



Historical perspective of antimalarials of natural origin

Title in Spanish: *Perspectiva histórica de antimaláricos de origen natural*

Ana María Mesa Vanegas^{1,*}

¹Docente- Investigador, Universidad de Antioquia. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Instituto de Biología. Calle 67 # 53 – 108. A.A 1226. Medellín, Colombia.

ABSTRACT: Today, many diseases are treated thanks to the discovery of compounds from plants, which shows that they play a significant role in the discovery and development of new drugs. One of the alternatives for the control of malaria morbidity and mortality is chemotherapy, which has been made possible by the discovery of compounds from plants. At present, about half of the available antimalarials drugs are naturally occurring compounds or are related to them. This review provides a historical account of the origin and development of the main antimalarials as an instrument of architectural facts, which maintains a close relationship with the antimalarials referents, which serve as models to deepen the search for new natural chemical substances that could contribute to the Control of a devastating disease like malaria, where resistant strains of *Plasmodium* are being presented to the main treatments, therapeutic failure, in addition to poor access to medicines, among other factors; which complicate their prevention and treatment.

RESUMEN: Hoy, muchas enfermedades son tratadas gracias al descubrimiento de compuestos a partir de las plantas, lo que evidencia que estas juegan un papel significativo en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. Una de las alternativas para el control de la morbi-mortalidad por malaria es la quimioterapia, la cual ha sido posible gracias al descubrimiento de compuestos a partir de las plantas. En la actualidad, cerca de la mitad de los fármacos antimaláricos disponibles son compuestos naturales o están relacionados con ellos. En esta revisión se hace un recuento histórico del origen y desarrollo de los principales antimaláricos como instrumento de hechos arquitectónicos, que mantienen una estrecha relación con los referentes antimaláricos, que sirven de modelos para profundizar en la búsqueda de nuevas sustancias químicas naturales que podrían contribuir al control de una devastadora enfermedad como la malaria, donde se están presentando cepas resistentes de *Plasmodium* a los principales tratamientos, falla terapéutica, además de un escaso acceso a los medicamentos, entre otros factores; que complican su prevención y tratamiento.

*Corresponding Author: amaria.mesa@udea.edu.co

Received: Mars 22, 2017 Accepted: April 26, 2017

An Real Acad Farm Vol. 83, N° 2 (2017), pp. 167-174

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad parasitaria que presenta la más alta morbilidad dentro de las enfermedades de este tipo y es la tercera en el mundo en casos de muerte por infección, después de la tuberculosis y la infección por VIH/SIDA (1). Esta enfermedad es causada por un parásito de género *Plasmodium*, transmitido a los seres humanos por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*, que se reproduce en regiones que combinan calor, humedad y vegetación (2). Las principales especies de *Plasmodium* que afectan al hombre son *P. vivax* y *P. falciparum*, siendo *P. falciparum* la más peligrosa, dada su patogenicidad que en muchas ocasiones lleva a la muerte del individuo. Existen otras dos especies de importancia regional, *P. malariae* y *P. ovale*, que causan formas benignas de la malaria. En sangre circulante, se diferencian cuatro formas parasitarias: trofozoítos (en parásitos jóvenes tienen forma de anillos), esquizontes, gametocitos y merozoítos, que son las formas que invaden (presentan

forma oval). (3,4). Después de la Segunda Guerra Mundial hasta los 80's, el amplio uso de la cloroquina para la profilaxis antimalárica, asociado con la lucha contra el mosquito por medio del drenaje de las tierras húmedas y el empleo de insecticidas, facilitó en gran parte una reducción de áreas endémicas. En 1874, Othmer Zeider un estudiante de doctorado alemán con su tutor Adolf von Baeyer en la Universidad de Estrasburgo, sintetizó el dicloro difenil tricloroetano (DDT), pero sus propiedades insecticidas no se exploraron hasta 1939 cuando Paul Müller las descubrió en Suiza. Varios ejércitos de la Segunda Guerra Mundial lo utilizaron para combatir el tifus propagado por los piojos. El DDT se utilizó para el control de la malaria tras la guerra ya que fue muy efectivo contra los mosquitos causantes de la transmisión. Müller ganó el Premio Nobel de medicina en 1948 por tan importante descubrimiento (5). Con el éxito del DDT y el descubrimiento de antimaláricos sintéticos más efectivos y menos tóxicos, la Organización Mundial de la Salud lanzó

una ambiciosa campaña mundial de erradicación de la malaria.

En 1959 la Organización Mundial de la Salud enfocó el control de la malaria en un programa conocido como erradicación de la malaria y en 1968 se logró eliminar en Estados Unidos y Europa (6). La campaña comenzó y se centró en el rociamiento de casas con insecticidas permanentes, tratamientos con antimaláricos y vigilancia en cuatro etapas sucesivas; preparación, ataque, consolidación y mantenimiento. La prohibición del uso del DDT, debido a su acumulación en las cadenas tróficas y especialmente con el desarrollo de resistencias a los antimaláricos por parte de *Plasmodium* y la dificultad para obtener fondos y falta de cooperación de las comunidades, hizo el esfuerzo insostenible. Las campañas de erradicación se han abandonado a favor de las de control (5). Sin embargo, pese a la gran lucha y a las extremas medidas implementadas, en el año 1959 se presentó el primer caso de resistencia a la cloroquina en Colombia y poco tiempo después en el sureste de Asia, y a partir de estos reportes la resistencia se ha venido expresando en diferentes países de Asia, África y Latinoamérica donde específicamente *P. falciparum* es endémico (1), lo cual se ha relacionado, principalmente a cambios biológicos en el parásito, contribuyendo a la persistencia y letalidad de esta enfermedad, aumentando su prevalencia en los últimos 15 años y disminuyendo la efectividad de los medicamentos en muchos países donde la enfermedad es endémica (7).

El impacto de la malaria no se siente solamente en términos de sufrimiento humano y como causa de muerte, sino también por el significativo costo y la carga económica que supone, tanto para las familias como para la economía de los países donde es endémica. Se estima que cada año la malaria le cuesta a África 12 billones de dólares del producto nacional bruto (PNB) y que la enfermedad ha reducido el crecimiento económico en África un 1,3 por ciento cada año como resultado de la pérdida de vidas y una menor productividad. Además, si las previsiones del IPCC (The Intergovernmental Panel on Climate Change) respecto al cambio climático se cumplen, el aumento de la temperatura en la tierra implicará un aumento de las enfermedades tropicales en otras latitudes (8). Se estima que la malaria está presente en 99 países y se presentan anualmente entre 300 a 500 millones de casos de malaria por año y mueren más de 1 millón, en su mayoría niños menores de 5 años. La mayor parte de los casos se producen en África. El número va en aumento, a pesar de que en grandes zonas del mundo el mal había sido prácticamente erradicado (9). En esta revisión se hace un recuento histórico del origen y desarrollo de los principales antimaláricos como instrumento de hechos arquitectónicos, que mantienen una estrecha relación con los referentes antimaláricos, que sirven de modelos para profundizar en la búsqueda de nuevas sustancias químicas naturales que podrían contribuir al control de una devastadora enfermedad como la malaria, donde se están presentando cepas resistentes de *Plasmodium* a los principales

tratamientos, falla terapéutica, además de un escaso acceso a los medicamentos, entre otros factores, que complican su prevención y tratamiento.

2. QUININA Y DERIVADOS

Una de las alternativas para el control de la morbi-mortalidad por malaria es la quimioterapia, la cual ha sido posible gracias al descubrimiento de compuestos a partir de las plantas. Un alcaloide que ha jugado un papel importante y esencial en la medicina por cientos de años es la quinina. Su química ha fascinado a muchos investigadores y ha motivado cambios en la química orgánica, síntesis enantioselectiva y en la química industrial moderna (10). Es un compuesto natural obtenido de una planta nativa de la cordillera de Los Andes de género *Cinchona* (Rubiaceae). La planta fue empleada por los incas del Perú para tratar las fiebres, principalmente aquellas asociadas con la malaria. Una enfermedad devastadora y debilitante, que diezmó a los ejércitos y frenó el crecimiento de muchas civilizaciones (11). El milagro de la cura con la administración de un tónico antipirético del árbol de la quina-quina de la condesa de Chinchón, consorte de España virrey de Perú a principios del siglo XVI, trascendió a la gente local y fue llevada por los misioneros jesuitas a las cortes europeas. La corteza de la quina llegó a ser muy popular y fue exportada a través del océano Atlántico en grandes cantidades, salvando a millones de personas alrededor del mundo. El polvo de la quina motivó a muchos científicos al aislamiento del principio activo denominado quina-quina.

En 1746 el conde Claude Toussaint aisló un compuesto cristalino que se creía era el constituyente activo, pero mucho después se descubrió que era la sal del ácido quínico y no fue hasta 1820 que los químicos franceses Pierre Joseph Pelletier y Joseph Bienaimé Caventou aislaron un número importante de alcaloides, incluyendo la emetina aislada de la ipecacuana (*Carapichea ipecacuanha*), la estricnina y brucina de la nuez vómica (*Strychnos nux-vomica*), la quinina junto con varios alcaloides isoméricos de la corteza de *Chincona officinalis* (Figura 1) (12). El material procesado demostró ser efectivo para tratar la malaria lo que finalizó las décadas de investigación del componente activo de la quina-quina. Esta fue la primera sustancia química pura administrada a un ser humano y se convirtió en el único antimalárico utilizado durante varios siglos (13). Sin embargo, en el siglo XIX no se contaban con técnicas de elucidación estructural modernas tales como la espectrometría de masas, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear y la cristalografía de rayos X; la determinación estructural de la quinina requirió también un arduo trabajo químico. En 1908, el químico alemán Paul Rabe publicó la correcta conectividad de los átomos de la quinina y al cual se le atribuye la síntesis parcial de la quinina y derivados obteniendo una mezcla de esteroisómeros.

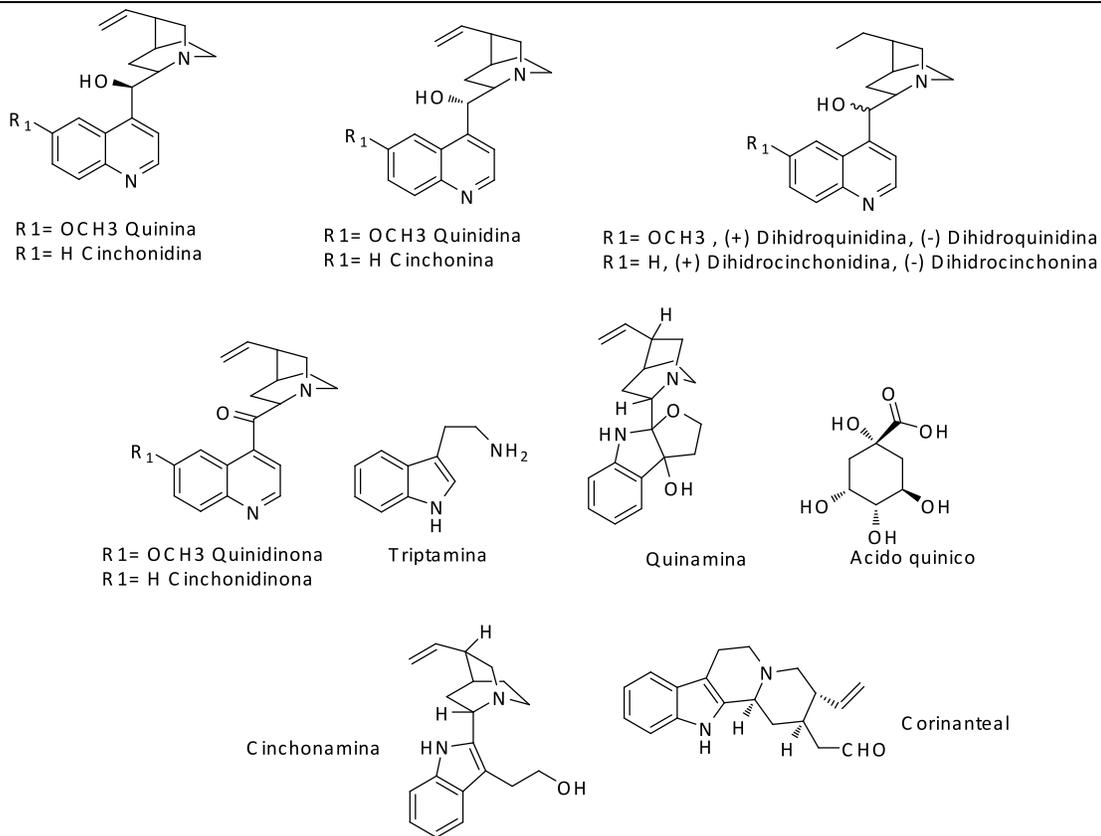


Figura 1. Compuestos aislados de género *Cinchona* (Rubiaceae).

En 1944, Robert Woodward, un revolucionario de la síntesis total, y su estudiante, William von Eggers Doering, publican la síntesis total de la quinina por síntesis de quinotoxina, pero sin un control de la estereoquímica

del anillo bicíclico y no fue hasta el año 2001 que Gilbert Stork publica la síntesis total estereoselectiva de la quinina (Figura 2) (14-16).

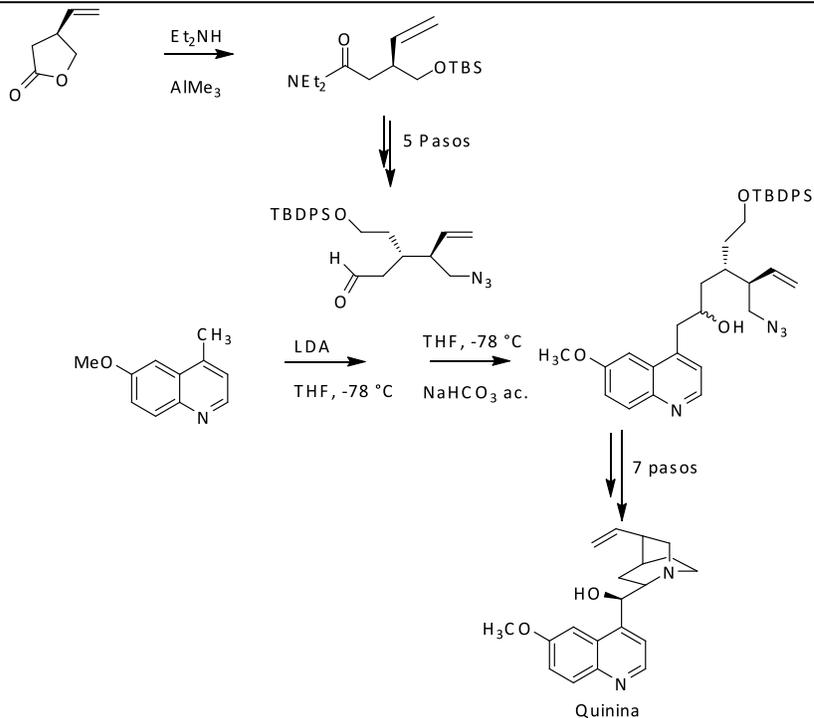


Figura 2. Síntesis estereoespecífica de la quinina por Stork.

La quinina se convirtió en un compuesto líder para el tratamiento de la malaria y ha sido empleado como modelo para realizar nuevos agentes antimaláricos por vía sintética, como lo son: la cloroquina, amodiaquina, mefloquina, primaquina, halofantrina y lumefantrina (Figura 3) (17). Todos estos son utilizados para el tratamiento de la malaria y actúan generalmente sobre el estado asexual intraeritrocítico del parásito y se han clasificado según su estructura química y su modo de

acción (1). La elección de uno o más antimaláricos para el tratamiento de la malaria, está determinado por factores, tales como la especie del parásito causante de la infección, el estado de inmunidad adquirida del paciente, la susceptibilidad-resistencia del parásito, el estado clínico del paciente y los recursos disponibles para los cuidados de la salud (4).

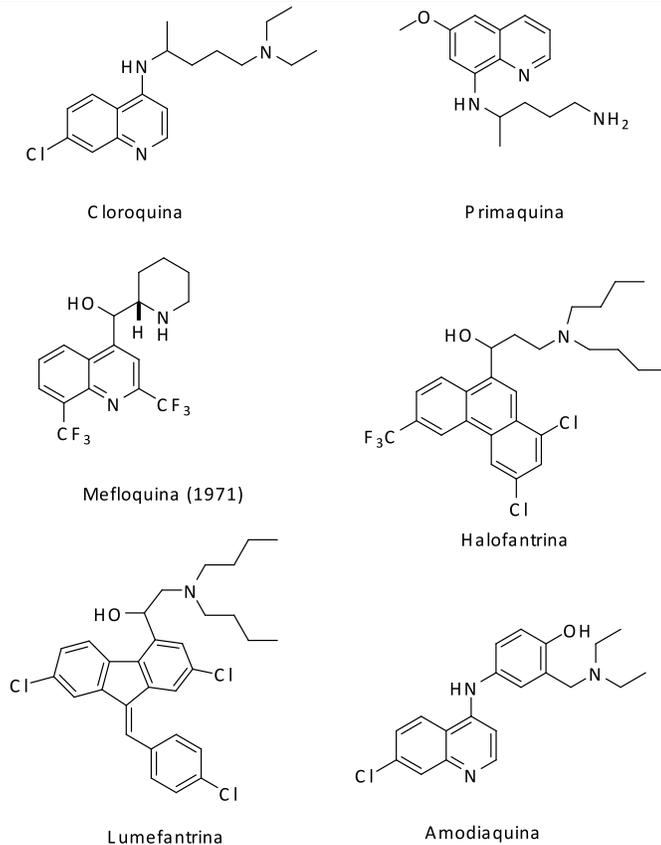


Figura 3. Antimaláricos análogos de la quinina.

Uno de los antimaláricos de mayor trascendencia en la terapia antimalárica es la cloroquina. Fue descubierto por el alemán Andersag en 1934 y se estableció como terapia de forma general tras la guerra en 1946. La síntesis propuesta por Surrey y Hammer 1946 generó otro impacto para la humanidad, ya que presentó una alta eficacia terapéutica, baja toxicidad y un bajo costo de manufactura (menos de US \$ 0,2 para tres días de tratamiento en un adulto). Desafortunadamente, el parásito *P. falciparum* presentó resistencia en 1959 en Colombia y poco tiempo después en el sureste de Asia (1); actualmente es inútil en áreas endémicas. Al igual que con otros medicamentos quinolónicos, el mecanismo de acción de la cloroquina y sus derivados no se ha resuelto por completo. La hipótesis más aceptada de la acción de la cloroquina es que interactúa con el hemo libre citotóxico que se acumula en los parásitos, lo que lleva a la muerte del parásito.

3. ANTIBIÓTICOS ANTIMALÁRICOS

Por otra parte, otro tipo de medicamentos con acción antimalárica son los antibióticos sulfadoxina (1932) (antibióticos de sulfonamida que inhiben la formación de ácido fólico bacteriano), tetraciclina, rifampicina, doxiciclina, proguanil, minociclina, clindamicina y la pirimetamina o Malarone (proguanil con atovaquona). Estos se utilizan en la terapia oral, tienen actividad antimalárica pero son de acción lenta, por lo que deben asociarse a otros antimaláricos de acción rápida como la pirimetamina, quinina, amodiaquina o cloroquina. Su modo de acción se basa en la inhibición de enzimas involucradas en la síntesis de ácido fólico, procesos claves para la supervivencia del parásito, que se llevan a cabo en el apicoplasto, una organela típica del orden apicomplexa, donde se sintetizan isoprenoides y el hemo (Figura 4) (18).

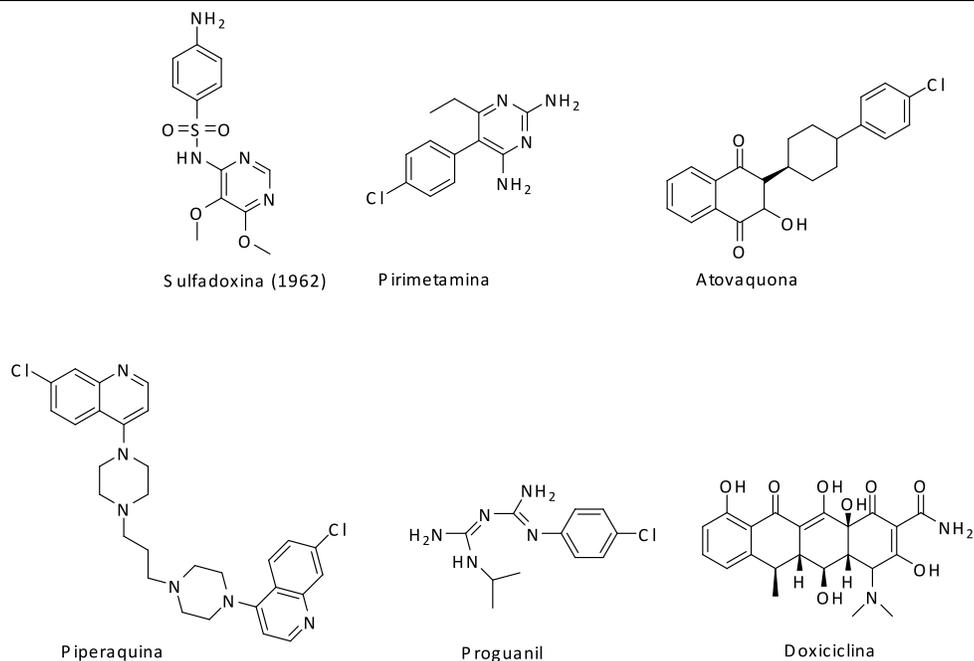


Figura 4. Medicamentos antibióticos que actúan como antimaláricos.

4. ARTEMISININAS Y DERIVADOS

En las últimas dos décadas, nuevos antimaláricos han sido desarrollados a partir de los productos vegetales, como lo prueba el descubrimiento y desarrollo de la artemisinina a partir de la planta *Artemisia annua* (Asteraceae), una hierba China conocida popularmente en este país como Qing hao y empleada por la medicina tradicional por más de 2000 años para el tratamiento de fiebres (20). La artemisinina fue aislada en 1971 por químicos chinos que trabajaron con el aislamiento del principio activo a partir de esta planta. Esta molécula representa una nueva clase de antimaláricos, tiene la estructura de una sesquiterpenolactona tipo trioxano con un puente endoperóxido, así se le confiere su actividad biológica, aunque es poco soluble en agua (7). Debido a la naturaleza altamente lipofílica y pobre solubilidad, la artemisinina presenta la desventaja de una pobre vida media en plasma, por lo que es muy probable que no se consiga eliminar el parásito de forma completa en el organismo, de ahí la necesidad de tratamiento prolongados con este fármaco. La artemisinina es un antimalárico muy efectivo, aunque tiene el inconveniente de su elevado precio y pobre biodisponibilidad. Este medicamento no puede ser vendido a un costo de menos de US. \$ 1-2 en

pautas curativas combinadas, un precio prohibitivo en la mayoría de las regiones endémicas de malaria. El desarrollo de las artemisininas para el tratamiento de la malaria grave comenzó en 1987, cuando agricultores de China, Vietnam y partes de África empezaron a cultivar *Artemisia annua*, materia prima para el aislamiento de la artemisinina. Sin embargo, la planta crece de forma relativamente lenta y el proceso de extracción de la artemisinina a partir de las hojas de *Artemisia annua* es complejo y requiere bastante tiempo (21). La artemisinina fue comercializada en 1992 y se han preparado derivados semisintéticos de artemisinina para mejorar principalmente su biodisponibilidad o actividad. Entre ellos se encuentran dihidroartemisinina (DHA), artesunato (AS), y arteméter (AM), todos los cuales actúan como profármacos y se metabolizan para dar dihidroartemisinina en el cuerpo (Figura 5). Este último es el metabolito con mayor actividad esquizontocida conocida. El artesunato es un derivado hemi-sintético de la artemisinina cuya solubilidad en agua facilita la absorción y resulta ventajoso frente a la artemisinina ya que, a diferencia de esta, se pueden formular fácilmente preparaciones orales, rectales, intramusculares e intravenosas (22).

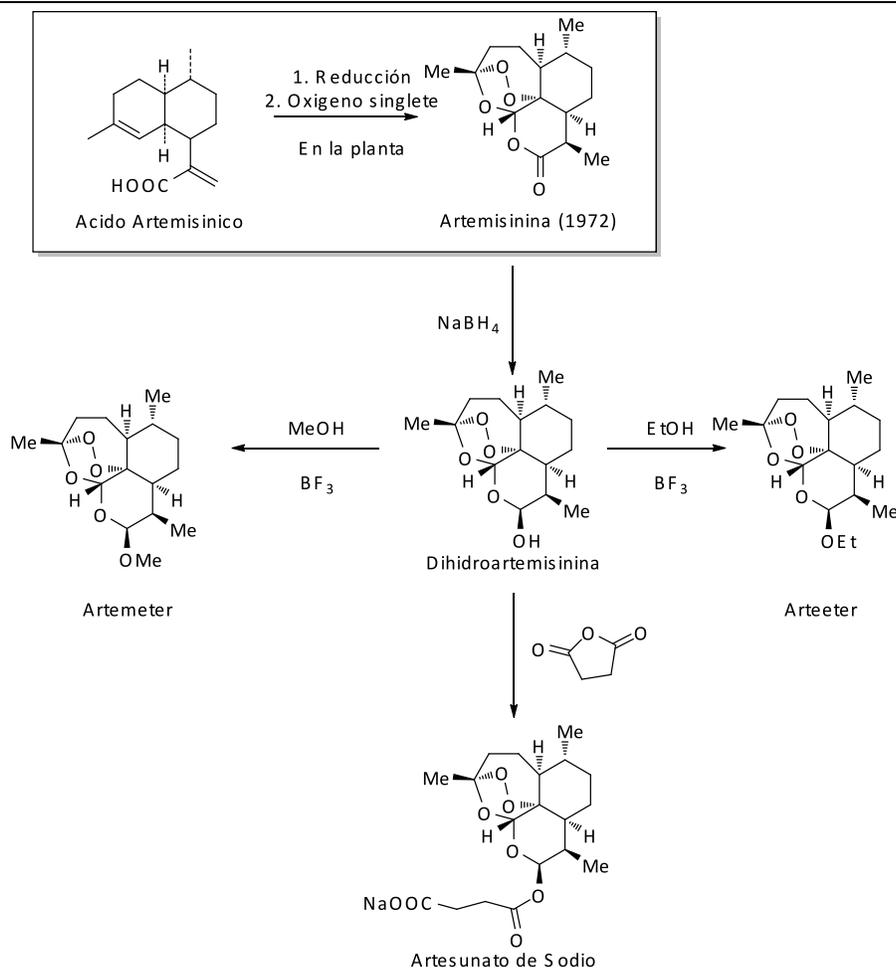


Figura 5. Artemisinina y sus derivados.

Estos compuestos presentaron una gran actividad como esquizotónicas sanguíneas y son de gran utilidad en el tratamiento de la malaria complicada causada por *P. falciparum*, especialmente para las cepas resistentes a la cloroquina (23). En cuanto al mecanismo de acción, su actividad biológica es dependiente de la ruptura del puente endoperoxídico, tras la interacción del Fe²⁺ del grupo hemo en el interior de la vacuola digestiva, generándose radicales libres que alquilan el grupo hemo. Aunque también el puente endoperoxídico puede actuar a nivel de la formación de la hemozoina o como fuente de radicales hidroxilo y posiblemente sobre otras proteínas del parásito. Estudios recientes apuntan a que la Artemisinina es un inhibidor de SERCA (Ca²⁺ ATPasa del retículo sarcoplásmico, PfATP6) de *Plasmodium* (24).

En el año 2001, la OMS lanzó su campaña Roll Back Malaria Partnership, haciendo hincapié en el uso de artemesininas en terapias combinadas junto con otros antimaláricos como lumefantrina, amodiaquina, mefloquina, sulfadoxina o pirimetamina. De hecho, las terapias combinadas con artemisinina (TCA) constituyen el tratamiento sugerido para la malaria en todas las zonas endémicas (25). La TCA suele consistir en un tratamiento combinado de un derivado de artemisinina con otro

antimalárico, como la piperquina o la amodiaquina.

Las TCAs actualmente siguen siendo el tratamiento más efectivo para la malaria sin complicaciones causada por *P. falciparum*. Los derivados de artemisinina son muy eficientes en la disminución de biomasa de parásitos y en la terapia combinada con otro antimalárico (26). Sobre la base de los conocimientos actuales acerca de la resistencia a artemisinina y sus derivados, el retraso en la eliminación de parásitos, que se observa en la actualidad en áreas de resistencia a artemisinina y sus derivados, no parece afectar la eficacia global de las TCAs, siempre y cuando el fármaco acompañante a la artemisinina sea eficaz (27). Sin embargo, hay algunos puntos oscuros en lo que se refiere al futuro de las TCAs: en concreto, no está claro si el tiempo en que se tarda en eliminar los parásitos se seguirá incrementando como se ha venido observando hasta ahora, ni cómo evolucionará la resistencia a la artemisinina y sus derivados (28).

En la actualidad, la mayoría de los fármacos originados a partir de las plantas siguen teniendo una posición destacada pese al increíble desarrollo de la síntesis, la química combinatoria y los procesos biotecnológicos de fermentación microbiana. Gran parte de estos procesos son inspirados gracias al estudio y descubrimiento de

moléculas de interés en las plantas, lo que se ha convertido en una verdadera intervención para cambiar el curso de la enfermedad o para prevenir la aparición de esta (29-33). Hoy, muchas enfermedades son tratadas gracias al descubrimiento de compuestos a partir de las plantas y la malaria no es la excepción, lo que evidencia que estas juegan un papel significativo en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos (34). Dentro del diseño de un nuevo fármaco, inicialmente se parte del hallazgo de un compuesto de origen natural o de síntesis orgánica con determinada actividad biológica. Esto no presupone que reúna las mejores condiciones de uso terapéutico, por lo que se utiliza como cabeza de serie o prototipo y se somete a modificaciones estructurales donde se busca optimizar la actividad terapéutica a través de avanzados conocimientos biológicos para llegar a seleccionar la nueva molécula con acción óptima (35). Estas moléculas pueden, incluso, ser visualizadas y modificadas tridimensionalmente con el fin de mejorar sus propiedades frente a la interacción con algún receptor, con la única finalidad de mejorar su potencial biológico e incluso en otros casos mejorar las propiedades de solubilidad o de formulación. Estos procesos son conocidos como farmacomodulación, que junto con las propiedades físicas, químicas y biológicas de las moléculas, permitirán predecir mediante el diseño molecular de forma cualitativa y cuantitativa (relaciones estructura-actividad, SAR y QSAR) las propiedades farmacológicas de una sustancia (36). Las plantas superiores son una fuente de millones de moléculas, con una gran variedad de estructuras diferentes que pueden presentar funciones específicas para las plantas, pero que también pueden tener actividades farmacológicas útiles para la sociedad (37). Actualmente, las nuevas tendencias en la investigación de plantas medicinales no se centran únicamente en la exploración de nuevas moléculas, sino también, en el diseño y desarrollo de fitoterapéuticos a partir de la estandarización de extractos, la cual se refiere normalmente al proceso de obtener extractos grado farmacéutico con potencial terapéutico para el desarrollo y solución de nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades como la malaria, considerada un problema de salud pública en la población (38).

5. CONCLUSIONES

A pesar de los grandes esfuerzos por controlar la enfermedad de la malaria, aún no existen vacunas o medicamentos capaces de prevenirla, sólo existen tratamientos curativos que presentan inconvenientes como: la eficacia, la toxicidad variable y la resistencia del parásito a ellos, lo que hace que el control de la enfermedad se convierta en uno de los principales desafíos de salud pública a nivel mundial. Actualmente, el descubrimiento de nuevos blancos moleculares para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades como la malaria, también se ha determinado mediante el secuenciamiento del genoma y el proteoma de los parásitos que permiten postular nuevos modelos para el diseño de fármacos, además del desarrollo de la química combinatoria y el uso de la síntesis total de pequeñas

moléculas. Una generación de moléculas activas contra *P. falciparum*, basadas en los mecanismos de acción de los medicamentos de uso actual como la cloroquina y/o en procesos metabólicos que ocurren en el parásito están siendo sintetizadas y actualmente se encuentran en procesos de estudios clínicos fase I y II. Sin embargo, todas estas nuevas moléculas han presentado una potencial capacidad de inhibir el crecimiento del parásito en cultivo, pero varias de ellas son descartadas por sus efectos tóxicos, resistencia del parásito, pobre solubilidad y biodisponibilidad, por lo que aún se deben continuar la búsqueda de nuevos antimaláricos que permitan su uso combinado con otros medicamentos.

6. REFERENCIAS

1. Robert A, Dechy-Cabaret O, Cazelles J, Benoit-Vical F, Meunier B. Recent Advances in Malaria Chemotherapy. *Journal of the Chinese Chemical Society* 2002;49: 301-310.
2. Botero D, Restrepo M, 1998. *Parásitosis humanas*. 3ª edición. Medellín: CIB.
3. López, F. *Diagnóstico de Malaria*. OPS, 1988.
4. Olumese P. *Guidelines for the treatment of malaria*. World Health Organization, 2006.
5. WHO, World Health Organization. *Division of Control of Tropical Diseases* 1996.
6. *Drug resistance in malaria*, WHO 2001.
7. Gelb M. Drug discovery for malaria: a very challenging and timely endeavor. *Current Opinion in Chemical Biology* 2007, 11:440-445.
8. "IPCC Fourth Assessment Report: Climate Change 2007". Disponible en: <http://www.ipcc.ch/>
9. OMS, 2016. *Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030*. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/es/> (16 de Junio de 2016).
10. Raheem I.T.; Goodman S.N.; Jacobsen E.N. Catalytic asymmetric total syntheses of quinine and quinidine. *Journal of the American Chemical Society*. 2004, 126: 706-707.
11. Disponible en: <http://www.pharmacy.wsu.edu/History/history24.html> (25 de abril 2012)
12. Leete E. Biosynthesis of quinine and related alkaloids. *American Chemical Society. Accounts of chemical research*. 1969, 2: 59-64.
13. Brown S.T, King T.J, Hasenkamp R, and Thompson R.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans*. 1976, 1: 1165-1170.
14. Stock G, Niu D, Fujimoto RA, Koft ER, Balkovec, Tata JR, *et al.*, The first stereoselective total synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123: 3239-3242.
15. Seeman J.I.. *The Woodward-Doering/Rabe-Kindler Total Synthesis of Quinine: Setting the Record Straight History of Chemistry*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 1378 – 1413.
16. Woodward R. B., and W. E. Doering. The total synthesis of quinine. *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66 (5): 849-849.

17. Vipan K, Aman M, Kelly C. Synthetic medicinal chemistry of selected antimalarials natural products. *Bioorganic and medicinal chemistry*. 2009, 17: (6): 2236-2275.
18. Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edn. 1996.
19. WHO, World Health Organization . Division of Control of Tropical Diseases 1996.
20. Tang and Eisenbrand. *Chinese Drugs of Plant Origin*. Eds., Springer-Verlag, Berlin. 1992, pp. 161-175.
21. Carbonara T; Pascale R; Argentieri M; *et al.*, Phytochemical analysis of a herbal tea from *Artemisia annua* L. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2012, 62: 79-86.
22. Richard K. H., Sanjeev K. Artemisinin: activities and actions. *Microbes and infection*. 2007, (6): 1339-1346.
23. Tang, W. and Eisenbrand G. *Chinese Drugs of Plant Origin: Chemistry, Pharmacology, and Use in Traditional & Modern Medicine*. NY: Springer Verlag. Berlin. 1992, 161-175.
24. Vangapandu S, Jain M, Kaur K, Patil P, Patel S, Jain R. Recent Advances in Antimalarials Drug Development, *Medicinal Research Reviews*. 2007, 27(1): 65-107.
25. Guía WHO 2010, 2ª Edición.
26. International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *The Lancet*. 2004, January 3; 363: 9-17.
27. Noedl H, Se Y, Schaecher K, *et al.*, Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med* 2008, 359: 2619–20.
28. Herwig Frans. The pharmaceutical death-ride of Dihydroartemisinin. *Malaria Journal*. 2010, 9:212.
29. Newman DJ and Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod*. 2012; 75(3):311-35.
30. Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. The influence of natural products upon drug discovery. *Nat Prod Rep*. 2000; 17:215-234.
31. Newman DJ, Cragg GM, and Snade KM J. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *J. Nat. Prod*. 2003; 66: 1022-1037.
32. Newman DJ. and Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *J. Natural Products*. 2007; 70: 461-477.
33. Newman DJ. and Cragg GM. Natural Products of Therapeutic Importance. *Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology*. 2010 ; 3: 135–175.
34. Yang Y, Xi-Qiang L, Chun-Ping T, Sheng Y. Natural products chemistry research 2010's progress in China. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2012; 10(1): 1-12.
35. Paterson I and Anderson EA. The renaissance of natural products as drug candidates. *Science*. 2005; 310:451-453.
36. Dewick P. *Medicinal Natural products: A biosynthetic Approach*. Suxxes, United Kingdom: John Wiley & Sons, 2009.
37. Nicolaou K and Montagnon T. *Molecules that changed the world*. Weinheim, Germany: WILEY-VCH, 2008.
38. Hostettmann K, Mahabir G, Marston A, Ferreira E. *Manual de estrategias para el aislamiento de productos naturales bioactivos*. Bogotá, Colombia: Programa iberoamericano de Ciencia y Tecnología. Cytel; Convenio Andrés Bello, 2008.