherextraktion unterzogen, wobei die extrahierten Komponenten durch Kieselsäulenchromatographie getrennt wurden. Die mit 10 % Acetylesther eluierte Fraktion aus der Kieselsäule war in der Lage, nadelförmige Kristalle zu bilden. Am 8. November 1972 isolierte die 523-Gruppe am ICMM eine farblose, kristalline Substanz. Die Verbindung wurde kurz zuvor mit einem Schmelzpunkt von 156–157 °C identifiziert und zeigte die volle Antimalaria-Aktivität, wenn sie an mit *P. berghei* infizierten Mäusen mit Malaria in 50–100 mg/kg Dosierungsschemata getestet wurde, während diejenigen Extrakte, die mit anderem Petrolether oder 15 % Acetylesther eluiert waren, keine Antimalaria-Aktivität zeigten. Der Wirkstoff wurde als Qinghaosu bezeichnet (das bedeutet den „Wirkstoff“ von *Artemisia annua* L.; *qinghao* ist der TCM-Name von *A. annua* L.; *su* bedeutet „Grundelement“ auf Chinesisch; Artemisinin ist der heute bekanntere Name).

Anfang 1973 erhielt die 523-Gruppe am ICMM mehrere Briefe von anderen Instituten, in denen sie um weitere Abklärung und Information über die Ergebnisse und Erfahrungen im Antimalaria-Forschungsfeld Qing Hao gebeten wurden, und auf die sie mit ausführlichen Erläuterungen antworteten. Dann führten die Kollegen vom *Shandong Provincial Institute of Chinese Medicine* bzw. *Yunnan Provincial Institute of Materia Medica* Antimalaria-Forschung zu verschiedenen Qing-Hao-Ressourcen durch. 1973 schickten beide Institute Briefe an das ICMM, in denen sie sich für den Austausch von Informationen über die Antimalaria-Forschung zu Qing Hao bedankten.

Die erste Formulierung, die die 523-Gruppe am ICMM an Patienten getestet hat, waren Tabletten, die zu unbefriedigenden Ergebnissen führten. Die erste Humanstudie mit diesem Präparat an 8 Patienten brachte nicht die erwarteten Ergebnisse. Nur 3 Patienten waren nach 3 Wochen geheilt und in 2 Fällen traten einige Nebenwirkungen auf. Dann stellte die Gruppe in weiteren Arbeiten fest, dass dies auf den mangelhaften Zerfall einer nicht sachgerecht formulierten Tablette zurückzuführen war, die in einer alten Pressmaschine hergestellt wurde. Die 523-Gruppe am ICMM wechselte zu einem neuen Präparat (eine Kapsel Rohpulver von reinem Artemisinin ohne Hilfsstoffe). Um die klinische Beobachtung erneut durchzuführen, brachte Guozhen Zhang, der stellvertretende Direktor des ICMM, das neue Präparat zu bekannten Vorkommensorten in Malaria-Endemiegebieten (im Bezirk Changjiang, Provinz Hainan). Alle Versuche mit 3 Patienten erreichten eine zufriedenstellende klinische Wirksamkeit. Die Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 3–3,5 g oral per Artemisinin-Kapsel und erholten sich schnell nach der Einnahme des Medikaments. Die durchschnittliche Parasiten-Eliminationszeit betrug 18,5 h, und die durchschnittliche Zeit bis zur Fieberabsenkung betrug 30 h. Der Weg zur Entwicklung eines neuen Malariamedikaments öffnete sich wieder. Im Oktober 1973 kehrte die 523-Gruppe des ICMM aus dem Bezirk Changjiang nach Peking zurück und meldete die klinischen Studien rechtzeitig an das nationale 523-Büro. Am 2. November 1973 schickte das nationale 523-Büro ein offizielles Schreiben an CACMS, in dem es darum bat, eine entsprechende Konferenz zur Malariaphylaxe und -behandlung einzuberufen, um zu erörtern, wie die zukünftigen Studien über die neue Malariabehandlung auf der Grundlage von Qing Hao durchgeführt werden könnten. Gemäß der Anforderung präsentierte Youyou Tu den umfassenden Forschungsfortschritt mit Qing Hao sowie Artemisinin.

Zwischen dem 28. Februar und dem 1. März 1974 wurde im ICMM ein gemeinsames Treffen zur Malariabehandlung einberufen, um die erhaltenen Informationen auszutauschen und die weitere Arbeit zu planen.

Die kritischen Informationen über den Forschungsfortschritt und die Labore des ICMM wurden den Kollegen in der ganzen Nation ausführlich vorgestellt. Nach dem Treffen führten viel mehr Teams Forschungen über Qing Hao durch, und die nationale Kooperationsgruppe der Malaria-Forschungsteams wurde erweitert. Bis 1978 wurden insgesamt 529 Malariafälle durch CACMS klinisch getestet. Nach den veröffentlichten Informationen der 1978 abgehaltenen Artemisinin-Erfolgsbewertungssitzung nahmen über 40 Einheiten aus 10 Provinzen, Städten und Gemeinden an den klinischen Studien teil. Zwischen 1972 und 1978 wurden 6555 Malariapatienten aus ganz China getestet, die alle Arten von Malaria abdeckten (einige von ihnen hatten Chloroquin-resistente Malaria oder Malaria mit zerebrovaskulären Komplikationen). Alle Behandlungen waren wirksam, außer bei etwa 10 Patienten, die aufgrund von anderen Komplikationen starben. Unter den 6555 Patienten wurde in 2099 Fällen mit Artemisinin behandelt.

Gemäß den Anforderungen für die Zulassung eines neuen Medikaments schloss die 523-Gruppe des ICMM die Entwicklungsaktivitäten ab, stellte den Antrag und erhielt 1986 vom chinesischen Gesundheitsministerium das „*New Drug Certificate for Artemisinin*“

[(86)New Drug Certificate X-01], das das erste moderne „*New Drug Certificate*“ in China seit 1949 war.

Es war kein einfacher und leichter Weg zur Entdeckung von Artemisinin aus Qing Hao, einem chinesisches Kräutermedikament mit über 2000 Jahren klinischer Anwendung, besonders in den 1970er Jahren, als die Forschung in China erheblich unterfinanziert war. Obwohl Qing Hao in der TCM-Literatur ausführlich dokumentiert war, wurden jedoch nur wenige Details über die Art oder die wirksamen Teile der Kräutermedizin angegeben, als die klinische Anwendung erwähnt wurde. Nach der Pflanzentaxonomie gibt es mindestens 6 Arten in der Gattung *Artemisia*: *A. annua* L., *A. apiacea* Hance (*A. carvifolia*), *A. scoparia* Waldst. et kit., *A. capillaris* Thunb., *A. japonica* Thunb. und *A. eriopoda* Bunge. Allerdings wurde für Qing Hao (es bedeutet eine Kategorie von grünen Kräutern und ist der allgemeine Name der Gattung *Artemisia* auf Chinesisch) trotz zahlreicher Erwähnungen des Namens Qing Hao in der Literatur weder eine klare Klassifizierung vorgenommen noch wurden in den Texten die wirksamen Teile der Pflanze angegeben. Es wurden alle Arten der Gattung *Qing Hao* (*Artemisia*) verwendet. Zu der Zeit, als diese Forschung mit Artemisinin durchgeführt wurde, waren 2 Qing-Hao(*Artemisia*)-Arten im Chinesischen Arzneibuch aufgeführt, und 4 weitere wurden ebenfalls verschrieben. Die Studien von Youyou Tu bestätigten, dass nur *A. annua* L. (Einjähriger Beifuß) eine bedeutende Menge an Artemisinin enthält. Sie führten anschließend eine gründliche Studie über die Kräutermedizin Qing Hao durch. Neben der Verwirrung bei der Suche nach der richtigen Pflanze bereiteten Variablen wie der Pflanzenteil und der Ursprung der Pflanze, ihre Erntezeit, ein niedriger Artemisinin-Gehalt in der Pflanze, der Extraktions- und der Reinigungsprozess etc. zusätzliche Schwierigkeiten bei der Entdeckung von Artemisinin. Alle zuvor genannten Faktoren wurden berücksichtigt und machten die Wahrscheinlichkeit der Entdeckung von Artemisinin äußerst gering. Die Entdeckung der Malariatherapie durch Youyou Tu und ihre Kollegen stellt einen hervorragenden Beitrag zur menschlichen Gesundheit dar. Als ein Ergebnis konnten sie zeigen, dass die Wirkstoffe hauptsächlich in den Blättern reifer Pflanzen zu finden sind und mit Ethylether oder Alkohol als Lösungsmittel effektiv extrahiert werden können, dass dies aber bei einer Temperatur unter 60 °C geschehen muss. Qing-Hao-Extrakt war bei der Behandlung von Malaria wirksam, aber nur in der richtigen Zubereitung. Der Erfolg bei der Identifizierung der Wirksamkeit von neutralem Ethyletherextrakt von *A. annua* L. war nicht einfach zu erringen.

Identifikation der Struktur und Erforschung der Struktur-Wirkungs-Beziehung von Artemisinin und dessen Derivaten Die Isolierung des Artemisinkristalls ermöglichte eine weitere Untersuchung seiner chemischen Struktur. Die 523-Gruppe am ICMM fuhr im Dezember 1972 fort, die chemische Struktur von Artemisinin durch Elementaranalyse, Spektralphotometrie, Massenspektrometrie, polarimetrische Analyse und andere Techniken zu bestimmen. Erstens zeigte die Elementaranalyse, dass die Struktur von Artemisinin nur Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und keine Stickstoffatome enthält, die bei vorherigen Chinolin-Antimalariamitteln vorhanden waren. Die Verbindung wurde mit verschiedenen Rekrystallisationsprozessen weiter gereinigt und an der Abteilung für Ana-

lytische Chemie des *Institute of Materia Medica der China Academy of Medical Sciences* getestet. Basierend auf der Elementaranalyse und den Ergebnissen anderer Studien überprüften die Kollegen des *Institute of Materia Medica* am 27. April 1973, dass die Verbindung keinen Stickstoff enthielt und seine mögliche Formel $C_{15}H_{22}O_5$ lautete. Sie wussten aus der Literatur, dass Professor Zhujin Liu vom *Shanghai Institute of Organic Chemistry der Chinese Academy of Sciences* mehr Erfahrung in der Erforschung von natürlich vorkommenden Sesquiterpenen hatte, und so begannen sie im Jahr 1974 die Zusammenarbeit mit dem *Shanghai Institute of Organic Chemistry und dem Institute of Biophysics der Chinese Academy of Sciences* zur chemischen Strukturanalyse von Artemisinin. Durch umfangreiche chemische und physikalische Analysen konnte nachgewiesen werden, dass Artemisinin eine neue Form von Sesquiterpenlacton ist. Die räumliche Struktur wurde schließlich 1975 durch Röntgenkristallographie bestimmt, die bestätigte, dass Artemisinin ein neues Sesquiterpenlacton mit einer Peroxyl-Gruppe ist. Die Arbeit war eine der ersten Anwendungen der Röntgenbeugungstechnik zur Bestimmung einer absoluten molekularen Konfiguration unter Ausnutzung der Streueffekte von Sauerstoffatomen, über die in China berichtet wurde.

Die räumliche Struktur von Artemisinin wurde 1977 veröffentlicht und in *Chemical Abstracts* zitiert. Der Antrag auf Veröffentlichung wurde dem chinesischen Gesundheitsministerium vorgelegt, und nach der Genehmigung wurde das Papier am 20. Februar 1976 bei Kexue Tongbao eingereicht. Der Beitrag (Ein neues Sesquiterpenlacton – Qinghaosu) wurde 1977 in Ausgabe Nr. 3 veröffentlicht. In Anbetracht der Geheimhaltungspflicht chinesischer Militäreinsätze wurde die Arbeit im Namen der „*Collaborating Group of Qinghaosu Structure*“ veröffentlicht, um die weitere Entwicklung der medizinischen Nutzung durch andere Länder zu verhindern. Der Artikel berichtete nur über die chemische Struktur und teilweise über die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Artemisinin, aber seine ausgezeichnete Antimalaria-Aktivität wurde nicht erwähnt. Nach der Veröffentlichung wurden die entsprechenden Inhalte durch *Chemical Abstracts* (C. A. 1977, 87, 98788g) indiziert, wodurch Artemisinin nun auch bei internationalen Kollegen Beachtung fand. Die strukturelle Identifizierung wurde mit Wissenschaftlern des *Shanghai Institute of Organic Chemistry* und des *Institute of Biophysics of Chinese Academy of Sciences* abgestimmt, und die 523-Gruppe des ICMM spielte bei der Bestimmung der Struktur mithilfe des erhaltenen Kristalls eine Rolle.

Um die funktionellen Gruppen im Artemisinin-Molekül zu bestimmen, nahm die 523-Gruppe am ICMM im Jahr 1973 chemische Modifikationen an der Peroxidbrücke und den Carboxylgruppen des Moleküls vor. Sie produzierten Desoxyartemisinin durch Reduktion der Peroxidgruppe zu einer Epoxygruppe, indem sie das Artemisinin bei Raumtemperatur und unter Druck einer Palladium- und Calciumcarbonat-Methanol-Lösung aussetzten und dann mit einem Aceton- und *n*-Hexangemisch behandelten. Sie synthetisierten Dihydroartemisinin, indem sie die Carboxylgruppe unter Verwendung von Natriumborhydrid ($NaBH_4$) zu einer Hydroxylgruppe reduzierten, um zu bestätigen, dass die chemische Struktur des Wirkstoffs eine Carbonyl-Ketogruppe aufweist, und bestimmten die Molekularformel von Dihydroartemisinin als $C_{15}H_{24}O_5$. Sie konnten nicht ahnen, dass die von

ihnen produzierte chemische Substanz später als wirksamer erachtet werden würde als die natürliche Verbindung. Dihydroartemisinin wurde durch Reaktion in einer Palladium- und Calciumcarbonat-Methanol-Lösung weiter zu Dihydrodeoxyartemisinin reduziert. Einige neue Verbindungen wurden durch Derivatisierung über die Hydroxylgruppe von Dihydroartemisinin erhalten.

Die Erforschung der Struktur-Wirkungs-Beziehung zeigte die effektiven Dosen und die Eliminierung von Malaria-Parasiten, wenn die strukturmodifizierten Verbindungen verabreicht wurden. Die Ergebnisse zeigten auch, dass die Dosis von 50–100 mg/kg/d für Artemisinin auf 12,5 mg/kg/d für Dihydroartemisinin und 6 mg/kg/d für Dihydroartemisininacetat reduziert werden konnte. Die Dosen für Desoxyartemisinin und Artemisinin waren annähernd gleich. Allerdings konnte Desoxyartemisinin die Malaria-Parasiten nicht eliminieren. Diese Studie bestätigte, dass die Peroxidgruppe im Artemisininmolekül entscheidend für seine Antimalaria-Funktion war, während die Reduktion der Carboxyl-Ke-togruppe zu einer Hydroxylgruppe die Wirksamkeit verbesserte und die Derivatisierung von Artemisinin erlaubte, um neue Verbindungen zu bilden. Dies führte zur Entwicklung von Dihydroartemisinin und anderen Derivaten wie Artemether, Artesunat und Artether zu neuen Antimalaria-Wirkstoffen. Bislang wurde, mit Ausnahme der oben genannten, keine klinische Anwendung mit anderen Artemisinin-Derivaten berichtet.

1975 berief das nationale 523-Büro die nationale Konferenz zur Zusammenarbeit bei der Malariabekämpfung in der Provinz Henan ein. Die 523-Gruppe des ICMM berichtete auf dem Treffen über die Ergebnisse der Erforschung der Struktur-Wirkungs-Beziehung von Artemisinin. Im Jahr 1976 wurden Forschungen über Derivate von Artemisinin vollständig durchgeführt, und andere Einheiten/Forscher hatten Artesunat und Artemether als Malariamedikamente synthetisiert und entwickelt.

Seit 1986 hat das Team von Youyou Tu eine Reihe von Entwicklungsaktivitäten in den Bereichen Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik und Stabilität des 1973 entwickelten Dihydroartemisinin durchgeführt und klinische Studien gemäß den regulatorischen Anforderungen durchgeführt. Das chinesische Gesundheitsministerium erteilte dem ICMM 1992 das „*New Drug Certificate for Dihydroartemisinin*“ [(92)New Drug Certificate X-66, geschützt als Cotecxin]. Dihydroartemisinin ist 10-mal stärker klinisch wirksam als Artemisinin und belegt erneut die „hohe Wirksamkeit, den schnellen Wirkungseintritt und die geringe Toxizität“ der Medikamente in der Kategorie der Artemisinine. Noch wichtiger ist, dass es während der Behandlung mit diesem Derivat zu deutlich weniger Rückfällen kam. Das Team von Youyou Tu erhielt danach drei neue Arzneimittel-Zertifikate und zwei chinesische Erfindungspatente zur Behandlung von Malaria und anderen Krankheiten.

Artemisinin stellt eine neue Klasse von Malariamedikamenten dar. Artemisinin und seine Derivate, die erstmals in China entdeckt, getestet und vermarktet wurden, wirken bei der Fiebersenkung und der Beseitigung der Parasitämie besser als alle bekannten Malariamedikamente. Aufgrund dieser bemerkenswerten Eigenschaften machten sich die chinesischen Wissenschaftler viele Gedanken hinsichtlich der effektivsten Methode, eine alte chinesische Methode zur Anwendung der Kräutermedizin Qing Hao in Artemisinin umzuwandeln.