

# Löslichkeitsverbesserung von Silibinin durch Bildung eines 1:1-Einschlußkomplexes mit $\beta$ -Cyclodextrin

## Improvement of Solubility of Silibinin by Formation of an 1:1-Inclusion Complex with $\beta$ -Cyclodextrin

Heinrich P. Koch\* und Nikolai Wenkoff<sup>1)</sup>

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Str. 10, A-1090 Wien, Österreich

Eingegangen am 25. November 1991

Eine Patentanmeldung<sup>2)</sup> zum gleichen Gegenstand zwingt uns, die Ergebnisse unserer Untersuchung vorzeitig zu veröffentlichen.

Silibinin (**1**), INN, früher: Silybin, CAS [22888-70-6] ist der Hauptbestandteil von Silymarin, dem natürlichen Wirkstoffkomplex der Mariendistelfrüchte (*Silybum marianum* Gaertner, DAB 9), der als Hepatoprotektivum therapeutisch verwendet wird. Da **1** in wässrigen Medien praktisch unlöslich und dementsprechend seine orale Bioverfügbarkeit mangelhaft ist, sind Verfahren zu seiner Löslichkeitsverbesserung sehr begehrt. Wir haben aus diesem Grunde schon vor einiger Zeit nach Möglichkeiten gesucht, **1** durch Verarbeitung mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen besser wasserlöslich zu machen. Zu diesem Zweck bot sich die Herstellung von Einschlußverbindungen mit Cyclodextrinen (CD) an, weil die entstehenden Komplexe in jeder Hinsicht optimale Eigenschaften erwarten ließen und das Cyclodextrin selbst untoxisch ist<sup>3,4)</sup>.

**1** bildet mit  $\beta$ -CD Einschlußkomplexe in variablem Verhältnis der Komponenten. Dies äußert sich in einer stetigen Zunahme der Löslichkeit von **1** in Gegenwart steigender Mengen von  $\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD), was man experimentell gut verfolgen kann<sup>1)</sup> (Abb. 1). In Wasser läßt sich auf diese Weise die Löslichkeit von **1** bis zum 32fachen, in Methanol sogar bis zum 54fachen erhöhen. Andere Lösungsmittel erhöhten die Löslichkeit nicht. Versuche mit  $\alpha$ -Cyclodextrin und mit  $\gamma$ -Cyclodextrin waren erfolglos. Zusatz von Säuren

oder Basen zum Dissolutionsmedium<sup>2)</sup> ist nach unserer Erfahrung nicht ratsam, weil dadurch **1** verändert werden kann.

Die Umsetzung von **1** mit  $\beta$ -CD in wässriger oder alkoholischer Lösung verläuft spontan und ohne Probleme. Das Produkt ist eine hellgelbe, mäßig gut lösliche, stabile Substanz, die sich auch gut zu festen Arzneiformen verarbeiten läßt. Die Bioverfügbarkeit ist gegenüber **1** deutlich verbessert<sup>2)</sup>.

Silybin und Versuchsmengen der Cyclodextrine waren von Dr. Klaus Görlner, Köln, zur Verfügung gestellt worden, wofür ihm herzlich gedankt sei.

### Experimenteller Teil

#### Auflösungsexperimente

In Reagenzgläsern werden je 10 mg **1** in 10 ml dest. Wasser unter Ultraschallbehandlung feinst verteilt. Dann werden steigende Mengen  $\beta$ -CD zugesetzt, die Epprouvetten mit Parafilm verschlossen und mit einem Schüttler bis zur Gleichgewichtseinstellung bewegt. Hierauf wird filtriert, die klaren Lösungen werden UV-spektrophotometrisch ( $\lambda = 288$  nm) auf ihren Gehalt an **1** untersucht. Die Werte aus drei Versuchen werden gemittelt (Abb. 1). Analog wird mit Methanol und anderen Lösungsmitteln verfahren.

#### Quantitative Bestimmung von **1**

Es wird eine Verdünnungsreihe von **1** im betr. Lösungsmittel hergestellt und die UV-Absorption bei  $\lambda_{\max} = 288$  nm vermessen. Die Eichgerade verläuft linear bis zur Löslichkeitsgrenze von **1**.  $\beta$ -CD absorbiert bei 288 nm nicht.

#### Herstellung des 1:1-Komplexes

30 mg **1** (0.0625 Mol) werden unter Ultraschallbehandlung in 30 ml Methanol p.a. gelöst, mit 70 mg  $\beta$ -CD (0.0625 Mol) versetzt und nach weiteren 15 min unter Beschallung anschließend 24 h mit dem Magnetrührer gerührt. Danach wird filtriert und am Rotationsverdampfer i.vac. zur Trockene gebracht. Das Produkt wird mehrmals mit Methanol umgelöst und dann im Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausb. ca. 80 mg. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 245-248°C (Zers.). Der Gehalt an **1** wird UV-spektrophotometrisch bestimmt ( $\lambda = 288$  nm); er entspricht dem 1:1-Komplex.

### Literatur

- 1 Diplomarbeit, Univ. Wien 1985.
- 2 Eur. Pat. Appl. EP 422.497 (1989/1991); C.A. 115, 120.028 (1991).
- 3 M.L. Bender und M. Komiyama: Cyclodextrin Chemistry, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1978.
- 4 J. Szejtli: Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, Akademiai Kiado, Budapest 1982. [KPh575]

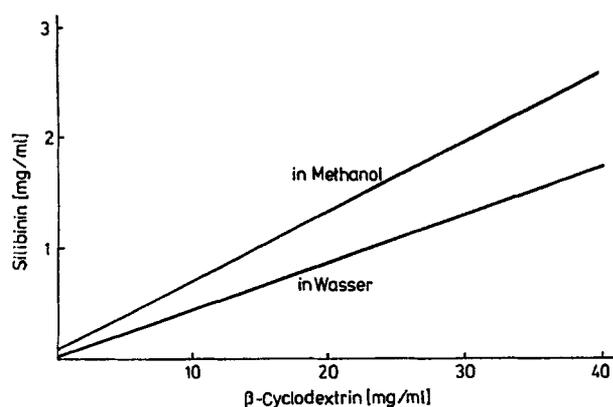


Abb.: Zunahme der Löslichkeit von Silibinin in Gegenwart steigender Mengen von  $\beta$ -Cyclodextrin.