



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2008 012 909 A1 2009.09.10

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2008 012 909.7

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 36/87 (2006.01)**

(22) Anmeldetag: 06.03.2008

**A61K 31/7034 (2006.01)**

(43) Offenlegungstag: 10.09.2009

**A61P 9/10 (2006.01)**

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,  
55218 Ingelheim, DE**

(72) Erfinder:

**Erfinder wird später genannt werden**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verwendung von Flavonoidverbindungen für die Prophylaxe und Therapie ischämischer oder entzündlicher Herz- und Kreislauferkrankungen**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Flavonoidverbindungen, insbesondere von Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid und Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid und deren Glucosiden, zur Vorbeugung von Erkrankungen des Herzens. Als besonders vorteilhafte Quelle für die betreffenden Flavonoidverbindungen hat sich Extrakt von rotem Weinlaub erwiesen.

**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Flavonoidverbindungen, insbesondere von Flavonolglucosiden und Flavonolglucuroniden, speziell von Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucosid, Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucosid sowie der entsprechenden Glucuronide, Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid und Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid, zur Vorbeugung von Erkrankungen des Herzens und des Blutkreislaufsystems. Als besonders vorteilhafte Quelle für die betreffenden Flavonolverbindungen haben sich bestimmte Gemüseextrakte, z. B. aus Endivie, Sellerie oder Extrakt von rotem Weinlaub erwiesen.

**Erfindungshintergrund**

**[0002]** Ischämisch bedingte Organfunktionsstörungen stellen nach wie vor die Haupttodesursache in allen industrialisierten Ländern dar, an erster Stelle Herzinfarkte und immer häufiger auch septisch bedingte Perfusionsstörungen. In den letzten 10–15 Jahren wurde wiederholt der vorteilhafte Effekt eines umfangreichen Verzehrs von Obst und Gemüse auf die Herzgesundheit und speziell das Herzinfarktrisiko im Rahmen von epidemiologischen Studien belegt (Yusuf et al., Lancet 2004; 364 (9438): 937–952; Knekt et al., BMJ 1996; 312: 478–481; Feng et al., Lancet 2006; 367: 320–326). Ein aktueller Cochrane Review umfassend 23 Studien kam zu dem Schluß, daß die Einnahme von Gemüse die Herzgesundheit positiv beeinflußt. Alleiniger Verzehr von Obst schien andererseits keinen signifikanten Effekt auf die Herzgesundheit zu haben (Brunnen et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD002128).

**[0003]** Üblicherweise wird in betreffenden Studien die Art des verabreichten Obstes oder Gemüses nicht erwähnt. Daher erscheint es schwierig, Kriterien festzulegen, die einen positiven Effekt der Ernährung auf die Herzgesundheit gewährleisten. So wurden Polyphenole als wichtiger Faktor vorgeschlagen. Jedoch umfaßt die Klasse der Polyphenole eine umfangreiche Palette an Untergruppen, wie z. B. Catechine, Flavonoide, Procyanidine oder Isoflavone. Allen diesen Untergruppen wurden aufgrund von in vitro Studien mannigfaltige, zell- bzw. organprotektive Wirkungen zugeschrieben. Dabei wird entsprechendes Pflanzenmaterial, das reich an Polyphenolen ist und aus der Pflanze extrahiert wurde, in direkten Kontakt mit Zell- oder Organsystemen gebracht. Jedoch kommen in vivo die Zielorgane nicht auf die gleiche Weise mit den Substanzen in Kontakt. Zum einen werden eine Vielzahl von Polyphenolen praktisch nicht im Verdauungstrakt absorbiert. Weiterhin durchlaufen die absorbierten Substanzen eine Verstoffwechselung (Manach et al. Am J Clin Nutr 2005; 81 (1

Suppl): 230S–242S). Daher ist aus in vitro Studien weder klar, ob wirklich eine ausreichend hohe Konzentration eines Stoffes den Blutkreislauf erreicht, noch, ob der im Blutkreislauf dann befindliche Stoff noch physiologisch relevant ist (Manach et al. Am J Clin Nutr 2005; 81 (1 Suppl): 230S–242S; Kroon et al. Am J Clin Nutr 2004; 80: 15–21).

**[0004]** Quercetin ist eines der am meisten untersuchten Flavonole, sowohl in vitro als auch nach parenteraler Verabreichung an Tiere (Formica et al., Fd Chem. Toxic 1995; 12: 1061–1080). Jedoch wird Quercetin nur in geringem Umfang absorbiert (Manach et al. Am J Clin Nutr 2005; 81 (1 Suppl): 230S–242S). Quercetin kommt in der Natur in Form von Glycosiden und Glucuroniden vor (McAnlis et al., Eur J Clin Nutr 1999; 53 (2): 92–96; Graefe et al., Journal of Clinical Pharmacology 2001; 41 (5): 492–499). Es wurde gefunden, daß die entsprechenden Flavonolglucoside in gewissem Umfang absorbiert werden und im Plasma in Form der jeweiligen Glucuronide vorkommen. Über die in vivo Effekte dieser Verbindungen ist nur wenig bekannt. Insbesondere liegen bisher keine Studien vor über eine Schutzwirkung von Flavonolglucuroniden auf das menschliche Herz. Es wurde bezweifelt, daß Quercetin-glucuronid einen Effekt auf die LDL Oxidation haben könnten, die ein wichtiger Mechanismus im Rahmen des Herzversagens ist (McAnlis et al., Eur J Clin Nutr 1999; 53 (2): 92–96).

**Zusammenfassung der Erfindung**

**[0005]** Es wurde nun gefunden, daß Flavonoide, speziell Flavonolglucuronide, insbesondere Quercetin-3-O- $\beta$ -D-glucuronid und Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-glucuronid, eine das Herz schützende Wirkung haben. Speziell die Wahrscheinlichkeit von Herzinfarkten und Herzversagen kann durch Gaben dieser Substanzen verringert werden.

**[0006]** Flavonolglucuronide werden im gastrointestинаln Trakt nur schlecht absorbiert. Daher kommen bei bisherigen medizinischen Anwendungen (z. B. bei der Therapie der CVI) ihre entsprechenden Glucoside als Prodrugs zur Anwendung. Extrakt aus rotem Weinlaub ist besonders reich an Quercetin-glucosid und Kämpferol Glucosid. Es sind menschliche Kinetikdaten verfügbar, die belegen, daß beide Verbindungen nach oraler Aufnahme und Resorption durch den Darm im Plasma praktisch vollständig in Form ihrer jeweiligen Glucuronide vorliegen. Über orale Zufuhr werden Plasmakonzentrationen erreicht, die für einen prophylaktischen Schutz vor Herz- und Kreislauferkrankungen als ausreichend erachtet werden. Im Falle akuter ischämischer oder entzündlich bedingter und lebensbedrohlicher Organfunktionsstörungen, sollten die rein dargestellten Wirkstoffe besser nicht oral, sondern intravasal, am besten intraarteriell appliziert werden.

**[0007]** Zur Verbesserung bzw. Vermeidung ischämischer oder entzündlicher Prozesse bzw. Zustände umfaßt die vorliegende Erfindung daher auch eine intraarterielle Applikation und Verwendung von rein hergestelltem Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid und/oder Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid zur Verminderung des Risikos funktioneller Organausfälle, wobei sich letztere unter analogen Bedingungen an allen Organen und nicht alleine am Herzen einstellen können. Weiterhin wird auch die Verwendung von Quercetin-glucosid und/oder Kämpferolglucosid allein oder als Extrakt aus rotem Weinlaub, der eine hohe Konzentration beider Verbindungen aufweist, als Prodrug für die perorale Verabreichung beansprucht.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0008]** „Flavonolverbindungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Substanzen mit einer 3-Hydroxyflavonstruktur, insbesondere solche mit freien Hydroxylgruppen. Bevorzugte Flavonole sind Abkömmlinge des Quercetins und des Kämpferols. Besonders bevorzugte Flavonolverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Quercetin-glucuronid und Kämpferolglucuronid, insbesondere Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid und Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid.

**[0009]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind verschiedene Applikationswege möglich. Zum einen können Flavonoidverbindungen, bevorzugt Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid und Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid, intravaskulär, auch intraarteriell verabreicht werden. Damit wäre auch die Problematik der geringen Absorption durch den Verdauungstrakt umgangen.

**[0010]** Allerdings eignet sich eine solche intravasale Applikation nur bedingt für routinemäßige Vorbeugemaßnahmen.

**[0011]** Alternativ können die Flavonolverbindungen auch peroral verabreicht werden. Zu diesem Zweck bieten sich neben den entsprechenden reinen Glucosiden, die dann als „Prodrugs“ wie eingangs beschrieben zu den entsprechenden Glucuroniden verstoffwechselt werden, vor allem Pflanzenextrakte an, die reich an Flavonoiden sind. Besonders vorteilhaft sind in diesem Zusammenhang Extrakte aus rotem Weinlaub, die einen hohen Gehalt an Flavonoiden aufweisen. Besonders bevorzugt ist hierbei der in EP 1 225 810 beschriebene Extrakt aus rotem Weinlaub, der sowohl als wässriger Extrakt als auch als Trockenextrakt vorliegen kann. Dieser Extrakt ist besonders reich an Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucosid und Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucosid und kann sowohl als Tropfen oder als Kapsel oder Tablette verabreicht werden. Der in EP 1 225 810 genannte Extrakt enthält 2 bis 20% Flavonoide, wobei der wässrige Extrakt von roten Weinblättern erhältlich ist durch ein Verfahren, wel-

ches die folgenden Schritte umfasst:

- (a) Sammeln von roten Weinblättern zu einem Zeitpunkt, an dem der Flavonoidgehalt ein Optimum erreicht;
- (b) Trocknen und Zerkleinern der Blätter;
- (c) Schneiden der Blätter in Stücke;
- (d) Extrahieren der Blätter mit Wasser bei Temperaturen von 60 bis 80°C für 6 bis 10 Stunden durch vollständige Perkolation;
- (e) gegebenenfalls Konzentrieren des erhaltenen Extrakts.

**[0012]** Ein so erhaltener Extrakt wird unter der Bezeichnung AS195 von Boehringer Ingelheim vermarktet.

**[0013]** Dieser Extrakt eignet sich für orale Verabreichung insbesondere in einer festen Dosierungsform, d. h. einer Kapsel oder Tablette, die zu 20 bis 60% aus einem wässrigen Extrakt aus roten Weinblättern mit einem hohen Gehalt an Flavonoiden von 2–15% besteht. Eine weitere bevorzugte Dosierungsform besteht aus Tropfen mit einem Gehalt an 3 bis 90% des Extrakts. Zu weiteren geeigneten Verabreichungsformen können beschichtete Tabletten, Sirups oder dgl. gehören. Der Extrakt ist durch einen hohen Gehalt an 2 bis 20% und vorzugsweise 2 bis 10% an biologisch aktiven Flavonoiden gekennzeichnet.

**[0014]** Trägerstoffe oder Excipienten können während der Trocknung zugesetzt werden, um die weitere Verarbeitung des Extrakts zu erleichtern. Bei derartigen Trägerstoffen oder Excipienten kann es sich um Siliciumdioxid, Maltodextrin, Glucosesirup, Cellulose und dgl. handeln.

**[0015]** Bevorzugte Verabreichungsformen sind Tabletten, einschließlich beschichtete Tabletten oder Kapseln. Es können aber auch flüssige Präparate, vorzugsweise Tropfen, gewählt werden.

**[0016]** Eine bevorzugte Ausführungsvariante für eine oral verabreichbares Präparat im Sinne der vorliegenden Erfindung ist eine filmbeschichtete Tablette, insbesondere wie in EP 1 581 195 vorgeschlagen.

**[0017]** Die dort offenbarte Filmtablette enthält 50 bis 70% eines Trockenextraktes aus rotem Weinlaub mit einem Flavonoidgehalt von 2–15%, der nach dem oben beschriebenen wässrigen Extraktionsverfahren hergestellt wurde.

**[0018]** Weiterhin enthält die Filmtablette Hilfsstoffe im Kern der Tablette. Das Gewichtsverhältnis von Extrakt zu den Hilfsstoffen beträgt von 1:1 zu 2:1, vorzugsweise von 1.1:1 zu 1.8:1, vorzugsweise von 1.25:1 zu 1.75:1.

**[0019]** Eine beispielhafte Filmtablette enthält

- (a) 50 bis 70 Gew.-% Trockenextrakt aus rotem

Weinlaub;  
 (b) 25 bis 49 Gew.-% Hilfsstoffe, und  
 (c) 1 bis 5 Gew.-% Filmschicht,

basierend auf der Gesamtmasse der Filmtablette.

**[0020]** In einer beispielhaften Ausführungsform bestehen die Hilfsstoffe (b) aus

- 70 to 85 Gew.-% eines Bindemittels,
- 0,5 to 12,5 Gew.-% eines Sprengmittels,
- 5 to 15 Gew.-% eines Füllstoffs, und
- 1 to 5 Gew.-% eines Fließ- und Schmiermittels

basierend auf der Gesamtmasse der Hilfsstoffe.

**[0021]** "Bindemittel" bedeutet einen Hilfsstoff, der Bestandteile untereinander verbindet. Bevorzugte Bindemittel sind: Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, Sorbitol, Stärke, Povidon, Copolymeren von Vinylpyrrolidon mit anderen Derivaten (Copovidone), Cellulose Derivate, insbesondere Methylhydroxypropylcellulose, z. B. Methocel A 15 LV, und Gemische davon. Die bevorzugten Bindemittel sind Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose und/oder Povidon. Die vorgenannten Bindemittel werden in einem Bereich von 15–45 Gew.-%, vorzugsweise 25–40 Gew.-%, vorzugsweise 33 Gew.-%, gemessen am Gesamtgewicht der Tablette, eingesetzt.

**[0022]** Die erfindungsgemäße Tablette enthält zusätzlich zu den vorgenannten Inhaltsstoffen auch Sprengmittel. Diese sind vorzugsweise ausgewählt aus Natrium Stärke Glycolat, Crospovidon, Croscarmellose Natriumsalz (Natriumsalz von Cellulose Carboxymethylether, vernetzt), Natrium-Carboxymethylcellulose, getrocknete Maisstärke, colloidales wasserfreies Silica und Gemische davon. Die vorgenannten Sprengmittel werden in einem Bereich von 0.5–10 Gew.-%, vorzugsweise von 1.5–7.5 Gew.-%, gemessen am Gesamtgewicht der Tablette, eingesetzt.

**[0023]** Die erfindungsgemäße Tablette umfaßt auch einen Füllstoff, welcher als inertes, anorganisches Metalloxid oder -phosphat oder -hydrogenphosphat beschrieben wird. Calciumhydrogenphosphat ist der bevorzugte Füllstoff. Die vorgenannten Füllstoffe werden in einem Bereich von 1–10 Gew.-%, vorzugsweise von 2–8 Gew.-%, gemessen am Gesamtgewicht der Tablette, eingesetzt.

**[0024]** Die erfindungsgemäße Tablette enthält zusätzlich zu den vorgenannten Inhaltsstoffen auch Fließmittel und/oder Schmiermittel. Diese umfassen Siliziumdioxid, Talkum, Stearinäure, Natrium Stearylumfumarat, Magnesium Stearat und Glyceroltribehenate. Die vorgenannten Fließ und Schmiermittel werden in einem Bereich von 0.1–10 Gew.-%, vorzugsweise von 0.6 and 1.5 Gew.-%, gemessen am Gesamtgewicht der Tablette, eingesetzt.

**[0025]** Weitere geeignete Quellen für Flavonole sind Gemüseextrakte, z. B. aus Endivie, Sellerie u. ä.

**[0026]** Nachstehend werden experimentelle Untersuchungen beschrieben, in denen die Wirkung von Flavonolen in ischämischen Zuständen betrachtet wurde.

Präservierungsprotokoll für Meerschweinchen-Herzen

**[0027]** Weibliche Meerschweinchen (250–330 g) wurden als Herzspender eingesetzt. Nach Dekapitierung der Tiere wurden ihre Herzen explantiert und in eine Langendorff Apparatur eingebracht (Eigenkonstruktion). Die Perfusion unter Normalbedingungen erfolgte retrograd über die Aorta unter einem konstanten Druck von 60 mm Hg für 3 min (Modus 1). Zur Perfusion wurde 37°C-warmer Krebs-Henseleit-Bicarbonatpuffer (KHM) ohne Zusatz von Quercetiglucuronid (QG) verwendet, der vor Verwendung mit Carbo- gen begast wurde. Nach Kanülierung des linken Vorhofs wurde auf den Arbeitsmodus umgeschaltet (Modus 2) mit einer Preload von 10 mmHg und einem afterload von 60 mmHg. Nach 2-minütiger perfusion wurden die Basisfunktionen registriert, im Einzelnen: Aortenfluß, Koronarfluß, Auswurfsleistung, Herzfrequenz, systolisches Druckmaximum, arterieller Mitteldruck, sowie das Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Druckmaximum. Danach erfolgte Um- schaltung in den Modus 1, und die Herzen wurden – eingeteilt in 2 Gruppen – ohne bzw. mit Zusatz von 100 µM QG mit nun eingesetzter, 4°C-kalter HTK-Lösung (= kardioprotektive Lösung nach Bretschneider) bis zum jeweils eingetretenen Herzstillstand weiter perfundiert, und dann im selben Perfusionsmedium (jeweils 30 ml) bei 4°C für einen Zeitraum von 8 h im Dunkeln aufbewahrt. Danach wurden die Herzen erneut in die Langendorff-Apparatur eingebracht und unter Normalbedingungen im Modus 1 perfundiert. Schließlich wurde wieder in den Arbeitsmodus umge- schaltet und die oben definierten Leistungsdaten auch unter diesen Bedingungen gemessen. Ergebnis: Alle erfassten Werte lagen in den während ihrer 8-stündigen Ischämie mit QG-Zusatz präservierten Herzen um 25–35% über dem der Vergleichsherzen (kein Zusatz von QG zur HTK-Lösung).

Präservierungsprotokoll für humane Herzspitzen

**[0028]** Im Verlauf von Herztransplantationen explantierte menschliche Herzen von Patienten mit bekannter Blutgruppe dienen als Ausgangsmaterial zur Präparation von perfusionsfähigen Herzspitzen. Über in die quergeschnittenen epikardialen Koronararterien eingebundene Kanülen erfolgt für 30 min bei 37°C eine Zirkumfusion mit 100 ml der Plasmasubstitu- tionslösung „Biseko“ (Fa. Bioteest, Dreieich), in der das Gesamtcalcium zuvor auf 2,5 mM eingestellt worden ist. Dieses Protokoll wird mit einem weiteren 100

ml-Aliquot eingestellter und angewärmer Bisekolösung wiederholt. Nun wird ein Gemisch von 96 ml mit Ca-substituiertem Biseko und 4 ml eines hochtourig sedimentierten Überstands einer Suspension hochkonzentrierter, durch Zusatz von 100 µM ADP und 1 µM FMLP zuvor aktivierter neutrophiler Granulozyten (PMN) und Thrombozyten (T) (ca. 10<sup>6</sup> bzw. 10<sup>7</sup>/ml) für 10 min bei 37°C durch das Koronarsystem der Herzspitzen zirkumperfundiert, bzw. – in einer anderen Versuchsgruppe – dem Zirkumperfusat auch noch 100 µM QG zugesetzt. Danach werden dem Zirkumperfusat 50 ml gruppengleiches Vollblut beigemengt, in dem die PMN und T unmittelbar davor durch Zusatz von FMLP und ADP aktiviert werden (analoger Konzentrationen wie oben), bzw. in dem – in der 2. Versuchsgruppe – auch noch 100 µM QG enthalten sind. Es schließt sich jeweils eine 45minütige Zirkumperfusion unter 37°C an. Dann wird Evans Blue bis zur deutlichen Blaufärbung zugesetzt, – nach weiteren 3 min Zirkumfusion – die blau markierten Bereiche der jeweiligen Herzspitzen präpariert, in Form kleiner Würfel (5 mm Kantenlänge) zerschnitten, und in flüssigem Stickstoff eingefroren. Aus dem gefrorenen Gewebe werden histologische Schnitte (Schnittdicke 30 µm) angefertigt und Arteriolen bzw. Venulen im Myokardgewebe aufgrund ihrer typischen Markerenzyme (Alkalische Phosphatase bzw. Dipeptydylamino-Peptidase) identifiziert. Die PMN werden mit monoklonalem anti-PMN-Antikörper (MBL, Japan), die T mit monoklonalem anti-CD61 immunhistologisch identifiziert und unter dem Mikroskop auszählten. Ergebnis: Während es in Abwesenheit von QG zu massiven Plättchen-thromben speziell im Bereich der koronaren Arteriolen und zur Adhäsion und Diapedese der PMN selektiv in den Venulen kommt, sind derartige pathophysiologische Interaktionen der beiden Blutzellarten mit dem koronaren Gefäßsystem in Gegenwart des Flavonoids nicht zu entdecken.

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

**Zitierte Patentliteratur**

- EP 1225810 [0011, 0011]
- EP 1581195 [0016]

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- Yusuf et al., Lancet 2004; 364 (9438): 937–952 [0002]
- Knekt et al., BMJ 1996; 312: 478–481 [0002]
- Feng et al., Lancet 2006; 367: 320–326 [0002]
- Brunnet et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD002128 [0002]
- Manach et al. Am J Clin Nutr 2005; 81 (1 Suppl): 230S–242S [0003]
- Manach et al. Am J Clin Nutr 2005; 81 (1 Suppl): 230S–242S [0003]
- Kroon et al. Am J Clin Nutr 2004; 80: 15–21 [0003]
- Formica et al., Fd Chem. Toxic 1995; 12: 1061–1080 [0004]
- Manach et al. Am J Clin Nutr 2005; 81 (1 Suppl): 230S–242S [0004]
- McAnlis et al., Eur J Clin Nutr 1999; 53 (2): 92–96 [0004]
- Graefe et al., Journal of Clinical Pharmacology 2001; 41 (5): 492–499 [0004]
- McAnlis et al., Eur J Clin Nutr 1999; 53 (2): 92–96 [0004]

**Patentansprüche**

1. Verwendung von Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid und/oder Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid zur Vorbeugung von ischämisch oder entzündlich bedingten Erkrankungen des Herzens.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid und/oder Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid intravaskulär verabreicht werden.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid und/oder Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucuronid peroral in Form ihrer entsprechenden Glucoside verabreicht werden.
4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucosid und/oder Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucosid isoliert verwendet werden.
5. Verwendung nach Anspruch 3, wobei Quercetin-3-O- $\beta$ -D-Glucosid und/oder Kämpferol-3-O- $\beta$ -D-Glucosid Teil einer Zusammensetzung sind.
6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Zusammensetzung ein Extrakt aus rotem Weinlaub ist.
7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei als Extrakt der als AS195 vermarktete verwendet wird.
8. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Erkrankungen des Herzens ausgewählt sind aus Herzinfarkten und Herzversagen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen