

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. August 2005 (04.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/070441 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 35/78**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000750

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Januar 2005 (26.01.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 004 034.6 27. Januar 2004 (27.01.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **LICHTWER PHARMA GMBH** [DE/DE]; Wallen-
roder Strasse 8-10, 13435 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **EICH, Jürgen**
[DE/DE]; Ortsstrasse 22, 98744 Cursdorf (DE).
GOERKE, Thomas [DE/DE]; Heimstrasse 6,
10956 Berlin (DE). **HAFFNER, Thomas** [DE/DE];
Carl-Schuricht-Strasse 6, 65187 Wiesbaden (DE).

(74) Anwalt: **HOFFMANN EITLE**; Arabellastrasse 4, 81925
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ONION EXTRACTS

(54) Bezeichnung: ZWIEBELEXTRAKTE

(57) Abstract: The invention relates to an extract of fresh or dried onions (*Allium cepa* L.), containing at least 10 %, preferably 20
60 % quercetin and/or quercetin-derivatives..

(57) Zusammenfassung: Insbesondere betrifft die Erfindung einen Extrakt aus frischen oder getrockneten Zwiebeln (*Allium cepa*
L.), enthaltend: mindestens 10 %, vorzugsweise 20 – 60 % Quercetin und/oder Quercetin-Derivate.



WO 2005/070441 A1

ZWIEBELEXTRAKTE**BESCHREIBUNG**

Die Erfindung betrifft Extrakte aus Zwiebeln (*Allium cepa* L.) und Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung in verschiedenen Anwendungsgebieten.

STAND DER TECHNIK

Zwiebeln (*Allium cepa* L.) werden weltweit in großen Mengen kultiviert und sind in vielen Ländern der Erde wichtiger Bestandteil der Nahrung. Die zu einer Zwiebel verdickten fleischigen Blattscheiden und Blattansätze von *A. cepa* werden in der Regel roh oder verarbeitet als Gemüse und Gewürz verwendet. Zwiebeln und Zwiebelzubereitungen werden daneben auch traditionell als Arzneimittel zur äußerlichen Behandlung von Insektenstichen, infizierten Wunden, Verbrennungen usw. sowie zur innerlichen Behandlung bei Husten, Bronchitis, Asthma, Störungen im Magen-Darm-Trakt, Bluthochdruck und Atherosklerose verwendet [Monographie *Allii cepae bulbus*, in: Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Hrsg.): Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5. Aufl., Band 4: Drogen A-D. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1992: 184-187 und die dort zitierten Arbeiten]. So ist z.B. die Verwendung von Zwiebeln und deren Zubereitungen als Mittel zur Behandlung von Appetitlosigkeit und zur Vorbeugung von altersbedingter Gefäßveränderung mit antibakteriellen, lipid- und blutdrucksendenden Eigenschaften z.B. in Deutschland offiziell anerkannt [Monographie *Allii cepae bulbus* (Zwiebel) der Kommission E des BGA, Bundesanzeiger 50 vom 13.03.1986]. Von der Monographie wird eine tägliche Einnahmemenge an Zwiebeln oder entsprechenden Zubereitungen zur Erreichung der therapeutischen Wirksamkeit empfohlen, die 50 g frischen oder 20 g getrockneten Zwiebeln entspricht. Zur Anwendung kommen dabei Zubereitungen wie Pflanzenöl-Extrakte (Mazerate), Trockenpulver oder ätherisches Öl-Zubereitungen

in entsprechenden Darreichungsformen. So gibt es z.B. in Deutschland ca. 40 behördlich verzeichnete Arzneimittel, wovon nur wenige vermarktet werden - allesamt ohne besondere wirtschaftliche Bedeutung. Der Grund hierfür dürfte in der Tatsache liegen, daß die von der Monographie empfohlene tägliche Einnahmemenge an Zwiebeln relativ hoch ist (z.B. ca. 40 Hartgelatine kapseln mit 500 mg Zwiebelpulver). Für die verfügbaren Zubereitungen sind die einzunehmenden Mengen zum Erreichen der empfohlenen Tagesdosis ebenfalls zu groß. Dadurch ist eine arzeiliche Anwendung bei Verbrauchern (Patienten) bisher unattraktiv geblieben.

FrISChe Zwiebeln enthalten im wesentlichen Wasser (ca. 80-90%), verschiedene Zucker wie Fructane, reduzierende Zucker und Saccharose (ca. 5%), die für den Geschmack und Geruch verantwortlichen schwefelhaltigen Verbindungen und phenolische Verbindungen wie z.B. Flavonoide. Die oben beschriebene Wirksamkeit der Zwiebel wird im wesentlichen auf den Gehalt an schwefelhaltigen Verbindungen und an Flavonoiden zurückgeführt [BREU W. und DORSCH W., Economic and Medicinal Plant Research 1994; 6: 115-147].

Von den bekannten Gemüsearten enthalten Zwiebeln (gelbe und rote) die höchsten Gehalte des Flavonoids Quercetin, vorwiegend in Form seiner Glukoside [HERRMANN K., Z. Lebensm. Unters. Forsch. 1988; 186: 1-5; LEIGHTON T. et al. in: Food and Cancer Prevention: Chemical and Biological Aspects 1989; 87 223-232; PARK Y.K. und LEE C.Y., Polyphenols 1994, Palma de Mallorca, May 23-27, INRA (eds.), Paris 1995, Les Colloques n°69]. Im Gegensatz zu anderen Flavonoiden besitzt Quercetin eine Reihe gesundheits-förderlicher (Schutz und Vorbeugung) und therapeutisch nutzbarer Eigenschaften (arzneiliche Wirkungen), welche durch pharmakologische und klinische Studien belegt sind [Monographie Allii cepae bulbus, in: Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Hrsg.): Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5.

Aufl., Band 4: Drogen A-D. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1992: 184-187 und die dort zitierten Arbeiten]. Quercetin, welches aus Quercetin-Derivat reichen Drogen wie Zwiebeln oder Buchweizen durch Extraktion und Hydrolyse zu gewinnen ist, ist eine der am stärksten antioxidativ wirksamen natürlich vorkommenden phenolischen Verbindungen, welche oxidative Schädigungen von Zellmembranen und LDL-Partikeln durch Radikale *in vitro* verhindert sowie den antioxidativen Status lebender Organismen nach Einnahme signifikant verbessert. Daneben wurden positive Wirkungen zur Vorbeugung und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Krebserkrankungen, Allergien und Entzündungen, Diabetes und Virusinfektionen gefunden [GRÖBER U., PTA heute 2001; 4: 48-52; GRÖBER U., PTA heute 2001; 5: 54-56; FORMICA, J.V. und REGELSON, W., Fd. Chem. Tox. 1995; 33: 1061-1080].

Eine prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit bei den meisten der oben genannten Anwendungsgebiete setzt die gastro-intestinale Resorption ausreichender Mengen einer Verbindung voraus - man spricht von systemischer Verfügbarkeit oder Bioverfügbarkeit. Von reinem Quercetin (Flavon-Aglykon) ist bekannt, daß es aufgrund seiner schlechten Wasserlöslichkeit nur eine sehr geringe Bioverfügbarkeit besitzt. Auch einige seiner Glykosid-Derivate wie zum Beispiel das Rutin (Quercetin-3-O-rutosid), welches in Buchweizen in hoher Konzentration vorkommt, oder die Galaktoside, Arabinoside, Rhamnoside und Xyloside des Quercetins in Äpfeln werden nach Einnahme nur schlecht resorbiert [HOLLMAN P.C.H. et al., FEBS Lett. 1997; 418: 152-156]. Eine Ausnahme bilden die beiden wichtigsten Quercetin-Glukoside der Zwiebel, Quercetin-4'-O-glukosid (= Spiraeosid (im folgenden auch als QMG bezeichnet) und Quercetin-3,4'-di-O-glukosid (im folgenden auch als QDG bezeichnet), welche um das 2- bis 3-fache besser bioverfügbar sind als das

ungebundene Quercetin bzw. die oben genannten anderen Glykoside. Beide Verbindungen kommen nur in gelben und roten Zwiebeln in höheren Konzentration vor (100 - 1700 mg/kg Frischgewicht = 0,01 - 0,17 % der frischen Zwiebel). Im frischen Teil der Zwiebel nehmen beide Glucoside einen Anteil von ca. 85 - 95 % an den gesamten Flavonoiden ein, während freies Quercetin hier nur in Spuren vorkommt (< 2 %). Die trockenen äußeren Schalen der gelben und roten Zwiebeln enthalten im Gegensatz dazu nur einen relativ kleinen Anteil des Quercetin-diglukosids sowie hohe Anteile an Quercetin-monoglukosid und freiem Quercetin. Die gute Bioverfügbarkeit der beiden obigen Glukoside wird in Verbindung gebracht mit der jeweiligen stereoselektiven Bindung der Glucose an der 4'-O-, bzw. 3-O-Position des Quercetins, welche eine Glukose-Transporter vermittelte Aufnahme der Quercetin-Derivate im oberen Dünndarmbereich ermöglicht [beispielhaft: PRICE K.P. und RHODES M.J.C., J. Sci. Food Agric. 1997; 74:331-339; HOLLMAN P.C.H. et al., FEBS Lett. 1997; 418: 152-156; HOLLMAN P.C.H. und KATAN M.B., Food and Chemical Toxicology 1999; 37: 937-942; ADER P. et al., Free Rad. Biol. Med. 2000; 28: 1056-1067; HOLLMAN P.C.H. et al. Free Rad. Res. 1999; 31: 569-573; GEE J.M. et al., Free Radical Biology & Medicine 1998; 25: 19-25].

Zwiebeln enthalten neben den beschriebenen Verbindungen auch die unerwünschte Verbindung Diphenylamin. Für Diphenylamin ist eine hypoglykämische (blutzuckersenkende) Wirkung beschrieben [Karawya M.S. et al., Egypt. J. Pharm. Sci. 1984; 25: 21-25; Karawya M.S. und Wahab S.M.A., J. Natural Prod. 1984; 47: 775-780; Smockiewiczowa A. et al., Herba Polonica 1990; 3: 97-109]. Aus diesem Grund ist der maximale Gehalt dieser Verbindung in Zwiebeln und deren Zubereitungen indirekt durch die maximal zulässige Tagesaufnahme zur arzneilichen Anwendung von der Monographie limitiert worden

[Monographie *Allii cepae bulbus* (Zwiebel) der Kommission E des BGA, Bundesanzeiger 50 vom 13.03.1986].

In der wissenschaftlichen und Patentliteratur sind Extraktionsmethoden zur Gewinnung von Flavonoid-haltigen Extrakten aus Zwiebeln und anderen Pflanzen dokumentiert. Die folgenden Beispiele in den Tabellen 1 A und B zeigen typische allgemeine und technische Methoden zur Extraktion der Flavonoide aus Zwiebeln bzw. Pflanzenmaterial:

Tabelle 1: Allgemeine und technische Extraktionsmethoden zur Gewinnung von Extrakten bzw. Flavonoid-haltigen Extrakten aus Zwiebeln bzw. anderem Pflanzenmaterial

Nr.	Extraktionsmittel	Zwiebel/Material	Bedingungen	Referenz
Tabelle 1A: Allgemeine Verfahren				
1	Methanol (100 %)	frisch	einmal bei Raumtemperatur; Verhältnis Extraktionsmittel/Zwiebel 4:1 (m/m)	TSUSHIDA T. und SUZUKI M., Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 1996; 43: 642-649
2	Methanol (100 %)	frisch	einmal bei Raumtemperatur; Verhältnis Extraktionsmittel/Zwiebel 40:1 (m/m)	BILYK A. et al., J. Agric. Food Chem. 1984; 32: 274-276
3	Methanol (100%)	getrocknet	einmal bei Raumtemperatur; Verhältnis Extraktionsmittel/Zwiebel ?	SUH H.J. et al., Food Res. Intern. 1999; 32: 659-664
4	Methanol (80%)	frisch	einmal bei 0 - 4 °C; Verhältnis Extraktionsmittel/Zwiebel 8:1 (m/m)	HIROTA S. et al., J. Agric. Food Chem. 1998; 46: 3497-3502
5	Methanol (70%)	Gefriergetrocknet	3-fach bei Raumtemperatur; Verhältnis Extraktionsmittel/Zwiebel 25:1 (m/m)	PRICE K.R. et al., J. Agric. Food Chem. 1997; 45: 938-942
6	Ethanol	frisch	nicht bekannt	YANG X et al., Natural Medicines 1999; 53: 149
6a	Ethanol (80%)		nicht bekannt	Patil et al. J. Horticultural Sci. 1995; 70: 643-650
7	Butanol + Essigsäure (0,75 %)	frisch	einmal bei 4 °C für 18 h; Verhältnis Extraktionsmittel/Zwiebel 1:1 (m/m)	LEIGHTON T. et al., ACS Symp. Ser. 1992; 507: 220-238

Tabelle 1B: Technische Verfahren				
8	mehrstufige Extraktion mit Chloroform, Aceton, Wasser	unbekannt	Vorextraktion mit Chloroform, Extraktion mit Aceton, verdünnen mit Wasser, Filtration, verbliebener Rückstand wird in 50 % Ethanol kristallisiert. Ausbeute an Quercetin: 2,6 % (Glukoside: ?)	Patent SU 483981
9	einfache Extraktion mit Ethanol 85-95%	frisch	1-fache Extraktion mit Ethanol bei 40 °C, Filtration	Patent FR 2681531
10	Ethanol	frisch	1-fache Extraktion mit Ethanol	Patent JP 7327636
11	Wasser, Alkohol	frisch	Zwiebel mit Mikrowelle bestrahlen, tieffrieren, kalt mit Wasser oder wässrigen kurzkettigen Alkoholen extrahieren, gefriertrocknen	Patent EP 592382*
12 *	mehrstufige Extraktion mit Aceton, Wasser, nicht polaren Lösungsmitteln, NaOH-Lösung, Alkohol, Essig-, Ameisensäure	Getrocknet	Vorextraktion mit Aceton/Wasser-Gemisch, Entfernung von fettlöslichen Bestandteilen mit apolarem Lösungsmittel, Extraktion der a) alkalisch gemachten Phase mit Alkohol, b) der sauren Phase mit Alkohol, Aufkonzentrierung im Vakuum, Zugabe eines Gemisches aus Methanol, Wasser und Essig (Ameisen-)säure, Aufkonzentrierung, Kristallisation*	Patent KR 9402797*

13 *	2-stufige Extraktion mit wässrigem Puffer und organischem Lösungsmittel	unbekannt	Vorextraktion mit gepuffertem Wasser, Re-Extraktion mit organischem Lösungsmittel	Patent KR 9402798
14	Wasser	frisch	Heißextraktion mit Wasser	BELITZ H.-D. et al., Lehrbuch der Lebensmittelchemie; Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 5. Aufl. 2001; HEISS R., Lebensmitteltechnologie. Biotechnologische, chemische, mechanische und thermische Verfahren der Lebensmittelverarbeitung; Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 5. Aufl. 2001

* diese Verfahren sind für die Gewinnung von Flavonglykosiden aus verschiedenen Pflanzen beschrieben

Für keinen der mit den oben aufgeführten Verfahren hergestellten Zwiebelextrakte ist die qualitative und quantitative Zusammensetzung bezüglich ihres Gehalts an Flavonoiden bekannt. Aus diesem Grund wurden die wichtigsten Extraktionsversuche von den gegenwärtigen Erfindern nachgearbeitet (Ergebnisse in Tabelle 2A)

Tabelle 2A: Vergleich verschiedener Auszugsbedingungen/-mittel zur Herstellung von Flavonoid-angereicherten Zwiebelextrakten nach Stand der Technik (vergleiche Tabelle 1)

Extrakt mit	Gesamtgehalt Quercetin-Derivate	Verhältnis QDG/QMG	Droge/Extrakt - Verhältnis *	% extrahierte Quercetin-Derivate	Gehalt Di-phenylamin %	Wertung technischer Verarbeitbarkeit **	Wertung typischer Zwiebelgeruch und Geschmack ***
Frischzwiebel	0,90	1,50	entfällt	entfällt	1,07	entfällt	entfällt
100%-Methanol	1,34	1,50	1,5	93	0,40	schlecht	stark
70%-Methanol	1,34	1,52	1,4	100	0,11	schlecht	stark
100%-Aceton	4,08	0,59	24,1	18	3,18	mäßig	stark
100%-Ethylacetat	1,00	0,11	94,6	1	3,65	schlecht	mittel
100 %-Ethanol	1,92	1,49	2,4	84	0,67	schlecht	stark
Butanol + Essigsäure 133 +1 (V/V)	0,55	0,81	10,4	6	0,20	gut	schwach
60 % wässr. Aceton	1,40	1,50	1,4	100	0,39	schlecht	schwach
83 % wässr. Butanol	4,23	1,27	5,3	100	0,11	gut	mittel

* das Droge/Extrakt-Verhältnis ist das Verhältnis der Massen der zur Extraktion eingesetzten Droge zum daraus erhaltenen Extrakt.

** die Verarbeitung wurde durch die die Verarbeitung durchführende Person bewertet.

*** der Geruchs- und Geschmackstest wurde mit Hilfe von sechs Testpersonen durchgeführt, deren subjektive

Bewertungen als "schwach", "mittel", "stark" gemittelt wurden.

Alle bekannten Verfahren, dokumentiert in Tabelle 1 und 2 besitzen für den Fall der Gewinnung von Quercetin-Glukosidreichen Extrakten aus der Zwiebel mindestens einen oder gleich mehrere der im folgenden genannten Nachteile:

1. Zu geringer Gehalt an Quercetin-Glukosiden im Extrakt (< 5 %):
durch eine zu geringe Selektivität des Verfahrens/Auszugsmittels bezüglich der Extraktion der Glukoside (zu viele unerwünschte Begleitstoffe werden mit extrahiert z.B. Zucker, dadurch steigt die benötigte Menge an Extrakt für sinnvolle Tagesdosen)
2. Verlust der nativen Zusammensetzung des Mono-/Diglucosids:
das Verfahren/Auszugsmittel ist zu selektiv bezüglich des Mono- und/oder Diglucosids und kann nur eines der beiden Glukoside vollständig extrahieren (mangelhafte Ausbeute) [z.B. bei Nr. 6, 9, 11, 13, 14 aus Tabelle 1]
3. Hohe Anteile des Aglycons Quercetin:
durch Extraktion tritt die unerwünschte chemische oder enzymatische Hydrolyse der Glukoside auf - das Verfahren ist nicht schonend genug, bzw. die Glukosid-spaltenden Enzyme wurden nicht inhibiert [z.B. bei Nr. 7, 12-14 aus Tabelle 1]
4. Komplexes, aufwendiges, kostenintensives technisches Verfahren:
i.d.R. durch Mehrstufenextraktion - technische Umsetzung ist unwirtschaftlich [z.B. bei Nr. 8, 11-13 aus Tabelle 1]
5. Hoher Diphenylamingehalt:
hohes Toxizitätspotential - mangelnde Eignung der Extrakte zum Einsatz als Lebensmittel (Giftigkeit) oder Arzneimittel (Nebenwirkungspotentiale) [z.B. bei allen Extrakten aus Tabelle 1]

6. Mangelhafte technische Verarbeitbarkeit der gewonnenen Extrakte
i.d.R. durch Mitextraktion klebriger Begleitstoffe [z.B. bei Nr. 1-6, 9-11, 13-14 aus Tabelle 1]
7. Starker, störender Zwiebelgeruch:
geringe Verbraucherakzeptanz [z.B. bei Nr. 1-6, , 9-14 aus Tabelle 1]

Bevorzugte Verfahren sollten für die Herstellung kommerziell nutzbarer Extrakte mindestens folgende Eigenschaften haben:

- a) Extrakt mit hohen Gehalten an Quercetin-4'-O-glukosid (QMG) und Quercetin-3,4'-di-O-glukosid (QDG) (zusammen mindestens 10 % im Extrakt) gewonnen aus frischen oder getrockneten Zwiebeln (*A. cepa*).
- b) Weitgehend unveränderte, native Zusammensetzung der beiden Glukoside der frischen, bzw. getrockneten Zwiebel (Verhältnis QDG/QMG = 0,5 - 1,5)
- c) geringer Gehalt an Quercetin (Aglykon)
- d) Gehalt an Diphenylamin an oder unter der analytischen Nachweisgrenze von 0,01 %
- e) Einfaches, kostengünstiges Herstellverfahren
- f) einfache technische Verarbeitbarkeit der gewonnenen Extrakte
- g) verringerter Zwiebelgeruch

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen Extrakt bereitzustellen, der die oben genannten Eigenschaften aufweist.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß wie in den unabhängigen Ansprüchen beschrieben gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen sind in den abhängigen Ansprüchen angegeben

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Insbesondere betrifft die Erfindung einen Extrakt aus frischen oder getrockneten Zwiebeln (*Allium cepa* L.), enthaltend: mindestens 10 %, vorzugsweise 20 - 60 % Quercetin und/oder Quercetin-Derivate. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Extraktes aus Zwiebeln gemäß, umfassend die Schritte:

- Extraktion frischer oder getrockneter Zwiebeln mit einem organischen Lösungsmittel aus der Reihe der Alkohole mit Ausnahme von Methanol und Ethanol, Ketone, Ester, Ether, insbesondere mit 1-, 2-Butanol, Aceton, Ethyl-, und/oder Methylacetat.
- Gewinnen der organischen Phase.

Beansprucht wird auch die Verwendung der Extrakte zur Herstellung von Arzneimitteln, Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, diätetischen Lebensmitteln und Kosmetika. Diese können erfindungsgemäß verwendet werden für die Behandlung und Prophylaxe von Entzündungen, insbesondere Nieren-, Blasen-, Harnwegs- und Prostataentzündungen im akuten und chronischen Stadium, Gelenkentzündungen und rheumatische Erkrankungen im akuten und chronischen Stadium, Herz/Kreislaufkrankungen und Atherosklerose, Diabetes mellitus begleitenden Erkrankungen, insbesondere Kataraktbildung, Neuropathien und Nierenschädigungen, Demenzerkrankungen, Parkinson'scher Krankheit und Alzheimer'scher Krankheit.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Aufgabe war es, alle oben aufgeführten Nachteile bisheriger Verfahren und Extraktqualitäten zu überwinden.

Die Erfindung beruht auf dem überraschenden Befund, daß kommerziell nutzbare Extrakte aus *Allium cepa* mit sehr hohen Quercetin(derivat)-Gehalten im Gegensatz zu allen bisher gekannten Verfahren erhalten werden, wenn erfindungsgemäß die frischen oder getrockneten Zwiebeln mit einem organischen Lösungsmittel aus der Reihe der Alkohole, Ketone, Ester, Ether, insbesondere mit 1-, 2-Butanol, Aceton, Ethyl-, und/oder Methylacetat, insbesondere n-Butanol, Aceton, extrahiert werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das oben genannte Extraktionsverfahren die folgenden nachgeschalteten Schritte:

- Waschen der organischen Phase mit Wasser und
- Gewinnen der organischen Phase.

Noch bevorzugter umfasst es die folgenden nachgeschalteten Schritte:

- Waschen des Extraktes mit Wasser,
- Gewinnen und Verdampfen der organischen Phase,
- Extraktion des Rückstands mit einem unpolarem Lösungsmittel aus der Reihe der Alkane, Alkene, Ether, Ketone, Ester, insbesondere mit n-, iso-Hexan, n-, iso-Heptan, Methyl-tert.-butylether, Aceton und/oder überkritischem Kohlendioxid,
- Verwerfen der flüssigen organischen Phase bzw. des Extraktes, gewonnen mit überkritischem Kohlendioxid und
- Trocknen des Rückstands.

Insbesondere umfasst es die folgenden nachgeschalteten Schritte:

- Waschen des Extraktes mit Wasser,
- Gewinnen, Einengen oder Verdampfen der organischen Phase,
- Umlösung des Rückstandes in Wasser,
- Extraktion des gelösten Rückstands mit einem organischen Lösungsmittel aus der Reihe der Alkane, Alkene, Ether,

Ketone, Ester, insbesondere n-, iso-Hexan, n-, iso-Heptan, Methyl-tert.-butylether, Aceton und/oder überkritischem Kohlendioxid und

- Abtrennung und Verwerfen der organischen Phase.

Zur Vorbereitung der Extraktion werden gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform frische Zwiebeln zerkleinert (1 - 20 mm Teilchengröße) oder auf Teilchengrößen von 1 - 10 mm geschnittene trockene Zwiebeln schnellstmöglich (weniger als 1 h) mit dem organischen Extraktmittel in einer Extraktionsapparatur intensiv in Kontakt gebracht. Dabei wird entweder ein Ultra-Turrax oder eine ähnliche Zerkleinerungsvorrichtung oder ein Ultraschallgeber verwendet. Möglich ist auch eine intensive Extraktion in einem Gegenstrom-Extraktor. Die Extraktion wird unter Normaldruck bei Temperaturen zwischen 30 und 70 °C bis zur Erschöpfung durchgeführt. Nach Extraktion wird die native Extraktmischung zur Phasentrennung für einige Stunden bei 4-8 °C gekühlt. Es können auch andere phasentrennende Verfahrensschritte wie z.B. Zentrifugation angewendet werden.

Anschließend werden organische und wässrige Phase abtrennt, die organische getrocknet und zur Gewinnung des Trockenextraktes verdampft. Hierbei können Vakuumbandrockner oder Dünnschichtverdampfer oder Konvektionsöfen verwendet werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Extrakte weisen überraschenderweise gegenüber dem Ausgangsmaterial und Extrakten nach dem Stand der Technik folgende Vorteile auf:

1. Einstufiges Herstellverfahren (nur ein organisches Auszugsmittel)
2. Gehalt Quercetinglucoside: 10 bis 60 %, insbesondere 20-60%
3. Verhältnis QDG/QMG: 0,5 - 2,0 %

4. Gehalt an Quercetin-Aglykon: <4 %, insbesondere < 2 %
5. Gehalt Diphenylamin: <0,1 %, insbesondere < 0,01 %
6. Gute, direkte technische Verarbeitbarkeit
7. Verringerter Zwiebelgeruch

Dies ist auch Tabelle 2B zu entnehmen, die die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Extrakte im Vergleich zum Stand der Technik darstellt (s. unten). Die Extrakte können erfindungsgemäß zur Herstellung einer Zubereitung mit antioxidativer, zell-, gefäß-, gewebs- und organprotektiver Wirkung verwendet werden.

Der erfindungsgemäße Extrakt kann beispielsweise in festen pharmazeutischen Darreichungsformen, Nahrungsergänzungsmitteln und diätetischen Lebensmitteln wie Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kautabletten, Brausetabletten oder Pulver zur Anwendung formuliert werden. Dabei können die typischen Hilfsstoffe, wie (derivatisierte) Cellulosen, Milchzucker, Talkum, Zerfallsbeschleuniger, Siliciumdioxid, Saccharose, Polymethacrylate, PEGs, Citronensäure, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumstearat, Farbstoffe, Geschmacksstoffe etc. verwendet werden.

Der erfindungsgemäße Extrakt kann ebenso in halbfesten und flüssigen Formen zur pharmazeutischen und kosmetischen Anwendung und zur Anwendung als Nahrungsergänzungsmittel und diätetische Lebensmittel formuliert werden. Typische Formen sind Lösungen, Tropfen, Weichgelatine kapseln, Gele, Salben, Cremes, Lotionen, Puder etc. Dabei können die jeweils typischen Hilfsstoffe Verwendung finden: z.B. Wasser, Ethanol, Lösungsvermittler, Gelbildner, Fettphasen, Träger, Farbpigmente, Geruchs- und Geschmackskorrigenzien.

BEISPIELE

Im folgenden wird die Erfindung durch Beispiele im Detail beschrieben. Sie sollte jedoch nicht als darauf begrenzt angesehen werden.

Beispiel Filmtablette (Mengen pro Tablette)

300 mg Zwiebelextrakt
 349 mg Lactose
 40 mg Cellulose
 20 mg Natriumcrosscarmellose
 18 mg Siliciumdioxid
 4 mg Mg-Stearat
 25 mg Hydroxypropylmethylcellulose
 10 mg Polyethylenglykol (PEG)
 2 mg Farbstoff
 3 mg Titandioxid

Beispiel Creme

15 kg Glycerylstearat
 22 kg Cetylalcohol
 28 kg Neutralöl
 96 kg Vaseline
 0,8 kg Vitamin E
 10 kg Zwiebelextrakt
 26 kg PEG-20 Glycerylstearat
 38 kg 1,2-Propylenglycol
 182 kg Wasser

In Tabelle 2B sind die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Extrakte im Vergleich dargestellt:

Erfindungs- gemäße Extrakte	>10	0,5 - 1,5	20	100	< 0,01	sehr gut	schwach
-----------------------------------	-----	--------------	----	-----	-----------	-------------	---------

Die Parameter wurden wie folgt bestimmt:

Bestimmung des Gehalts an Quercetin-Derivaten

Vorbereitung: Frische Zwiebeln, von denen die äußeren trockenen Schichten abgeschält worden waren, wurden geschnitten und nach dem Einfrieren bei -60°C gefriergetrocknet. Getrocknete Zwiebeln wurden pulverisiert. Zwiebel- oder Extraktpulver wurde in Meßkolben eingewogen (50 bis 100 mg), mit 80 % MeOH gefüllt und 30 min im Ultraschallbad behandelt. Die Suspension wurde zentrifugiert, der Überstand mit Wasser 1:1 verdünnt zur Injektion verwendet ($20\mu\text{l}$).

Analytik: Die Trennung erfolgte an einem Waters-HPLC-System mit Suplcosil LC-18-Säule 150 x 4,6 mm und einem Acetonitril-Phosphorsäure-Gradienten bei einer Flußrate von 1 ml/min. Die Detektion erfolgte bei 270 nm. Im Chromatogramm von Zwiebelproben treten Quercetin-3,4'-di-O-glucosid und Quercetin-4'-glucosid in etwa vergleichbaren Mengen auf. Weiterhin können zwei Di- und drei Monoglukoside sowie freies Quercetin detektiert werden [s. auch Tsushida et al., Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 1996; 43: 642-649]. Die Quantifizierung der Quercetin-Derivate erfolgte über einen externen Referenzstandard bekannten Gehalts (Quercetin-4'-glucosid).

Trockenextrakt aus frischen Zwiebeln

Geschälte Zwiebeln werden mit Hilfe eines geeigneten Gerätes (z.B. Küchenmaschine, Ultraturrax) in einem organischen Lösemittel, vorzugsweise n-Butanol zerkleinert und für 3 - 5 min bei Raumtemperatur zu einem Mus homogenisiert. Das Verhältnis Auszugsmittel zu Frischmasse beträgt 0,5-4:1, vorzugsweise 1-2:1. Zur Abtrennung des Zwiebelrückstandes wird die Suspension zügig filtriert oder zentrifugiert.

Anschließend läßt man die organische Oberphase des Filtrates bzw. des Überstandes absetzen. Nach Abtrennen der wässrigen Unterphase wird die Oberphase einmal mit Wasser gewaschen. Die gewaschene Oberphase wird anschließend zur Trockene eingengt. Das vorhandene organische Restlösemittel kann durch erneutes Auflösen des Extraktes in Wasser und anschließende Trocknung entfernt werden. Der Trockenextrakt weist einen Gehalt an Quercetin-Derivaten von mindestens 10%, vorzugsweise von 20 bis 60 % auf.

Trockenextrakt aus getrockneten Zwiebeln

Getrocknetes Material von geschälten Zwiebeln wird mit Hilfe eines geeigneten Gerätes (z.B. Mixer, Ultraturrax) in einem organischen, Lösemittel, vorzugsweise n-Butanol zerkleinert und für 3 - 5 min bei Raumtemperatur zu einem Mus homogenisiert. Das Verhältnis Auszugsmittel zu Masse getrockneter Zwiebel beträgt 2-25:1, vorzugsweise 7-14:1. Zur Abtrennung des Zwiebelrückstandes wird die Suspension filtriert oder zentrifugiert. Der Filtrat- bzw. Zentrifugenüberstand wird mit Wasser gewaschen. Die gewaschene organische Oberphase wird anschließend zur Trockene eingengt. Das vorhandene Restlösemittel kann durch erneutes Auflösen des Extraktes in Wasser und anschließende Trocknung entfernt werden. Zur Entfernung eventuell vorhandener, störender lipophiler Verbindungen kann der Extrakt mit einem unpolaren Lösungsmittel gewaschen und anschließend erneut getrocknet werden.

Beispiel 1

7500 g frische Zwiebel ohne äußere braune Schalen (enthalten 990 mg Quercetin-Derivate pro kg Frischmasse), wurden in 7,5 l n-Butanol in einem Mixer fein zerkleinert und sofort filtriert. Das Filtrat wurde zur Phasentrennung einige Stunden auf 5 °C gekühlt. Die Oberphase wurde abgetrennt und mit einem Fünftel ihres Volumens an Wasser gewaschen. Die

gewaschene Oberphase wurde zur Trockene eingeeengt. Es wurden 18,9 g Trockenextrakt erhalten. Der Trockenextrakt weist einen Gehalt an Quercetin-Derivaten von 25,9 % auf.

Beispiel 2

500 g frische Zwiebel ohne äußere braune Schalen (enthalten 1930 mg Quercetin-Derivate pro kg Frischmasse) werden in 0,5 l n-Butanol in einem Mixer fein zerkleinert und sofort filtriert. Das Filtrat wird zur Phasentrennung einige Stunden auf 5 °C gekühlt. Die Oberphase wird abgetrennt und mit einem Fünftel ihres Volumens an Wasser gewaschen. Die gewaschene Oberphase wird zur Trockene eingeeengt. Es werden 1,36 g Trockenextrakt erhalten. Der Trockenextrakt weist einen Gehalt an Quercetin-Derivaten von 38,8 % auf.

Beispiel 3

150 g getrocknete Zwiebel ohne äußere trockene braune Schalen (enthalten 0,44% Quercetin-Derivate) werden in 1,1 l n-Butanol in einem Mixer fein zerkleinert und sofort filtriert. Das Filtrat (organische Phase) wird zur Klärung einige Stunden auf 5 °C gekühlt, und mit einem Fünftel seines Volumens an Wasser gewaschen. Die gewaschene Oberphase wird zur Trockene eingeeengt. Es werden 2,88 g Trockenextrakt erhalten. Der Trockenextrakt weist einen Gehalt an Quercetin-Derivaten von 16,14 % auf.

Beispiel 4

150 g getrocknete Zwiebel ohne äußere trockene braune Schalen (enthalten 1,99 % Quercetin-Derivate) werden in 1,1 l n-Butanol in einem Mixer fein zerkleinert und sofort filtriert. Das Filtrat (organische Phase) wird zur Klärung einige Stunden auf 5 °C gekühlt, und mit einem Fünftel seines Volumens an Wasser gewaschen. Die gewaschene Oberphase wird zur Trockene eingeeengt. Es werden 5,74 g Trockenextrakt

erhalten. Der Trockenextrakt weist einen Gehalt an Quercetin-Derivaten von 40,72 % auf.

Beispiel 5

Analyse des Diphenylamingehalts

Verfahren

Das Diphenylamin wird durch Zerkleinern der frischen Zwiebeln im Mixer unter Zugabe von Wasser herausgelöst. Danach wird das Diphenylamin aus einem Teil der Probenlösung durch flüssig/flüssig Extraktion mit Chloroform an Diatomeenerde extrahiert.

Von dieser Probenlösung werden 1 µl splitlos in das GC/MS-System injiziert. Die Zuordnung des Diphenylamins erfolgt über die Retentionszeit und das charakteristische Isotopencluster; die Ermittlung der Konzentration über externe Standardisierung.

Geräteparameter

Gaschromatograph	HP5890 Serie	II Agilent
Temperaturprogramm	50 °C (1 min, 25 °C/min)	
	150 °C (0 min, 10 °C/min)	
	200 °C (0 min, 30 °C/min)	
	320 °C (3 min, 17 °C/min)	
Massenspektrometer	SSQ 7000	Thermo-Finnigan
Injektionssystem	KAS	Gerstel GmbH
Autosampler	A200S	Thermo Finnigan
GC-Kapillarsäule	HP-5 30m; 0.32 mm id ; 0.25 µm Film	
	Agilent	
Software	Xcalibur Revision 1.1	Thermo Finnigan

Aufbereitung der Probe

Es werden 2 g frische Zwiebeln mit 100 ml Wasser im Ultra Turax 10 min behandelt. 20 ml dieser Lösung werden über eine

20 ml Kartusche mit Diatomeenerde geschüttet. Nachdem die Probe eingelaufen ist, wird fünf Minuten gewartet. Anschließend wird mit dreimal je 10 ml Chloroform in einen 25 ml Meßkolben nachgespült (extrahiert). Der Meßkolben wird auf 25 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung werden 1 µl splitlos injiziert.

Berechnung Gehalt Diphenylamin

Die Bestimmung des Gehalts an Diphenylamin erfolgte über eine Dreisatzberechnung durch Vergleich einer Referenzlösung mit reiner Referenzsubstanz.

Beispiel 6

Beschreibung der Verfahren für die Ausarbeitung der Tabelle 2
50 - 100 mg Extrakte werden in einem Meßkolben eingewogen, mit 80 % MeOH gefüllt und 30 min im Ultraschallbad behandelt. Die Suspension wurde zentrifugiert, der Überstand mit Wasser 1:1 verdünnt zur Injektion verwendet (20 µl).

Die Trennung erfolgte an einem Waters-HPLC-System mit Suplcosil LC-18-Säule 150 x 4,6 mm und einem Acetonitril-Phosphorsäure-Gradienten bei einer Flußrate von 1 ml/min. Die Detektion erfolgte bei 270 nm. Im Chromatogramm von Zwiebelproben treten Quercetin-3,4'-di-O-glucosid und Quercetin-4'-glukosid in etwa vergleichbaren Mengen auf. Weiterhin können zwei Di- und drei Monoglukoside sowie freies Quercetin detektiert werden [s. auch Tsushida et al., Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 1996; 43: 642-649]. Die Quantifizierung der Quercetin-Derivate erfolgte über einen externen Referenzstandard bekannten Gehalts (Quercetin-4'-glukosid).

PATENTANSPRÜCHE

1. Extrakt aus frischen oder getrockneten Zwiebeln (*Allium cepa* L.), enthaltend: mindestens 10 %, vorzugsweise 20 - 60 % Quercetin und/oder Quercetin-Derivate.
2. Extrakt gemäß Anspruch 1, enthaltend: mindestens 10 %, vorzugsweise 20 - 60 % Quercetin-Glukoside.
3. Extrakt gemäß Anspruch 1 oder 2 mit einem Verhältnis von Quercetin-3,4'-di-O-glukosid zu Quercetin-4'-O-glukosid von 0,5 - 2.
4. Extrakt gemäß Anspruch 1 bis 3 mit einem Gehalt an freiem Quercetin (Aglykon) von höchstens 4 %, vorzugsweise höchstens 2 %.
5. Extrakt gemäß Anspruch 1 bis 4 mit einem Gehalt an Diphenylamin von < 0,1 %, vorzugsweise < 0,01 %.
6. Verfahren zur Herstellung eines Extraktes aus Zwiebeln gemäß Anspruch 1 bis 5, umfassend die Schritte:
 - Extraktion frischer oder getrockneter Zwiebeln mit einem organischen Lösungsmittel aus der Reihe der Alkohole mit Ausnahme von Methanol und Ethanol, Ketone, Ester, Ether, insbesondere mit 1-, 2-Butanol, Aceton, Ethyl-, und/oder Methylacetat.
 - Gewinnen der organischen Phase.
7. Verfahren gemäß Anspruch 6, wobei das organische Lösungsmittel zur Extraktion der Zwiebeln n-Butanol ist.
8. Verfahren gemäß Anspruch 6 oder 7, umfassend die nachgeschalteten Schritte:

- Waschen der organischen Phase mit Wasser und
 - Gewinnen der organischen Phase.
9. Verfahren gemäß Anspruch 6 oder 7, umfassend die nachgeschalteten Schritte:
- Waschen des Extraktes mit Wasser,
 - Gewinnen und Verdampfen der organischen Phase,
 - Extraktion des Rückstands mit einem unpolarem Lösungsmittel aus der Reihe der Alkane, Alkene, Ether, Ketone, Ester, insbesondere mit n-, iso-Hexan, n-, iso-Heptan, Methyl-tert.-butylether, Aceton und/oder überkritischem Kohlendioxid,
 - Verwerfen der flüssigen organischen Phase bzw. des Extraktes, gewonnen mit überkritischem Kohlendioxid und
 - Trocknen des Rückstands.
10. Verfahren gemäß Anspruch 6 oder 7, umfassend die nachgeschalteten Schritte:
- Waschen des Extraktes mit Wasser,
 - Gewinnen, Einengen oder Verdampfen der organischen Phase,
 - Umlösung des Rückstandes in Wasser,
 - Extraktion des gelösten Rückstands mit einem organischen Lösungsmittel aus der Reihe der Alkane, Alkene, Ether, Ketone, Ester, insbesondere n-, iso-Hexan, n-, iso-Heptan, Methyl-tert.-butylether, Aceton und/oder überkritischem Kohlendioxid und
 - Abtrennung und Verwerfen der organischen Phase.
11. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln.

12. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Nahrungsmitteln.
13. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von diätetischen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln.
14. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Kosmetika.
15. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 11 bis 14 mit antioxidativer, zell-, gefäß-, gewebs- und organprotektiver Wirkung.
16. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 11 bis 14 zur Behandlung und Prophylaxe von Entzündungen.
17. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei die Entzündungen Nieren-, Blasen-, Harnwegs- und Prostataentzündungen im akuten und chronischen Stadium sind.
18. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei die Entzündungen Gelenkentzündungen und rheumatische Erkrankungen im akuten und chronischen Stadium sind.
19. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 11 bis 14 zur Behandlung und Prophylaxe von Herz / Kreislauf-erkrankungen und Atherosklerose.
20. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 11 bis 14 zur Behandlung und Prophylaxe von Diabetes mellitus

begleitenden Erkrankungen, insbesondere Kataraktbildung, Neuropathien und Nierenschädigungen.

21. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 11 bis 14 zur Behandlung und Prophylaxe von Demenzerkrankungen, Parkinson'scher Krankheit und Alzheimer'sche Krankheit.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 30. Mai 2005 (30.05.05) eingegangen:
ursprüngliche Ansprüche 1-21 durch geänderte Ansprüche 1-25 ersetzt].

1. Extrakt aus frischen oder getrockneten Zwiebeln (*Allium cepa* L.), enthaltend: mindestens 10 %, vorzugsweise 20 - 60 % Quercetin und/oder Quercetin-Derivate, erhältlich durch ein Verfahren, umfassend die Schritte:
 - Extraktion frischer oder getrockneter Zwiebeln mit einem organischen Lösungsmittel aus der Reihe der Alkohole mit Ausnahme von Methanol und Ethanol, Ketone, Ester, Ether, insbesondere mit 1-, 2-Butanol, Aceton, Ethyl-, und/oder Methylacetat,
 - Gewinnen der organischen Phase.
2. Extrakt gemäß Anspruch 1, enthaltend: mindestens 10 %, vorzugsweise 20 - 60 % Quercetin-Glukoside.
3. Extrakt gemäß Anspruch 1 oder 2 mit einem Verhältnis von Quercetin-3,4'-di-O-glukosid zu Quercetin-4'-O-glukosid von 0,5 - 2.
4. Extrakt gemäß Anspruch 1 bis 3 mit einem Gehalt an freiem Quercetin (Aglykon) von höchstens 4 %, vorzugsweise höchstens 2 %.
5. Extrakt gemäß Anspruch 1 bis 4 mit einem Gehalt an Diphenylamin von < 0,1 %, vorzugsweise < 0,01 %.
6. Extrakt gemäß Anspruch 1 bis 5, wobei das organische Lösungsmittel zur Extraktion der Zwiebel n-Butanol ist.
7. Extrakt gemäß Anspruch 1 bis 6, umfassend die nachgeschalteten Schritte:

- Waschen der organischen Phase mit Wasser und
- Gewinnen der organischen Phase.

8. Extrakt gemäß Anspruch 1 bis 6, umfassend die nachgeschalteten Schritte:

- Waschen des Extraktes mit Wasser,
- Gewinnen und Verdampfen der organischen Phase,
- Extraktion des Rückstands mit einem unpolaren Lösungsmittel aus der Reihe der Alkane, Alkene, Ether, Ketone, Ester, insbesondere mit n-, iso-Hexan, n-, iso-Heptan, Methyl-tert.-butylether, Aceton und/oder überkritischem Kohlendioxid,
- Verwerfen der flüssigen organischen Phase bzw. des Extraktes, gewonnen mit überkritischem Kohlendioxid und
- Trocknen des Rückstands.

9. Extrakt gemäß Anspruch 1 bis 6, umfassend die nachgeschalteten Schritte:

- Waschen des Extraktes mit Wasser,
- Gewinnen, Einengen oder Verdampfen der organischen Phase,
- Umlösung des Rückstandes in Wasser,
- Extraktion des gelösten Rückstands mit einem organischen Lösungsmittel aus der Reihe der Alkane, Alkene, Ether, Ketone, Ester, insbesondere n-, iso-Hexan, n-, iso-Heptan, Methyl-tert.-butylether, Aceton und/oder überkritischem Kohlendioxid und
- Abtrennung und Verwerfen der organischen Phase.

10. Verfahren zur Herstellung eines Extraktes aus Zwiebeln gemäß Anspruch 1 bis 5, umfassend die Schritte:

- Extraktion frischer oder getrockneter Zwiebeln mit einem organischen Lösungsmittel aus der Reihe der Alkohole mit Ausnahme von Methanol und Ethanol, Ketone, Ester, Ether, insbesondere mit 1-, 2-Butanol, Aceton, Ethyl-, und/oder Methylacetat.

- Gewinnen der organischen Phase.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, wobei das organische Lösungsmittel zur Extraktion der Zwiebeln n-Butanol ist.

12. Verfahren gemäß Anspruch 10 oder 11, umfassend die nachgeschalteten Schritte:

- Waschen der organischen Phase mit Wasser und
- Gewinnen der organischen Phase.

13. Verfahren gemäß Anspruch 10 oder 11, umfassend die nachgeschalteten Schritte:

- Waschen des Extraktes mit Wasser,
- Gewinnen und Verdampfen der organischen Phase,
- Extraktion des Rückstands mit einem unpolaren Lösungsmittel aus der Reihe der Alkane, Alkene, Ether, Ketone, Ester, insbesondere mit n-, iso-Hexan, n-, iso-Heptan, Methyl-tert.-butylether, Aceton und/oder überkritischem Kohlendioxid,
- Verwerfen der flüssigen organischen Phase bzw. des Extraktes, gewonnen mit überkritischem Kohlendioxid und
- Trocknen des Rückstands.

14. Verfahren gemäß Anspruch 10 oder 11, umfassend die nachgeschalteten Schritte:

- Waschen des Extraktes mit Wasser,
- Gewinnen, Einengen oder Verdampfen der organischen Phase,
- Umlösung des Rückstandes in Wasser,
- Extraktion des gelösten Rückstands mit einem organischen Lösungsmittel aus der Reihe der Alkane, Alkene, Ether, Ketone, Ester, insbesondere n-, iso-Hexan, n-, iso-Heptan, Methyl-tert.-butylether, Aceton und/oder überkritischem Kohlendioxid und
- Abtrennung und Verwerfen der organischen Phase.

15. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln.
16. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Nahrungsmitteln.
17. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von diätetischen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln.
18. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Kosmetika.
19. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 15 bis 18 mit antioxidativer, zell-, gefäß-, gewebs- und organprotektiver Wirkung.
20. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 15 bis 18 zur Behandlung und Prophylaxe von Entzündungen.
21. Verwendung gemäß Anspruch 20, wobei die Entzündungen Nieren-, Blasen-, Harnwegs- und Prostataentzündungen im akuten und chronischen Stadium sind.
22. Verwendung gemäß Anspruch 20, wobei die Entzündungen Gelenkentzündungen und rheumatische Erkrankungen im akuten und chronischen Stadium sind.
23. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 15 bis 18 zur Behandlung und Prophylaxe von Herz / Kreislauferkrankungen und Atherosklerose.
24. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 15 bis 18 zur

Behandlung und Prophylaxe von Diabetes mellitus begleitenden Erkrankungen, insbesondere Kataraktbildung, Neuropathien und Nierenschädigungen.

25. Verwendung der Extrakte gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Ansprüchen 15 bis 18 zur Behandlung und Prophylaxe von Demenzerkrankungen, Parkinson'scher Krankheit und Alzheimer'sche Krankheit.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/000750

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/187207 A1 (GOUPY PASCALE ET AL) 12 December 2002 (2002-12-12) claims 58,49,51 example 2 figure 4 paragraphs '0071!, '0116! -----	1-5, 11-21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 March 2005

Date of mailing of the international search report

29/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peris Antoli, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000750

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2002187207	A1	12-12-2002	FR 2820738 A1	16-08-2002
			CA 2437970 A1	22-08-2002
			EP 1362021 A1	19-11-2003
			WO 02064536 A1	22-08-2002
			NZ 527545 A	27-08-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000750

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2002/187207 A1 (GOUPY PASCALE ET AL) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) Ansprüche 58,49,51 Beispiel 2 Abbildung 4 Absätze '0071!, '0116! -----	1-5, 11-21

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. März 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/03/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peris Antoli, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000750

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2002187207	A1	12-12-2002	FR	2820738 A1	16-08-2002
			CA	2437970 A1	22-08-2002
			EP	1362021 A1	19-11-2003
			WO	02064536 A1	22-08-2002
			NZ	527545 A	27-08-2004
