



# Herbal Medicinal Products Platform Austria (HMPPA)



## Inhaltsstoffe der Mariendistel und Wirkung auf den menschlichen Organismus

Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Rudolf Bauer  
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften  
Karl-Franzens-Universität Graz



# Mariendistelfrüchte - *Silybi mariani fructus* Ph.Eur.

Medizinisch verwendet werden die reifen, vom Pappus befreiten Früchte von *Silybum marianum* (L.) Gaertn., Asteraceae



[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Silybum\\_marianum\\_0003.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Silybum_marianum_0003.JPG)

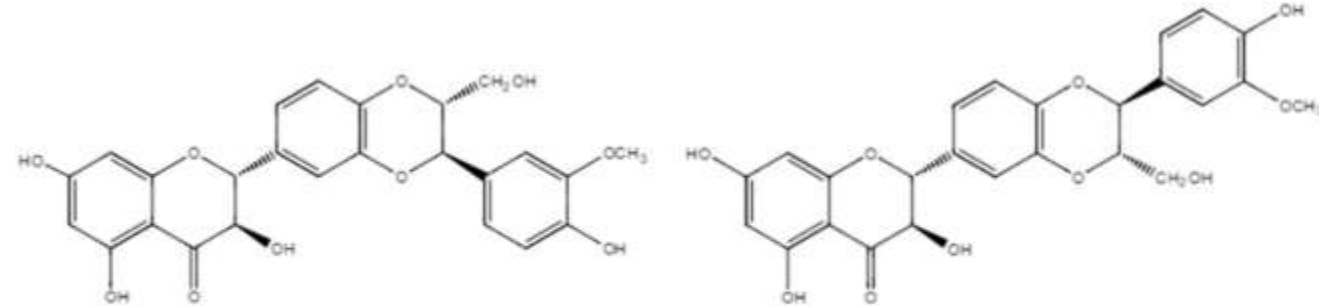


[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:S.\\_marianum\\_-\\_12.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:S._marianum_-_12.jpg)

# Mariendistelfrüchte - *Silybi mariani fructus* Ph.Eur.

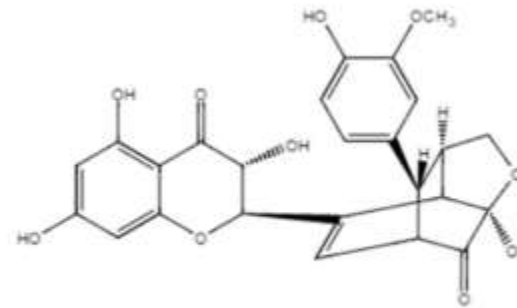
## Inhaltsstoffe

- 1,5 - 3 % Flavonolignane: „Silymarin“  
= Mischung aus ca. 50 % Silibinin und Isosilibinin, sowie Silychristin und Silydianin (je 25 %)  
Ph.Eur. mind 1,5 %, ber. als Silibinin
- Coniferylalkoholderivate  
(Dihydrodiconiferylalkohol)
- Flavonoide (Taxifolin, Quercetin, u.a.)
- ca. 0,6 % Phytosterole (u.a. Sitosterol)
- ca. 20 - 30 % Eiweiß und ca. 20 % fettes Öl

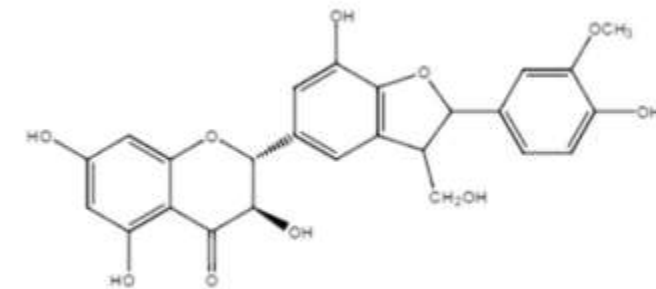


Silibinin (7'S,8'S und 7'R,8'R)

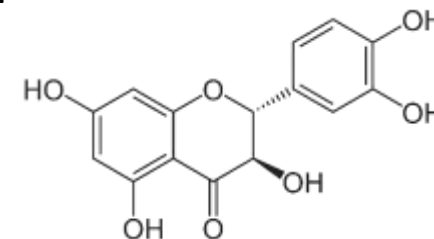
Isosilibinin (7'S,8'S und 7'R,8'R)



Silydianin



Silychristin



Taxifolin



# Medizinisch verwendet: Normierter, gereinigter Mariendistelfrüchte-Trockenextrakt Ph.Eur.

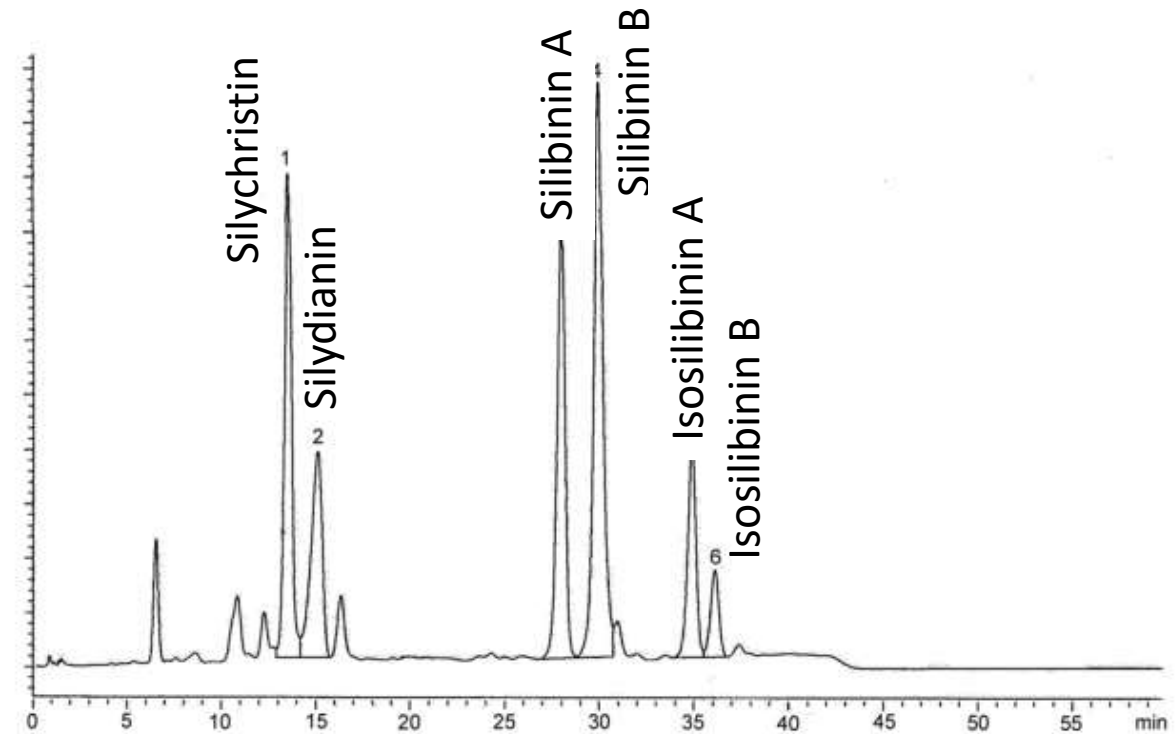
## Produktion

Der Extrakt wird mit einem oder mehreren der folgenden Lösungsmittel hergestellt:

- Ethylacetat;
- Aceton oder Mischung aus Aceton und Wasser;
- Ethanol oder Mischung aus Ethanol und Wasser;
- Methanol oder Mischung aus Methanol und Wasser

## Gehalt (HPLC):

- 30 - 65 % Silymarin, ber. als Silibinin, davon

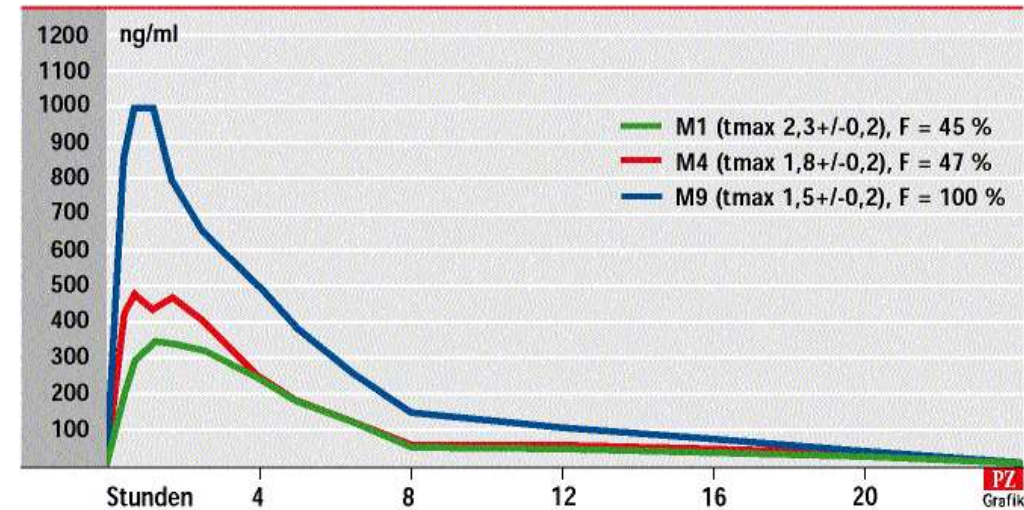


<https://extranet.edqm.eu/4DLink1/pdfs/chromatos/2071.pdf>

20 - 45 % Silichristin und Silidianin,  
40 – 65 % Silibinin A und B (= Silibinin), und  
10 – 20 % Isosilibinin A und B (= Isoilibinin)

# Pharmakokinetik von Silibinin

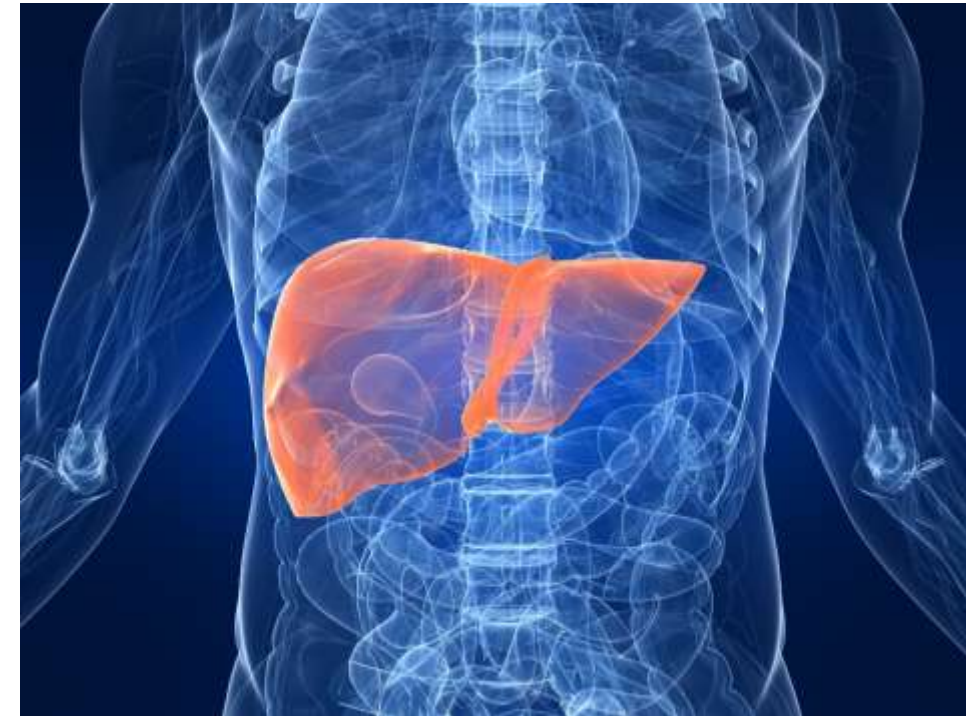
- bei oraler Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit von Silibinin beim Menschen 20 - 40 %
- Plasmaspiegelmaxima spezieller Zubereitungen werden nach ca. 2-3 h erreicht
- die Ausscheidung erfolgt vor allem biliär als Sulfat- oder Glucuronidkonjugat
- 3 - 7 % werden mit dem Urin ausgeschieden
- Silibinin akkumuliert nicht; steady state am 2. Tag
- durch spezielle Formulierungen lassen sich Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik erheblich verbessern



Schulz et al., *Arzneim.-Forsch.* **45**, 61 (1995)

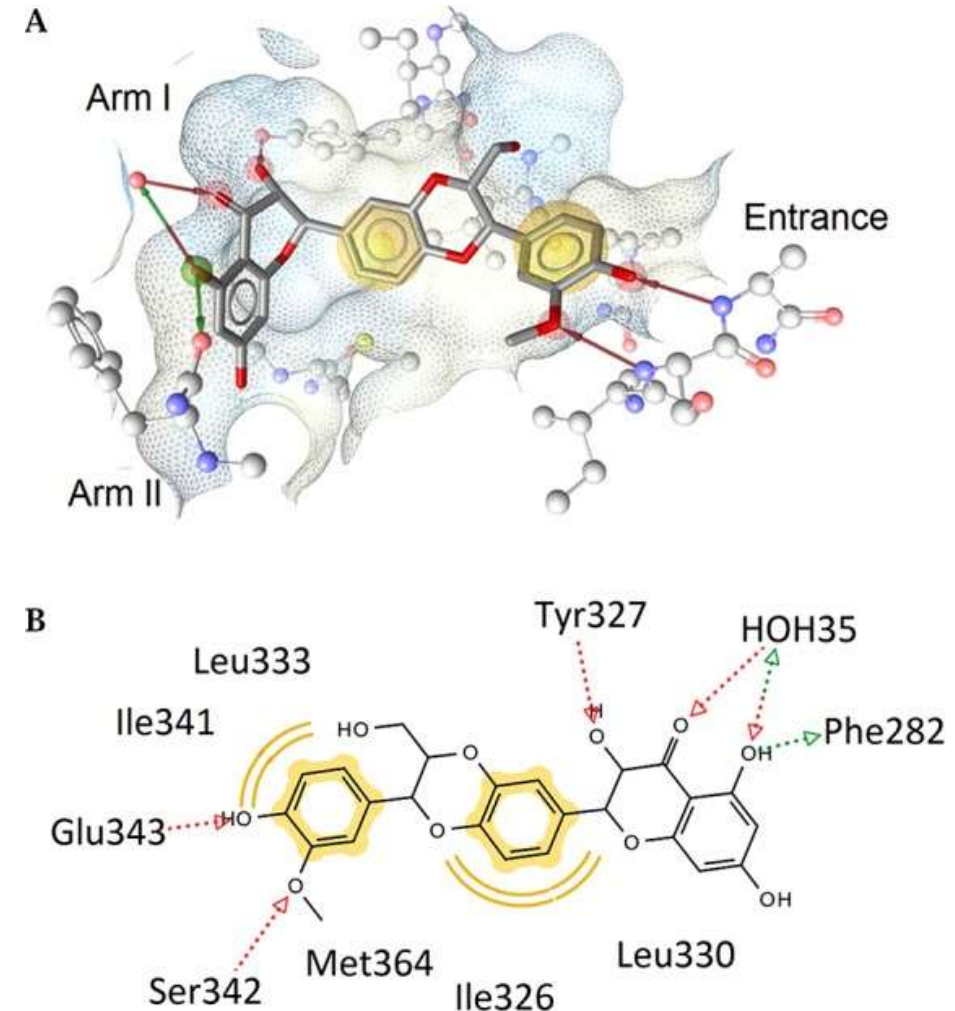
# Pharmakologische Wirkungen

- Silymarin besitzt eine leberschützende Wirkung
- Silibinin bindet an Proteine der Zellmembran, wodurch Lebergifte nicht mehr in die Zelle eindringen können
- Silibinin hat antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften
- Silymarin unterbindet die DNA-, die Lipid- und die Proteinoxidation und verhindert damit Zellschäden
- Silymarin stimuliert die Polymerase I und erhöht die Synthesegeschwindigkeit der rRNS (erhöhte Transkriptionsrate) und fördert damit die Zellregeneration



# Pharmakologische Wirkungen

- Isosilybin wurde als Agonist des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma (PPAR $\gamma$ ) identifiziert  
(Pferschy-Wenzig EM, et al, *J Nat Prod.* 2014; 77(4): 842-7)
- Tierversuche zeigten, dass Silymarin auch den Zuckerstoff-wechsel positiv beeinflusst und cholesterinsenkend wirkt.  
(Kheiripour N, et al., *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018; 29(3):301-308)





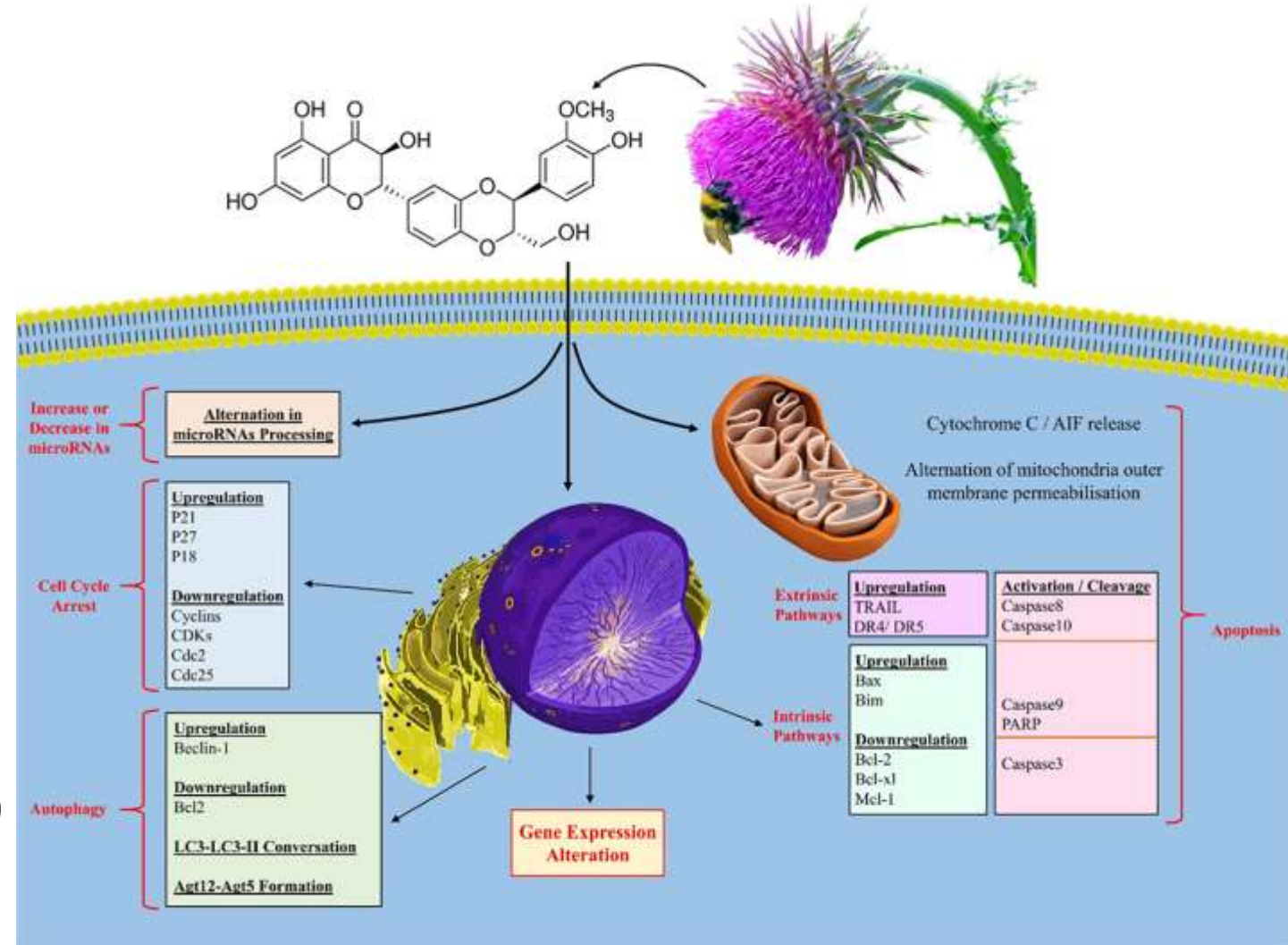
# Pharmakologische Wirkungen

- Silibinin induziert die Apoptose, den programmierten Zelltod, verschiedener Krebszellen

Si L, et al., Arch Biochem Biophys. 2019; 671:42-51;

Yu Y, et al. Free Radic Res. 2019; 53(7):714-726.

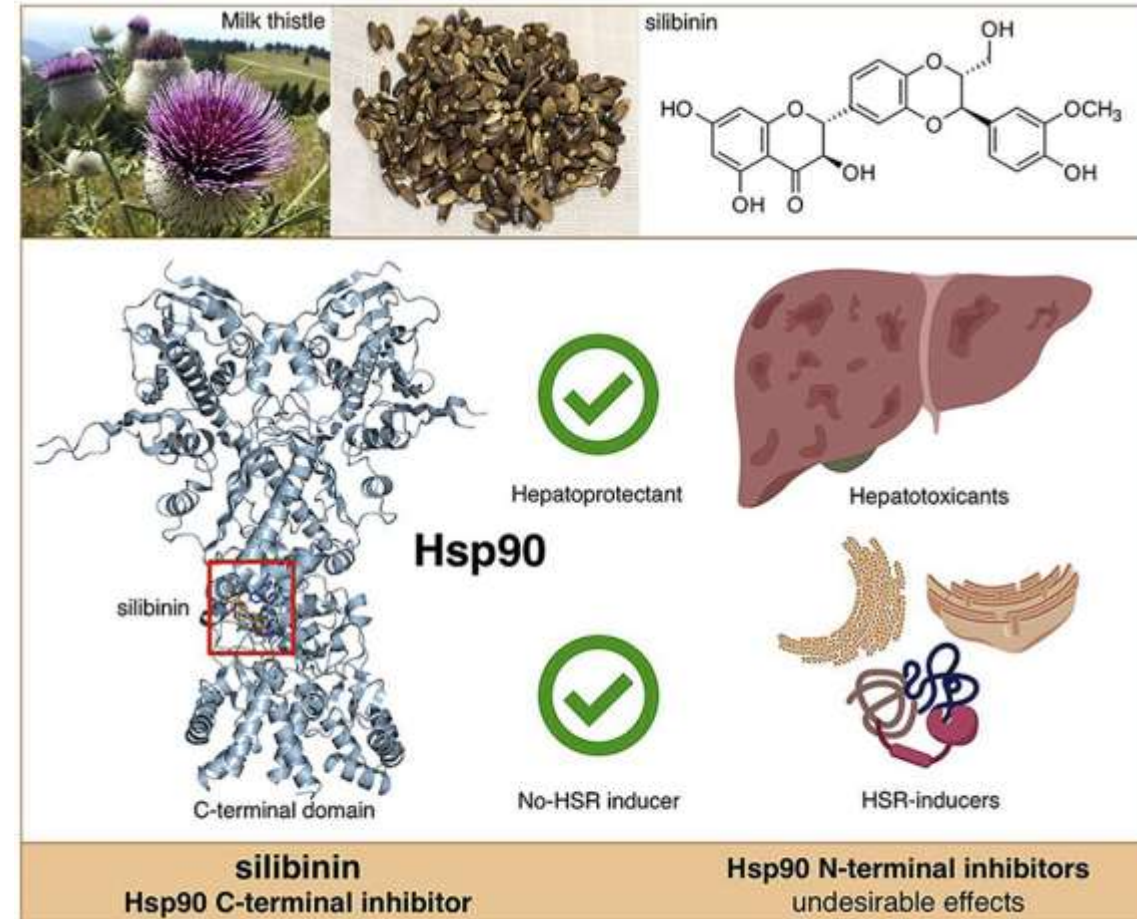
Binienda A, et al. Anticancer Agents Med Chem. 2020; 20(15):1787-1796)





# Pharmakologische Wirkungen

- Silibinin bindet an HSP90 (heat shock protein 90), ein ATP-abhängiges Chaperon, das als Reaktion auf mikroökologische Stress exprimiert wird
- dadurch wird die Produktion von ACTH vermindert und die Nebennierenrinde produziert weniger Corticoide
- Patent zur nicht-invasiven Behandlung von Morbus Cushing bzw. von Tumoren der Hirnanhangsdrüse
- Klinische Studie mit dem IBI Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini in Planung

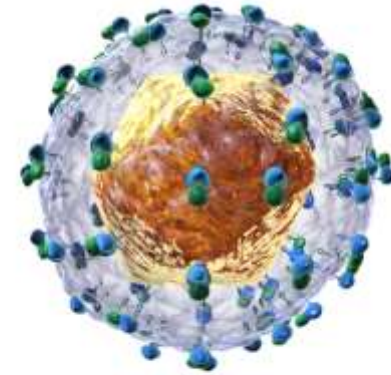


Cuyàs E, et al. Food Chem Toxicol. 132:110645 (2019).

Riebold M, Kozany C, Freiburger L, Sattler M, Buchfelder M, Hausch F, Stalla GK, Paez-Pereda M. Nat Med. 2015;21(3):276-80.

# Pharmakologische Wirkungen

- In Konzentrationen von 75-100  $\mu\text{M}$  hemmt Silibinin in-vitro die RNA-abhängige RNA-Polymerase und verhindert damit die Replikation des Hepatitis-C-Virus. (Ahmed-Belkacem et al., 2010; Polyak et al., 2010; Wagoner et al., 2010 in Navarro & Montilla, 2012).
- Durch liposomale Nanopartikel lässt sich die Aktivität um den Faktor 300 steigern. Ripoli M et al., *J Biomed Nanotechnol.* 12(4):770-80 (2016)



Hepatis C Virus (HCV)

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HCV.png>

**Silybin • Lipids = Phytosome**

**Phyto-Liposomes** absorb and cross Huh7.5 cell membranes **2.4 fold** more efficiently than the free drug dissolved in DMSO and show a **300 fold** more potent activity in prevention of HCV infection.

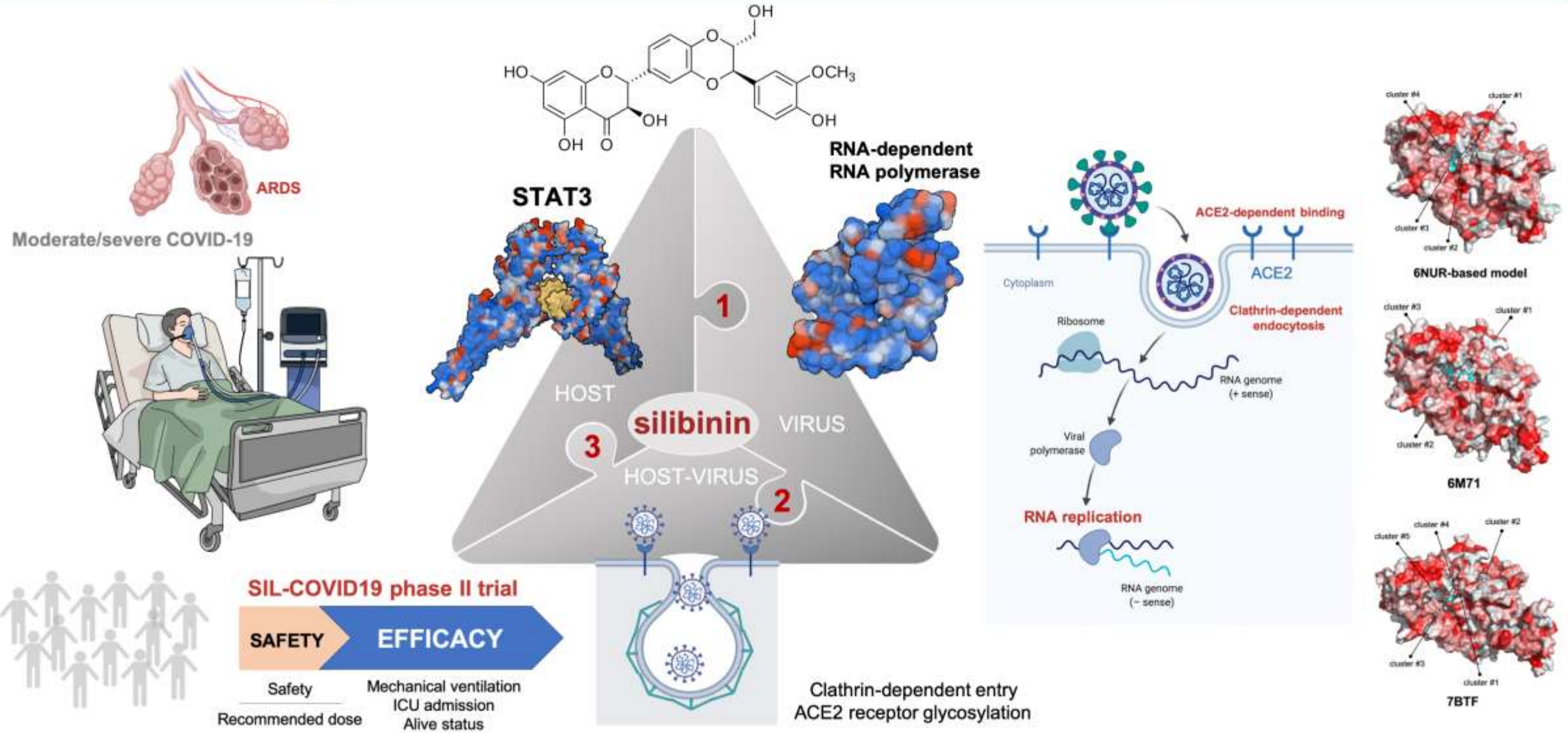
**Liposome** → **Phyto-Liposome**

[https://www.researchgate.net/publication/308162793\\_Silybin-phospholipid\\_complex\\_encapsulated\\_into\\_liposomes\\_preparation\\_physico-chemical\\_characterization\\_and\\_in\\_vitro\\_test\\_of\\_its\\_antiviral\\_efficiency](https://www.researchgate.net/publication/308162793_Silybin-phospholipid_complex_encapsulated_into_liposomes_preparation_physico-chemical_characterization_and_in_vitro_test_of_its_antiviral_efficiency)





# SILIBININ and SARS-CoV-2/COVID-19

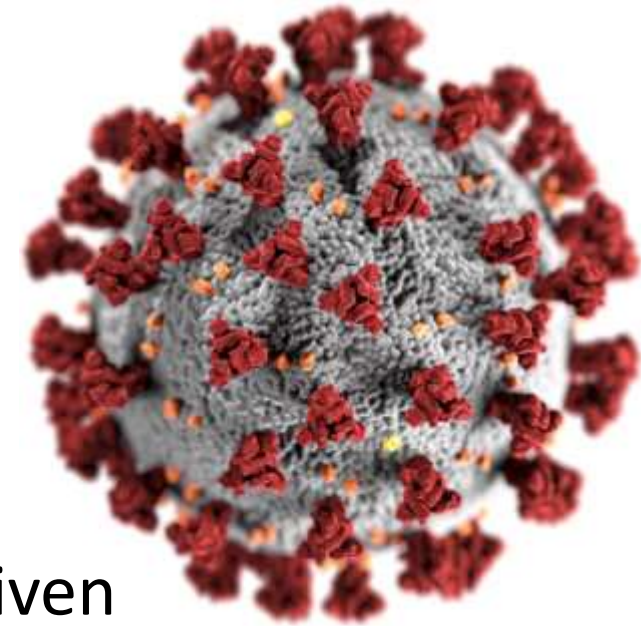


Bosch-Barrera J, Martin-Castillo B, Buxó M, Brunet J, Encinar JA, Menendez JA. Silibinin and SARS-CoV-2: Dual Targeting of Host Cytokine Storm and Virus Replication Machinery for Clinical Management of COVID-19 Patients. J Clin Med. 2020 Jun 7;9(6):1770.



# Pharmakologische Wirkungen

- Silibinin hemmt STAT3, einen für die Immunantwort wichtigen Transkriptionsfaktor, und könnte daher möglicherweise den Zytokinsturm verhindern
- Als Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRp) könnte es die Virusreplikation verhindern
- In einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase II Studie (SIL-COVID19) wird die therapeutische Wirksamkeit von Silibinin bei der Prävention des akuten Atemnotsyndroms bei mittelschweren bis schweren COVID-19-positiven onkohämatologischen Patienten am Katalanischen Institut für Onkologie in Katalonien, Spanien, untersucht.



<https://pxhere.com/de/photo/1608792>

# Zusammenfassung

- Die Wirkstoffe der Mariendistel sind bekannt. Es handelt sich um eine Mischung der Flavono-lignane Silibinin, Isosilibinin, Silychristin und Silydianin, die als „Silymarin“ bezeichnet wird.
- Für die medizinische Anwendung stehen standardisierte Extrakte mit einem definierten Gehalt an Flavonolignanen zur Verfügung. Zunehmend werden auch die Reinstoffe für eine arzneiliche Anwendung untersucht.
- Für Silymarin wurde eine leberschützende Wirkung nachgewiesen, die auf membran-stabilisierenden, antioxidativen und entzündungshemmenden Effekten beruht. Zudem stimuliert es die Zellregeneration.
- Neuere Studien zeigen, dass Silymarin auch den Zucker- und Lipidstoffwechsel positiv beeinflusst, dass Silibinin die Apoptose induziert, den Stresshormonwechsel beeinflusst, und antivirale Effekte besitzt.
- Somit lassen sich in naher Zukunft auch neue Anwendungen erwarten.



*Herzlichen Dank  
für Ihre Aufmerksamkeit*