



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 62536
C Patentti myönnetty 10.01.1983
(45) Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 407/14

SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus — Patentansöknings	750735
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	14.03.75
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	14.03.75
(41) Tullut julkisaksi — Blivit offentlig	05.10.75
(44) Nähtävölkäpanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	04.04.74

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2416302.8 Toteennäytetty-
Styrkt

- (71) Dr. Madaus & Co., Ostmerheimer Str. 198, 5 Köln 91, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken(DE)
- (72) Rolf Madaus, Köln-Brück, Günter Halbach, Köln, Wilfried Trost, Bensberg-Frankenforst, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa maksan hoitoon soveltuvaa silybiinin polymeeria -
Förfarande för framställning av för leverns skötsel lämplig silybin-
polymer

Menetelmä valmistaa maksan hoitoon soveltuvaa silybiinin polymeeria, jonka polymeroitusaste on 2-3 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Silybiinillä tarkoitetaan 3,5,7-trihydroksi-2-[2-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-3-(hydroksimetyyli)-1,4-bentsodioksan-6-yyli]-4-kromanonia tai 3,5,7-trihydroksi-2-[3-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(hydroksimetyyli)-1,4-bentsodioksan-6-yyli]-4-kromanonia.

Silybiinillä (Silymarin I) tiedetään olevan maksasairauksissa parantava sekä maksaa suojaava vaikutus,

(MUNSTER, R., Dissertation München 1966)

PELTER A. ja Hänsel, Tetrahedron Letter, 25, 2911 (1968))

(WAGNER H., HÖRHAMMER L., MUNSTER R., Arzneimittel-Forschung 18 688 (1968))

(DOS 1 923 082 Dr. Madaus & Co.),

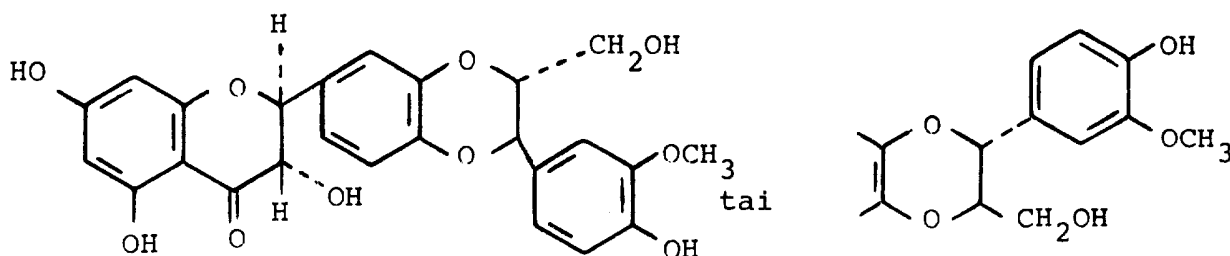
(DOS 1 767 666 Dr. Madaus & Co.),

(HHN G. ja et al (Madaus) Arzneimittel-Forschung 18, 698 (1968)).

Toisaalta on tunnettua, että esim. katekiini (polyhydroksiflavan-3-oli) (FREUDENBERG K. ja ALONSO J.M., Liebig's Ann. Chem. 612, 78 (1958), HATHWAY D.R. ja SEAKING J.W.T., Biochemic. j. 67, 239 (1957), FREUDENBERG K. et al. Che Ber. 90 957 (1957)), tai leukoantosyaniidiini (polyhydroksiflavan-3,4-dioni) (FREUDENBERG K., Experientia 16 101 (1960), FREUDENBERG K. ja WEIGNES K., Liebig's Ann. Chem. 590, 140 (1954)) voidaan polymeroida parkkiaineiksi.

Yllättäen on keksitty menetelmä valmistaa silybiinipolymeereja, joilla on monta kertaa voimakkaampi farmakologinen maksaa suojaava vaikutus kuin tunnetuilla yhdisteillä (esim. silybiinillä).

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että silybiini, eli 3,5,7-trihydroksi-2- $\{2-(4\text{-hydroksi-3-metoksifenyyli})-3-(\text{hydroksimetyyli})-1,4\text{-bentsodioksan-6-yyli}\}$ -4-kromanoni tai 3,5,7-trihydroksi-2- $\{3-(4\text{-hydroksi-3-metoksifenyyli})-2-(\text{hydroksimetyyli})-1,4\text{-bentsodioksan-6-yyli}\}$ -4-kromanoni, jonka rakennekaava on:



käsitellään mineraalilihapolla orgaanisessa liuottimessa, edullisesti syklisessä eetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, johon silybiini on myös mineraalihapon läsnäollessa niin hyvin liukeneva, että reaktioajan kuluessa ei tapahdu mitään monomeerisen lähtötuotteen saostumista, ja haluttaessa saatu polymeeri muunnetaan N-metyyli-glukamiinisulaksi

Mineraalihappoina tulevat ensisijassa kysymykseen suolahappo tai rikkihappo. Voidaan käyttää myös muita mineraalihappoja, esimerkiksi fosforihappoa.

Parhaiten käytetään suolahappoa, koska haihtuvana happona tämä on helpoimmin uudelleen poistettavissa intermolekulaarisen kondensaatiotuotteen jatkokäsittelyn yhteydessä. Itsekondensaatio tapahtuu tällöin keksinnön mukaisesti sitä nopeammin mitä suurempi on hapon konsentraatio reaktiomediumissa.

Erityisen hyväksi osoittautui liuotinjärjestelmä dioksaani/väkevä suolahappo. Osoittautui, että jo 24 - 48 tunnin pituisen reaktioajan jälkeen huoneen lämpötilassa silybiini oli polymeroitunut.

Mitä kauemmin reaktioseos on huoneen lämpötilassa, sitä korkeampi on polymeroitumisaste. Ensimmäisissä tätä koskevissa kokeissa saatiin seuraavat arvot:

1) Silybiini, liuotettu dioksaani/väkevään suolahappoon; reaktioaika huoneen lämpötilassa 2 viikkoa: keskimääräinen molekyylipaino 820.

2. Kuten 1), mutta 4 viikon reaktioaika: keskimääräinen molekyylipaino 1608. (Molekyylipainon määrittäminen tapahtui osmometrisesti asetonissa).

Tästä käy ilmi, että silybiini voi polymeroitua tai kondensoitua happamassa liuoksessa, jolloin polymeroitumisaste riippuu reaktioajasta.

Kuten edellä on kuvattu, yhdiste voidaan polymeroida, jolloin on erittäin vaikea suorittaa reaktio siten, että saadaan määrätty polymeroitumisaste ja että reaktiotuote saadaan puhtaana ja ilman lähtöaineita, muita polymeerejä tai hajoamistuotteita tai heterogeenisiä polymeerejä. Saatavien ominaisuuksien kannalta on tärkeää saada saatu polymeeri stabiiliksi tietyllä polymeroitumisasteella. Valmistusmenetelmän toteuttamiseksi liuotetaan tietty määrä yhdistettä orgaaniseen liuottimeen, esimerkiksi dioksaaniin tai tetrahydrofuraaniin, noin 0,5 - 2 %. Tähän liuokseen lisätään väkevää - savuavaa suolahappoa tai 12 n rikkihappoa. Reaktiotuotteen annetaan seistä 4 - 24 päivää huoneen lämpötilassa ja lisätään sen jälkeen vettä. Veden lisäyksen jälkeen saostunut sakka erotetaan suodattamalla ja pestään hapottomaksi vedellä ja kuivataan alipaineessa lämpötilassa välillä 40 - 50°C.

Keksinnön avulla voidaan saada polymeerejä, joiden polymeroitumisaste on $n = 2-3$. Polymeroitumisaste nousee reaktioajasta ja hapon konsentraatiosta riippuen.

Polymeroitumisaste saadaan määrittämällä molekyylipaino osmometrisesti asetonissa. Teoreettiset ja saadut arvot täsmäävät tavallisesti, kun molekyylipainon teoreettisen arvon pohjana on kaksi tai useampia kondensatio/oksidatiivisesti keskenään sitoutunutta yhdistemolekyyliä. Nämä polymeerit eivät yleensä ole kiteytyviä, mutta ne voidaan puhdistaa saostamalla uudelleen asetoni/vedestä (mahdollisesti käsittelemällä aktiivihiilellä) värittömäksi, amorfiseksi tuotteeksi. Puhdistaminen toi tapahtua myös piihappogeeli-G-kolonnissa käyttämällä eluointiainena n-propanoli/vettä (7/3) (v/v).

Keksinnön mukaan valmistettujen polymeerien vesiliukoisten suolojen muodostaminen voi tapahtua esimerkiksi N-metyylyglukamiini-suolana käyttämällä ylimäärää N-metyylyglukamiinia - mitä korkeampi on polymeroitumisaste, sitä suuremman on ylimäärän oltava - yhdisteen suhteen, joka on liuotettu lämmittämällä metanoliin. Sen jälkeen tislataan liuotin kokonaan pois alipaineessa ja jäännös kuivataan tyhjökuivauskaapissa korkeintaan 45°C lämpötilassa.

Keksinnön mukaisesti on mahdollista suhteellisen yksinkertaisin keinoin polymeroida tai kondensoida silybiini niin, että saadaan uusia polymeeriyhdisteitä. Tämä merkitsee huomattavaa edistystä. Polymeerillä yhdisteillä on nimittäin monomeeriin verrattuna huomattavasti suurempi antiheptatotoksinen vaikutus. Tulokset, jotka on saatu laskimonsisäisesti käytetyllä synteettisellä polymeeri-yhdisteellä, esimerkiksi N-metyylyglukamiini-suolana, on yllättäen, monomeeriseen muotoon verrattuna monta kertaa vahvempi farmakologinen vaikutus. Terapeuttinen päivittäinen annos ihmisille on 50 - 150 mg/päivä riippuen sairauden vaikeusasteesta ja henkilökohtaisesta rakenteesta.

Seuraavassa on ilmoitettu toksisuus ja farmakologinen tehokkuus, jotka ovat tärkeitä uusien reaktiotuotteiden lääkeainekäytön kannalta.

Silybiinin (Silymarin I) (lyhennys SIP) silybinomeerin, dimeerin ja

trimeerin akuutit toksisuudet määritettiin hiirillä sen jälkeen, kun yhdisteet injektoidiin i.v. N-metyylyglukamiinisuloloina.

Akuutin toksisuuden määrittäminen käytetyt aineet ja liuokset:

1. - Silybiinidimeeri N-metyylyglukamiinisulolana SIP (mp 16 -
(Silybiinidimeeri/N-metyylyglukamiini, moolisuhde 1:6)
220 mg SIP mp 16 = 100 mg silybiinidimeeriä
Kantaliuos: 1,5 g SIP mp 16, 50 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP

Annostus:

0,60 g / 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg i.v.
0,50 g / 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg i.v.
0,42 g / 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg i.v.
0,36 g / 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg i.v.

2. Silybiinitrimeeri N-metyylyglukamiinisulolana SIP mg 118 -
(Silybiinitrimeeri N-metyylyglukamiinisulolana, molekyyli-suhde
1:18) 318 mg SIP mp 118 = 100 mg silybiinitrimeeriä
Kantaliuos: 1,8 g SIP mp 118, 60 ml, 0,9 % NaCl + 4 % PVP

Annostus:

0,60 g / 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg i.v.
0,50 g / 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg i.v.
0,42 g / 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg i.v.
0,36 g / 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg i.v.
0,30 g / 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg i.v.

3. - Polyvinyylipyrrolidoni (PVP) mp 10.000 -

Menetelmä:

Koe-eläimet olivat naaras- ja koirashiiriä, kanta NMRI, yhtiö Voss, Tuttlingen, paino noin 20 - 25 g. Samoissa tiloissa saivat kaikki eläimet "Ssniff"-standardirehua ja juomavettä ad libitum.

Tutkittavat aineet annettiin hiirille injektio-nopeudella noin 1 ml/1 min. i.v. tilavuuden ollessa 20 ml 0,9 % NaCl + 4 % PVP / kg.

Tarkkailuaika oli 14 päivää. Annosta kohti käytettiin 10 naaras- ja 10 koiraseläintä.

Tulokset ja arviointi:

Hiirillä oli dimeerisen silybiinin N-metyylyglukamiinisuo-
lan DL_{50} -arvo 450 ± 22 mg/kg SIP mp 16 i.v. = 204,5 mg/kg silybiinidimeeriä
naaraseläimille ja 520 ± 9 mg/kg SIP mp 16 i.v. = 263,3 mg/kg sily-
biinidimeeriä koiraseläimille.

Silybiinitrimeerin N-metyylyglukamiinisuo-
lan vastaavat arvot ovat:
 300 ± 10 mg/kg SIP mp 118 i.v. = 94,34 mg/kg silybiinitrimeeriä
naarashiirille ja 330 ± 10 mg SIP mp 118 i.v. = 103,77 mg/kg sily-
biinitrimeeriä koirashiirille.

Keksinnön mukaisten polymeerien farmakologisen tehokkuuden osoittami-
nen suoritettiin falloidiini-maksanvaurioitumismallin mukaisesti.
Farmakologisesti tehokkuuden osoittamiseksi määritetään näiden ainei-
den anti-falloidiini-vaikutus N-metyylyglukamiinisuo-
lana i.v.

Silybiinidimeeri- ja -trimeeri-vaikutus

Vertailuaineena oli: a) Silybiini N-metyylyglukamiinisuo-
lana
b) Metyylyglukamiini

Silybiinidimeeri ja -trimeeri annetaan kokeessa N-metyylyglukamiini-
suolana.

Aineet ja liuokset:

1. - Silybiinidimeeri -

11,0 mg/kg SIP mp 16 i.v. = 5 mg/kg silybiinidimeeriä
22,0 mg/kg SIP mp 16 i.v. = 10 mg/kg silybiinidimeeriä

2. - Silybiinitrimeeri -

15,9 mg/kg SIP mp 118 i.v. = 5 mg/kg silybiinitrimeeriä
31,8 mg/kg SIP mp 118 i.v. = 10 mg/kg silybiinitrimeeriä

3. - Silybiini -
140,5 mg/kg SIMG 11 i.v. = 100 mg/kg silybiinia
4. - N-metyylyglukamiini mp - 21,8 mg/kg i.v.
5. - Polyvinyylipyrrolidoni PVP - mp 10.000
6. - Falloidiini -
3 mg falloidiini, esiliuotettu 3 ml:aan metanolia ad 20 ml
0,9 % NaCl/kg i.p.

liuotettiin 20 ml:aan 0,9 % NaCl + 4 % PVP.

Menetelmä:

Koe-eläimet olivat SPF-naarashiiriä, kanta NMRI, Fa. Voss, Tuttlingen, paino noin 25 g. Kaikki eläimet saivat samoissa tiloissa "Ssniff" standardirehua ja juomavettä ad libitum. Koeaineet injektoitiin i.v. 1 tunti ennen falloidiini-myrkytystä (3 mg/kg i.p.). Vertailueläimet saivat vastaavan määrän N-metyylyglukamiinia i.v. Rekisteröitiin kuoleiden eläinten määrä ja eloonjääntiaika maksan falloidiinilla tapahtuneen vaurioittamisen jälkeen. Tarkkailuaika oli 7 päivää. Ryhmää kohti käytettiin 20 eläintä.

Tulokset ja arviointi:

Tulokset on annettu seuraavassa taulukossa.

Kuten tuloksista käy ilmi, kuoli niistä hiiristä 85 %, jotka oli käsitelty N-metyylyglukamiinilla (vertailu) ja jotka oli 1 tunti myöhemmin myrkytetty 3 mg/kg falloidiinilla i.p. Samanlaisessa ko-
keessa laski silybiini-käsittely annoksella 100 mg/kg i.v. (annettu N-metyylyglukamiinisulana) kuolemien määrää 30 %. Silybiinidimeeri ja -trimeeri estivät annoksella 10 mg/kg i.v. (injektoitu myös N-metyylyglukamiinisulana) eläinten kuoleamisen kokonaan. Annoksella 5 mg/kg i.v. kuoli vain 10 - 5 % eläimistä. Silybiini (Silymarin I) parantaa ratkaisevasti polymeerimuodossaan suojavaikutustaan, joka sillä on tappavaa hiirten falloidiini-myrkytystä vastaan.

Anti-falloidiini-vaikutuksen tutkiminen naarashiirillä

Käsittely: 1 x i.v.

Vahingoittuminen: 3 mg/kg falloidiini i.p. 1 h käsittelyn jälkeen

Aine	Annos mg/kg i.v.	Silybiinin-osa mg/kg	n*)	Kuolleiden määrä %	Eloonsa- määrä min.	∞
mp (kontrolli)	21,8	---	20	84	148,7±10,7	
SIMG 11 silybiini mp	140,5	100 silybiini	20	30	291,0	
SIP mp 16 silybiinidimeeri mp	22,0	10 silybiinidimeeri	20	0	---	
SIP mp 16 silybiinidimeeri mp	11,0	5 silybiinidimeeri	20	10	310	
SIP mp 118 silybiinitrimeeri mp	31,8	10 silybiinitrimeeri	20	0	---	
SIP mp 118 silybiinitrimeeri mp	15,9	5 silybiinitrimeeri	20	5	226	

*) n = eläinten määrä

62536

Esimerkki 1 (Silybiinidimeerin valmistaminen)

10 g silybiiniä (Silymarin I) (DOS 1 923 082) liuotetaan 2 litraan dioksaania ja liuokseen lisätään 1 l 37 %:sta (savuavaa) suolahappoa. Reaktioseoksen annetaan seistä 4 päivää huoneen lämpötilassa ja lisätään sen jälkeen 7 l vettä. Tällöin saostunut beigenvärinen sakka voidaan helposti suodattaa. Se pestään vedellä hapottomaksi ja kuivataan alipaineessa 40°C:ssa. Saanto on 8,2 g. Ruotteen molekyylipaino on 943 (saatu osmometrisesti asetonissa). Teoreettinen arvo, joka on saatu laskemalla kahden oksidatiivisesti keskenään sitoutuneen silybiinin-molekyylin molekyylipaino, on 963. Silybiinidimeeriä ei voida kiteyttää, mutta se voidaan puhdistaa saostamalla uudelleen asetoni/vedestä (mahdollisesti käsittelemällä aktiivihielellä) väritömäksi, amorfiseksi tuotteeksi. Puhdistaminen voi tapahtua myös piihappogeeli-kolonissa käyttämällä eluointiaineena n-propanoli/vettä (7/3) (v/v). Aineen kromatograafinen puhtaus tutkitaan samalla juoksumallalla piihappogeeli-G-levyillä (silybiinitrimeerin RF-arvo 0,89). Havaitseminen tapahtuu 2,4-dinitrofenyylihydratsiinilla. Yhdisteen sulamispistealue on 227-235°C.

Tämän dimeerisen yhdisteen UV- ja IR-spektrit on esitetty kuvissa 1 ja 2.

Esimerkki 2: (Silybiinidimeerin valmistaminen)

10 g silybiiniä liuotetaan 500 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään 900 ml 12 n rikkihappoa. Reaktioseoksen annetaan seistä 14 päivää huoneen lämpötilassa ja lisätään sen jälkeen 5 l vettä. Saostunut tuote voidaan helposti suodattaa. Se pestään vedellä hapottomaksi ja kuivataan alipaineessa 40°C:ssa. Puhdistamisen jälkeen (kuten esimerkiksi 1) molekyylipainoksi saadaan osmometrisesti asetonissa 986.

Esimerkki 3: (Silybiinitrimeerin valmistaminen)

10 g silybiiniä liuotetaan 500 ml:aan dioksaania, lisätään 700 ml 32 %:sta suolahappoa ja annetaan seistä 24 päivää huoneen lämpötilassa. Lisätään 3 l vettä, erotetaan saostunut sakka suodattamalla, pestään vedellä hapottomaksi ja kuivataan alipaineessa 40 - 50°C:ssa.

Puhdistaminen tapahtuu joko saostamalla uudelleen asetoni/vedestä tai pylväskromatograafisesti piihappogeeli-G-kolonnissa käyttämällä eluointiainena n-propanoni/vettä (7/3) (v/v). Asetonissa tapahtuneen osmometrisen mittauksen perusteella molekyylipaino on 1507 (silybiinitrimeerin teoreettinen arvo on 1443,5). Ohutlevykromatograafinen käsitteily tapahtuu samalla tavoin kuin esimerkissä 1 silybiinidimeerillä. Silybiinitrimeerin RF-arvo on 0,82. Sp.-alue on 247 - 235°C.

Tämän trimeerisen yhdisteen UV- ja IR-spektrit on esitetty kuviossa 3 ja 4.

Esimerkki 4: (Silybiinidimeerin N-metyylyglukamiinisuolan valmistaminen)

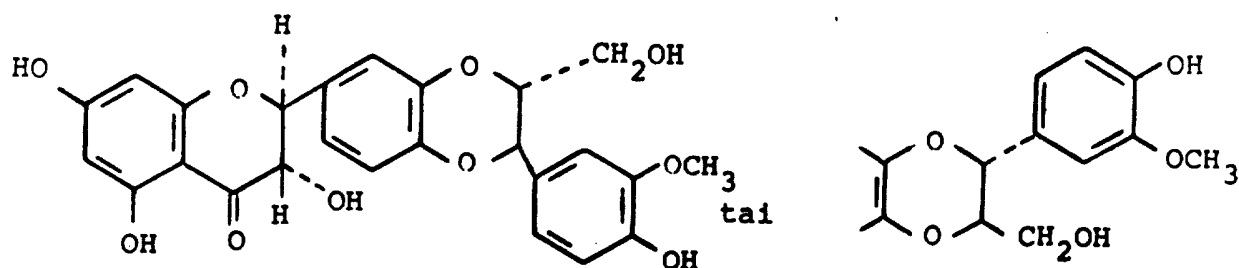
Silybiinidimeerin veteenliukeneva N-metyylyglukamiinisuola saadaan käyttämällä 6-kertainen moolimäärä N-metyylyglukamiinia 1 silybiinidimeerimoolia kohti. Tätä varten liuotetaan 1,5 litraan metanolia lämmittämällä 9,63 g silybiinidimeeriä ja 11,7 g N-metyylyglukamiinia. Sen jälkeen liuotin tislataan kokonaan pois alipaineessa ja jäännös kuivataan tyhjökuivauskaapissa korkeintaan 45°C:ssa. Tuote liukenee veteen, jonka pH-arvo on 10,0 - 11,0, fysiologiseen keittosuolaliuokseen kuitenkin vain kun mukana on 4 % polyvinyylipyrrolidonia (PVP) K 15 (laskettuna keittosuolaliuoksesta). Tällainen fysiologinen liuos on arvoon 7,5 - 8,0 säädettyssä pH-arvossa stabiili pitkän aikaa, kun mukana on 4 % polyvinyylipyrrolidonia.

Esimerkki 5: (Silybiinitrimeerin N-metyylyglukamiinisuolan valmistaminen)

Veteenliukenevan N-metyylyglukamiinisuolan valmistamiseksi käytetään yhtä silybiinitrimeerimoolia kohti 18 moolia N-metyylyglukamiinia. 1,5 litraan metanolia liuotetaan 14,43 g silybiinitrimeeriä ja 25,1 g N-metyylyglukamiinia. Jatkokäsittely tapahtuu samoin kuin edellä on kuvattu silybiinidimeerin N-metyylyglukamiinisuolan valmistuksen yhteydessä. Tuote liukenee veteen, jonka pH-arvo on 10,0 - 11,0, ja on pitkän aikaa stabiili fysiologisessa keittosuolaliuoksessa, kun mukana on 4 % polyvinyylipyrrolidonia ja pH on säädetty arvoon 7,5 - 8,0, ilman että tapahtuu samentumista.

Patenttivaatimus

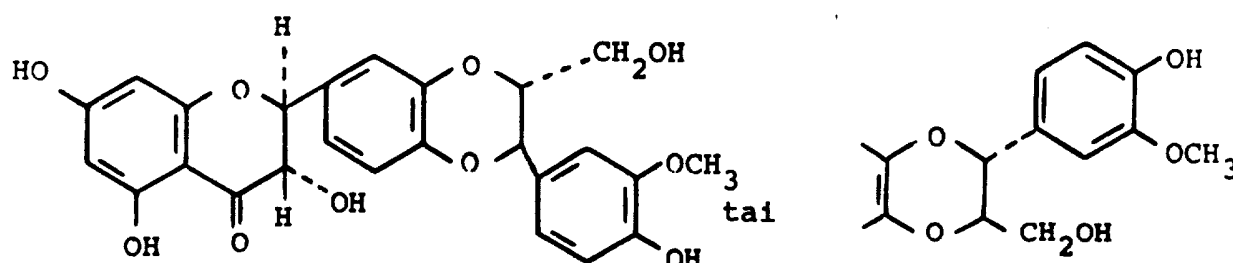
Menetelmä valmistaa maksan hoitoon soveltuvaa silybiinin polymeeria, jonka polymeroitumisaste on 2-3 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, t u n n e t t u siitä, että silybiini, eli 3,5,7-trihydroksi-2-**[**2-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-3-(hydroksimetyyli)-1,4-bentsodioksan-6-yyli**]**-4-kromanoni tai 3,5,7-trihydroksi-2-**[**3-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(hydroksimetyyli)-1,4-bentsodioksan-6-yyli**]**-4-kromanoni, jonka rakennekaava on:



käsitellään mineraalihapolla orgaanisessa liuottimessa, edullisesti syklisessä eetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, johon silybiini on myös mineraalihapon läsnäollessa niin hyvin liukeneva, että reaktioajan kuluessa ei tapahdu mitään monomeerisen lähtötuotteen saostumista, ja haluttaessa saatu polymeeri muunnetaan N-metyyli-glukamiinisulaksi

Patentkrav

Förfarande för framställning av för leverns skötsel lämplig silybin-polymer med en polymerisationsgrad av 2-3 eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att silybin, d.v.s. 3,5,7-trihydroxi-2-[[2-(4-hydroxi-3-metoxifenyl)-3-(hydroximetyl)-1,4-bensodioxan-6-yl]-4-kromanon eller 3,5,7-trihydroxi-2-[[3-(4-hydroxi-3-metoxifenyl)-2-(hydroximetyl-1,4-bensodioxan-6-yl]-4-kromanon, med formeln

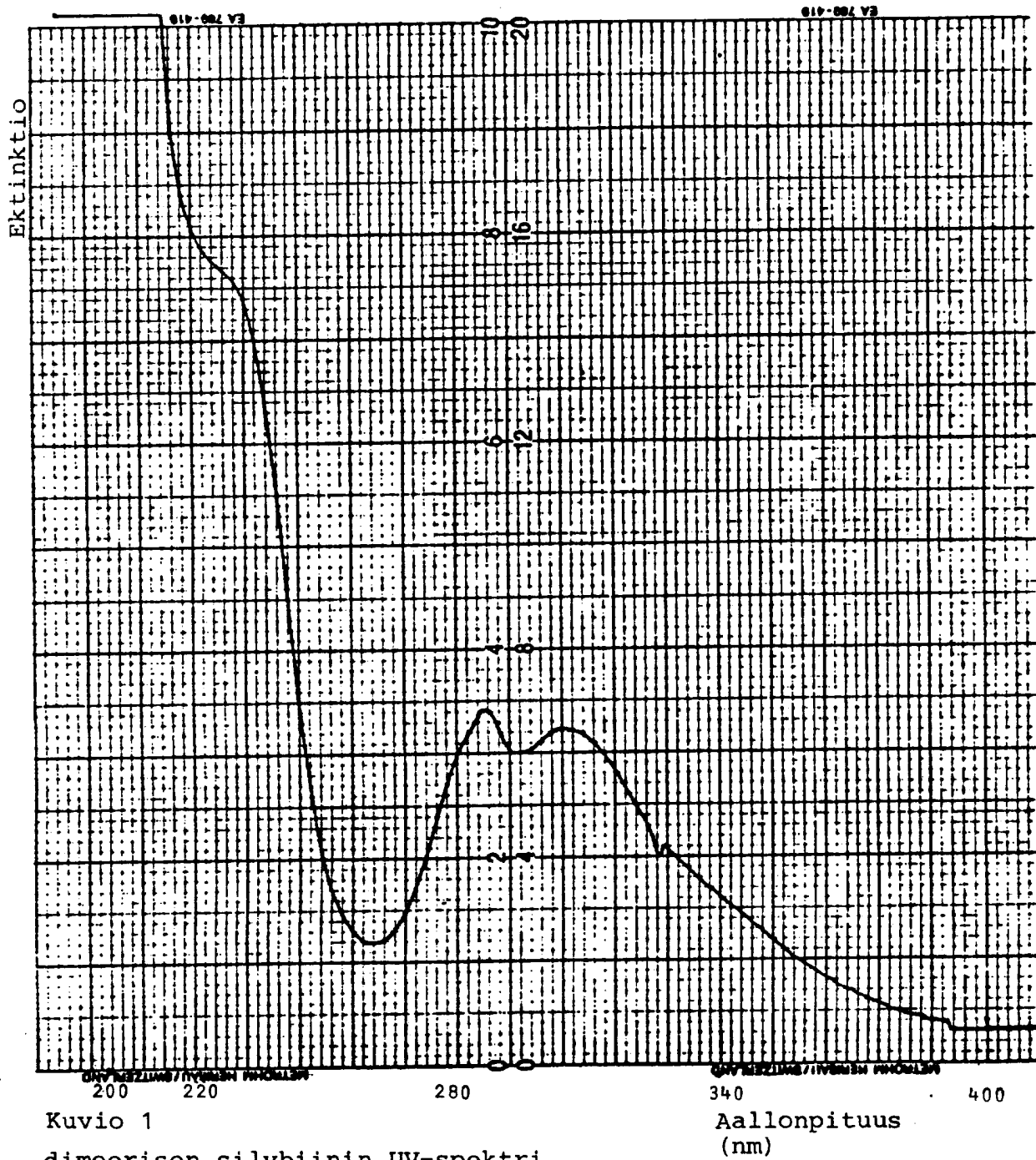


behandlas med mineralsyra i ett organiskt lösningsmedel, företrädesvis en cyklisk eter, dioxan eller tetrahydrofuran, i vilket silybin är så bra lösligt också i närvaro av mineralsyra, ett under reaktios-tiden någon utfällning av den monomera utgångsprodukten inte sker, och den erhållna polymeren eventuellt omvandlas till sitt N-metylglukaminsalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-

62536

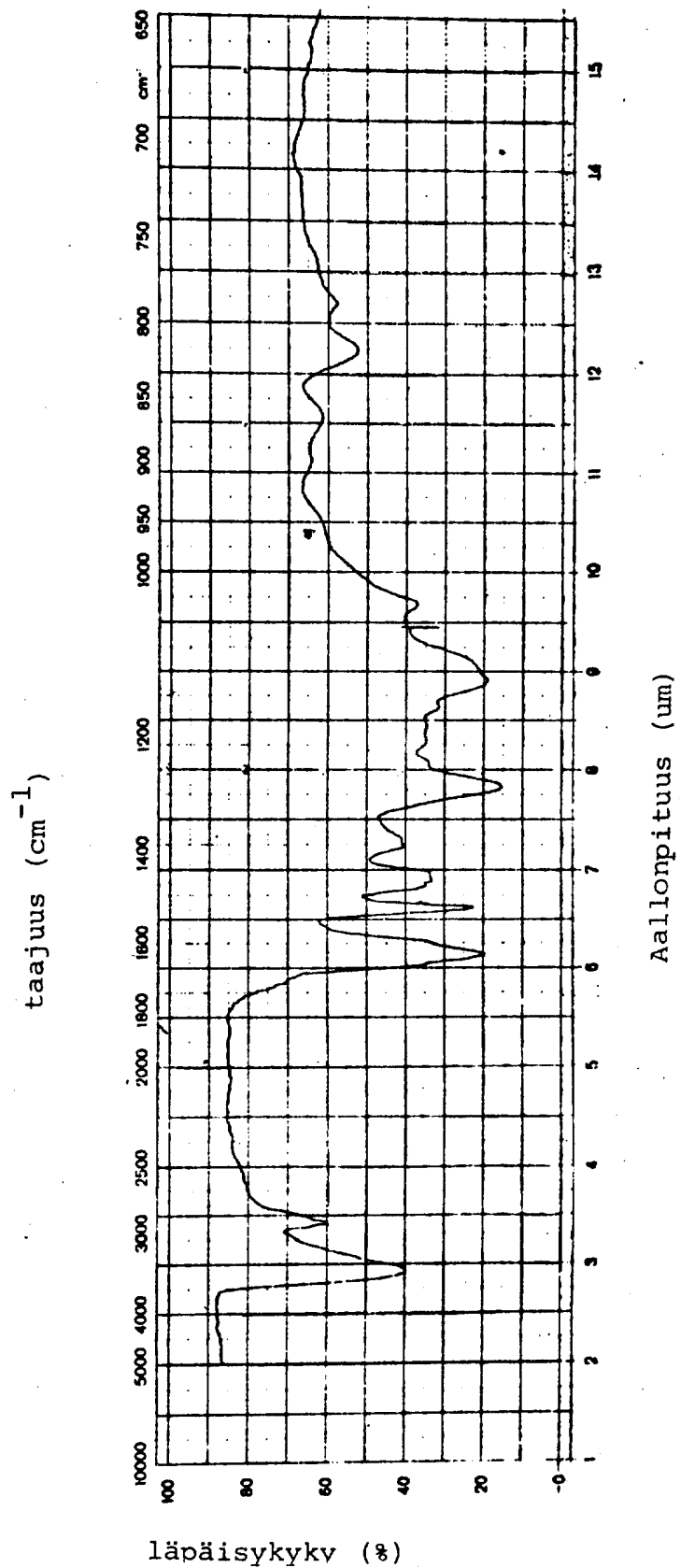


Kuvio 1
dimeerisen silybiinin UV-spektri

Aallonpituus
(nm)

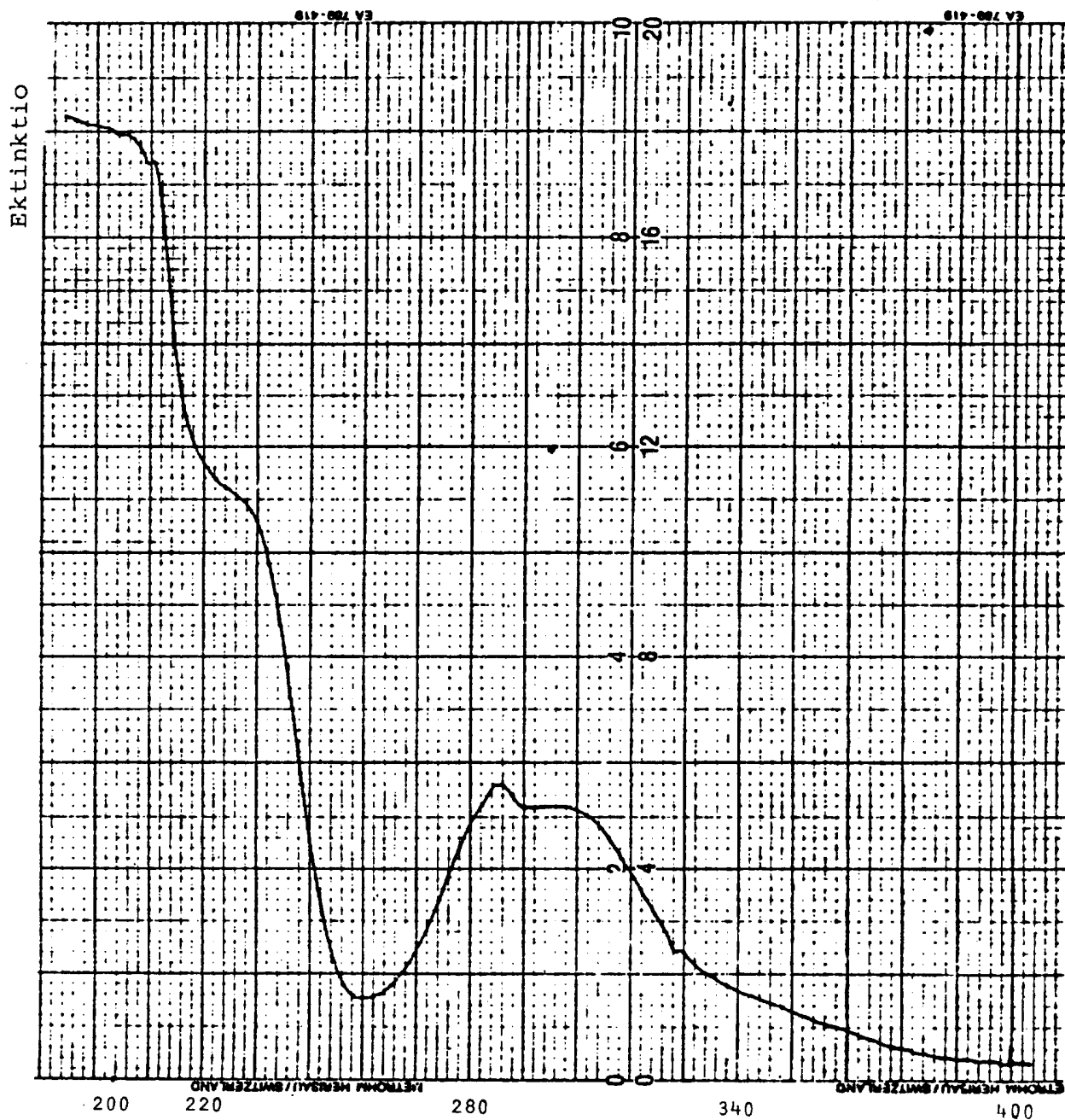
Dimeerisen silybiinin
IR-spektri

Kuvio 2



62536

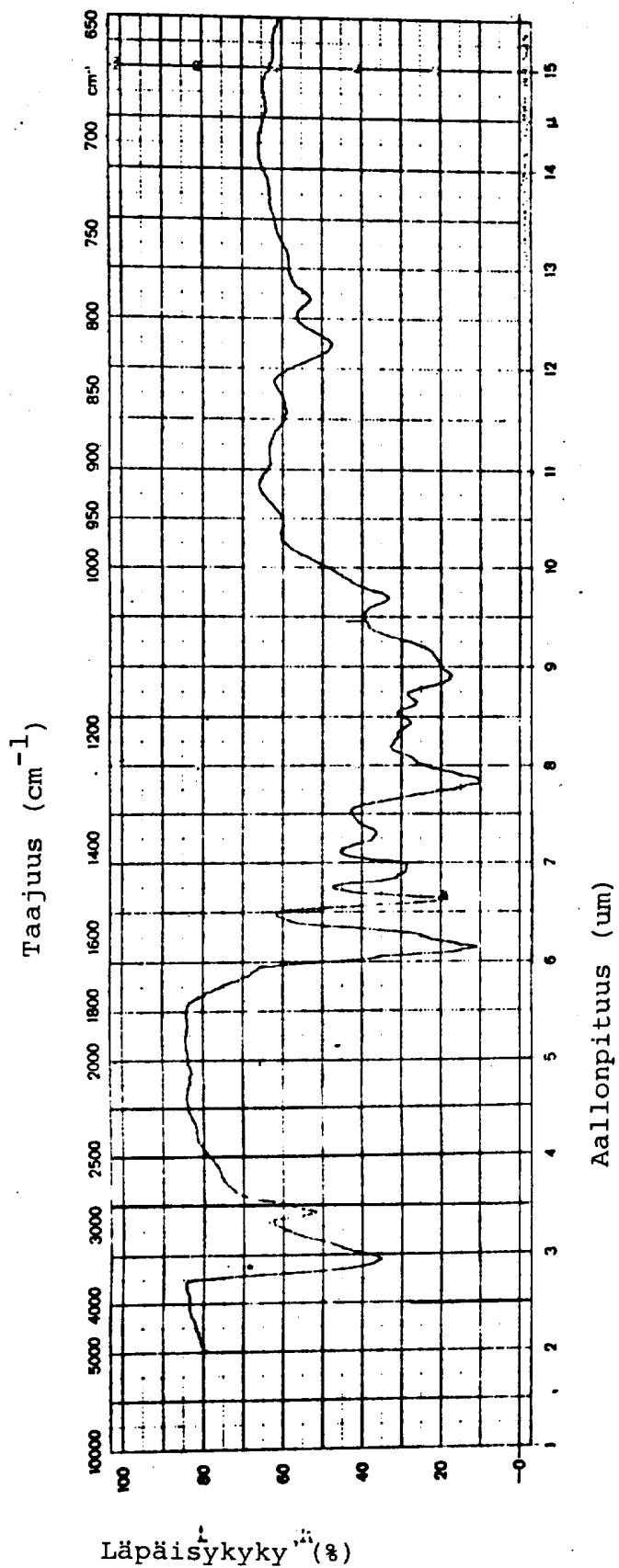
62536



Kuvio 3
Trimeerisen silybiinin UV-spektri

Aaltopituus
(nm)

62536



Trimeerisen silybiinin
IR-spektri
Kuvio 4