

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510065756.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 8/00 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年9月24日

[11] 授权公告号 CN 100420440C

[22] 申请日 2001.6.28

[21] 申请号 200510065756.5

分案原申请号 01812108.X

[30] 优先权

[32] 2000.6.28 [33] JP [31] 2000-194825

[32] 2000.6.30 [33] JP [31] 2000-198733

[32] 2000.6.30 [33] JP [31] 2000-198734

[73] 专利权人 龟甲万株式会社

地址 日本千叶县

[72] 发明人 山本大地 金森智子 山口典男

齐藤实 辻亮平 小幡明雄

[56] 参考文献

JP4169526A 1992.6.17

JP63218619A 1988.9.12

Caffeoylguinic acids from flower of *Arnica montana* and *Arnica chamissonis*. Merfort Irmagard. *Phytochemistry*, Vol. 31 No. 1. 6. 1992

Contents and Cooking Loss Three Quinic Acid Derivatives from Garland (*Chrysanthemum coronarium* L. Tojiro TSUSHIDA et al. *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 46 No. 4. 1998

审查员 卢立明

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 汪惠民

权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图 9 页

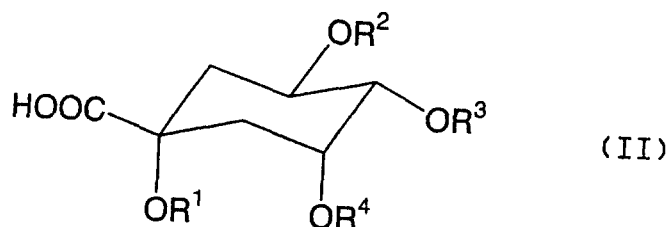
[54] 发明名称

抗变态反应剂、含有它的药品、食品或化妆品及它们的制备方法

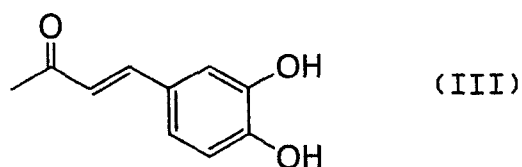
[57] 摘要

本发明提供以番茄提取物、番茄果皮、柑桔素查耳酮或其衍生物、三咖啡酰基奎尼酸或其衍生物、二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸或其衍生物中至少一种为有效成分的抗变态反应剂、组胺释放抑制剂或白三烯释放抑制剂；含有所述抗变态反应剂、组胺释放抑制剂或白三烯释放抑制剂的为特征的药品、食品 and 化妆品；一种用有机溶剂提取原料番茄为特征的抗变态反应剂的制备方法。

1.下述通式 (II) 所示的三咖啡酰基奎尼酸或其药理上许可的盐、酯在制备抗变态反应剂中的用途:

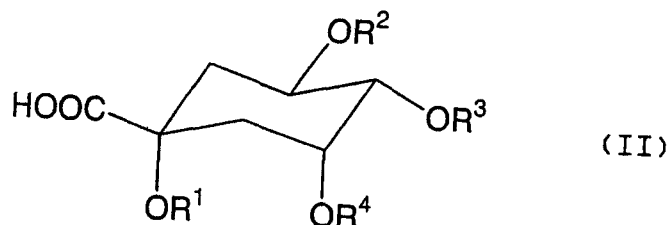


式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中, 一个表示氢原子、其余三个表示为下述结构式 (III) 的咖啡酰基,



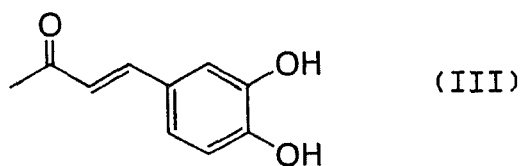
2.根据权利要求1所述的用途, 其中三咖啡酰基奎尼酸是3,4,5-三咖啡酰基奎尼酸。

3.下述通式 (II) 所示的三咖啡酰基奎尼酸或其药理上许可的盐、酯在制备组胺释放抑制剂中的用途:



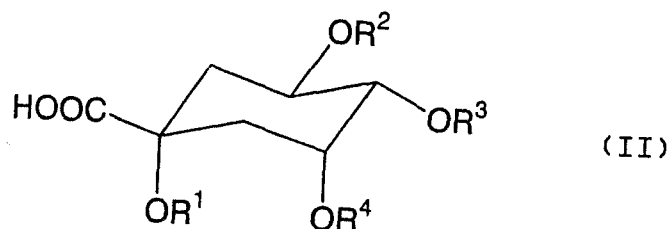
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中, 一个表示氢原子、其余三个表示为下述结构

式 (III) 的咖啡酰基,

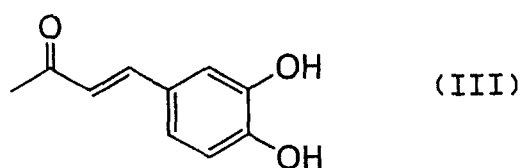


4. 根据权利要求3所述用途, 其中所述三咖啡酰基奎尼酸是3,4,5-三咖啡酰基奎尼酸。

5. 下述通式 (II) 所示的三咖啡酰基奎尼酸或其药理上许可的盐、酯在制备白三烯释放抑制剂中的用途,



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中, 一个表示氢原子、其余三个表示为下述结构式 (III) 的咖啡酰基,



6. 根据权利要求5所述的用途, 其中三咖啡酰基奎尼酸是3,4,5-三咖啡酰基奎尼酸。

抗变态反应剂、含有它的药品、食品或化妆品及它们的制备方法

本申请是申请日为2002年12月30日、申请号为01812108X的分案申请。

技术领域

本发明涉及由番茄产生的抗变态剂、组胺释放抑制剂或白三烯释放抑制剂及它们的制备方法，更具体地说是涉及有效成分为柑桔素查耳酮或咖啡酸衍生物的抗变态反应剂、组胺释放抑制剂或白三烯释放抑制剂、含有它们的药品、食品或化妆品及它们的制备方法。

背景技术

近年来支气管哮喘，成人中的花粉病、幼儿的特应性皮炎等变态反应性疾病的患者增多，已经成为很严重的社会问题。具有某种变态反应的人现在已经达到三个人中就有一个人的程度，可以说成为了全民性疾病。在一般的变态反应中有过敏型（I型）、细胞毒型（II型）、Alsas型（III型）以及细胞间介型（延迟型）（IV型）的四种类型，最近特别成问题的花粉病是属于I型变态反应。另外，特应性皮炎也主要属于I型变态反应。

在该I型变态反应中，由于抗原的侵入而产生的IgE抗体与肥大细胞上的Fc受体结合，若再次侵入的抗原与该IgE抗体结合，肥大细胞内颗粒就释放组胺或白三烯等化学递质（化学物质），而直接或间接的引起伴有哮喘或鼻炎、喷嚏、稀鼻涕、眼痒等症状的急性炎症反应。所以为防止I型变态反应，只要阻断所述路径的任何一个就可以。

以往，对于具有抗变态反应作用的药物成分进行了很多研究，并且已经报道了很多具有该作用的合成类化合物。例如具有抑制肥大细胞释放组胺活性或抑制巨噬细胞释放白三烯活性（也称为白三烯产生抑制）的成分，能够有望具有作为抗变态反应的效果。但是具有抗变态反应活性的天然物质还很少。进一步具有充分的抗变态反应活性的安全的天然

物质就几乎没有。为此，在医疗领域人们就特别期望对具有充分的抗变态反应活性的化合物的探索和对抗变态反应剂的开发。

本发明的目的在于提供新型的抗变态反应剂、含有它的药品、食品或化妆品以及其制备方法。

本发明人等将抑制组胺释放活性作为变态反应性疾病的有效治疗指标，为探索新型抗变态反应剂进行了锐意的研究。结果发现在番茄中含有抗变态反应活性成分，以及具有抗变态反应活性的组份主要存在于番茄的果皮中。另外，本发明人等发现具有所述抗变态反应活性的组份为柑桔素查耳酮及咖啡酸衍生物的三咖啡酰基奎尼酸和二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸，它们具有抑制组胺的释放活性以及作为抗变态反应剂有效。进而发现这些化合物的抗变态反应活性也比已知的具有该活性的其它咖啡酸衍生物（咖啡酸或二咖啡酰基奎尼酸）的活性强。根据这些发现完成了本发明。

发明内容

即本发明涉及以下的抗变态反应剂、含有它的药品、食品或化妆品及它们的制备方法。

- (1) 有效成分为番茄提取物的抗变态反应剂。
- (2) 有效成分为番茄提取物的组胺释放抑制剂或白三烯释放抑制剂。
- (3) 有效成分为番茄果皮的抗变态反应剂。
- (4) 有效成分为柑桔素查耳酮或其衍生物的抗变态反应剂。
- (5) 有效成分为柑桔素查耳酮或其衍生物的组胺释放抑制剂或白三烯释放抑制剂。
- (6) 有效成分为三咖啡酰基奎尼酸或其衍生物的抗变态反应剂。
- (7) 有效成分为二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸或其衍生物的抗变态反应剂。
- (8) 有效成分为三咖啡酰基奎尼酸、二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸或其衍生物中任何一种的组胺释放抑制剂。
- (9) 有效成分为三咖啡酰基奎尼酸或其衍生物的白三烯释放抑制剂。

剂。

- (10) 含有所述(1)、(3)、(4)、(6)或(7)中记载的抗变态反应剂为特征的药品、食品或化妆品。
- (11) 含有所述(2)、(5)、(8)或(9)中记载的组胺释放抑制剂或白三烯释放抑制剂为特征的药品、食品或化妆品。
- (12) 一种抗变态反应剂的制备方法,其特征在于:用溶剂提取原料番茄。

附图说明

图1是表示以实施例1~3制备的组胺释放抑制剂成分(柑桔素查耳酮)的¹H-NMR谱。

图2是表示以实施例1~3制备的组胺释放抑制剂成分(柑桔素查耳酮)的¹³C-NMR谱。

图3是表示以实施例1~3制备的组胺释放抑制剂成分(柑桔素查耳酮)的LC-MS。

图4是表示实施例1~4中所述具有组胺释放抑制活性的化合物(三咖啡酰基奎尼酸)的¹H-NMR谱。

图5是表示实施例1~4中所述具有组胺释放抑制活性的化合物(三咖啡酰基奎尼酸)的¹³C-NMR谱。

图6是表示实施例1~4中所述具有组胺释放抑制活性的化合物(三咖啡酰基奎尼酸)LC-MS。

图7是表示实施例2(2)中所述组胺释放抑制活性的测定结果。

图8是表示在小鼠耳廓浮肿模型中柑桔素查耳酮显示过敏性抑制作用的图。

图9是表示在小鼠耳廓浮肿模型中三咖啡酰基奎尼酸显示过敏性抑制作用的图。

图10是表示在小鼠耳廓浮肿模型中经口给药时三咖啡酰基奎尼酸显示过敏性抑制作用的图。

具体实施方式

以下对本发明进行进一步的详细说明。

1.有效成分为番茄提取物的抗变态反应剂

本发明的抗变态反应剂，其特征在于有效成分为番茄提取物。番茄提取物，例如可以通过用适当的溶剂提取原料番茄而制备。

作为用于提取的原料番茄，除整个植物体外，还可以是果实、果皮、果汁等任意部位。特别优选的部位是含有具有抗变态反应活性成分（以下[抗变态反应活性成分]）较多的果皮。另外，原料番茄，也可以是将番茄果实榨汁后所得的榨汁残渣。榨汁残渣因为含果皮较多，所以是特别优选的。原料番茄的品种无特殊限定，可以使用一般流通的生食用、加工用的品种。

原料番茄含水分较多时，为了能够更好的操作，优选使用干燥后的。具体地说，例如，优选在50~150℃下用太阳光或热风干燥1~24小时，减少含水量。另外，为提高提取效率，原料优选粉碎后使用。对于粉碎方法无特殊限制，可以举出利用乳钵粉碎方法；利用旋转搅拌器、高速搅拌器等粉碎机粉碎地方法。原料番茄优选粉碎到16目以下。

用于高浓度提取抗变态反应活性成分的优选的原料番茄，是将番茄果皮或番茄榨汁残渣干燥后进行粉碎。

用于提取的溶剂，只要是能够提取出抗变态反应活性成分的溶剂，就没有特殊限制，可以使用普通的极性溶剂、两性溶剂等。作为溶剂，例如可以使用有机溶剂、含有有机溶剂的溶剂、或水和有机溶剂的混合液。

所谓有机溶剂，例如除低级醇（具体的有乙醇、甲醇、丙醇、丁醇）、醚类（具体的有乙醚）、卤代烃类（具体的有氯仿）、腈类（具体的有乙腈）、酯类（具体的有乙酸乙酯）、酮类（丙酮）等外，还可以是己烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺等。从操作性等方面来看，作为有机溶剂优选乙醇、甲醇、或乙酸乙酯。有机溶剂也可以将两种以上溶剂混合使用。

从抗变态反应活性成分的提取效率来看，作为溶剂特别优选有机溶剂和水的混合溶剂。水和有机溶剂的混合比例没有限定，但优选有机溶剂为20%以上，特别优选为40~80%。

番茄提取物，若从最终向食品或化妆品等中添加这一点来考虑，作

为有机溶剂优选使用乙醇。此时，除100%乙醇外，还可以使用含水醇，优选使用40~90%乙醇溶液，特别优选50~70%乙醇溶液。

提取时的原料番茄和溶剂的混合比例没有特殊限定，相对于原料番茄1，溶剂为2~10重量倍，从提取操作、效率方面来看，特别优选5~10重量倍。提取温度，设为室温、常压下的溶剂沸点范围内时方便，特别优选边加热回流边提取。溶剂为60%乙醇时，提取温度优选40~70℃的范围，提取时间优选30分钟~24小时的范围。

另外，用含有有机溶剂的溶剂提取前，可以先通过用水或热水提取原料番茄，除去水溶性杂质。此时，回收水提取后的残渣，以用于溶剂提取。

根据提取工艺，可以使抗变态反应活性成分溶解于溶剂中。从通过含有有机溶剂、特别是含有醇的溶剂能够高效提取抗变态反应活性成分这一点来看，可以推断该成分在番茄的醇溶成分中含量特别多。

为提高提取效率，提取工艺优选多次反复提取。提取后，抽滤，回收含有提取物的溶剂。通过以上操作，可以获得浸膏状的番茄提取物。另外，根据需要，可以通过合成吸附剂或离子交换树脂进行进一步的精制。

所得的番茄提取物，即使是含有溶剂的状态或从其浓缩物、提取物中除去溶剂后的干燥物等各种状态，都可以作为抗变态反应剂使用。但是，从保存性、有机溶剂的安全性观点来看，番茄的提取物优选制作为干燥物的状态。

溶剂提取或通过树脂精制操作的各个阶段所得组份的抗变态反应活性，可以以抑制肥大细胞释放组胺的活性为指标进行测定。测定方法记载在实施例2中。

2.有效成分为番茄果皮等的抗变态反应剂

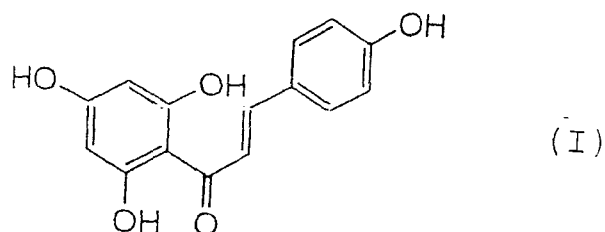
在另外的实施例中，本发明的抗变态反应剂，特征是有效成分为番茄果皮。其原因在于在原料番茄的果皮中富含抗变态反应活性成分。本发明人，将番茄榨汁残渣分别分为果皮残渣和种子残渣，对所得的同量提取物，测定了它们的抗变态反应活性。结果表明来自果皮的提取物的抗变态反应活性，约为来自种子的提取物活性的5~10倍。

所以，番茄果皮，作为抗变态反应剂非常有效。这里所说的果皮，是指例如番茄果实的干燥物或干燥后粉碎物、榨汁残渣、榨汁残渣的干燥物或干燥后的粉碎物等。番茄果皮，为了使其容易作为抗变态反应剂使用，优选制作为颗粒状、粉末状、片状或块状等。有效成分为番茄果皮的抗变态反应剂，可以含有果皮以外的其它成分。所说的其它成分，例如为固体辅料、液体辅料、油性辅料、防腐杀菌剂、香料、矫味剂、着色剂等。

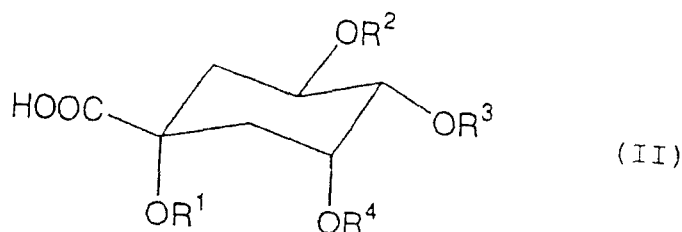
另外，在有效成分为番茄果皮的抗变态反应剂中可以含有果皮以外的番茄组织，例如果肉、种子等。

作为所述活性成分，本发明人等鉴定为以下成分。

即，本发明的抗变态反应剂，有效成分为柑桔素查耳酮或其衍生物。柑桔素查耳酮（2',4',6',4-Tetrahydroxychalcone）为下述结构式（I）所示的化合物。

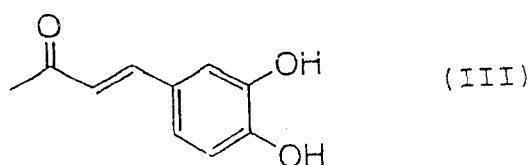


另外，本发明的抗变态反应剂，有效成分为三咖啡酰基奎尼酸或其衍生物。三咖啡酰基奎尼酸为下述结构式（II）所示的化合物。



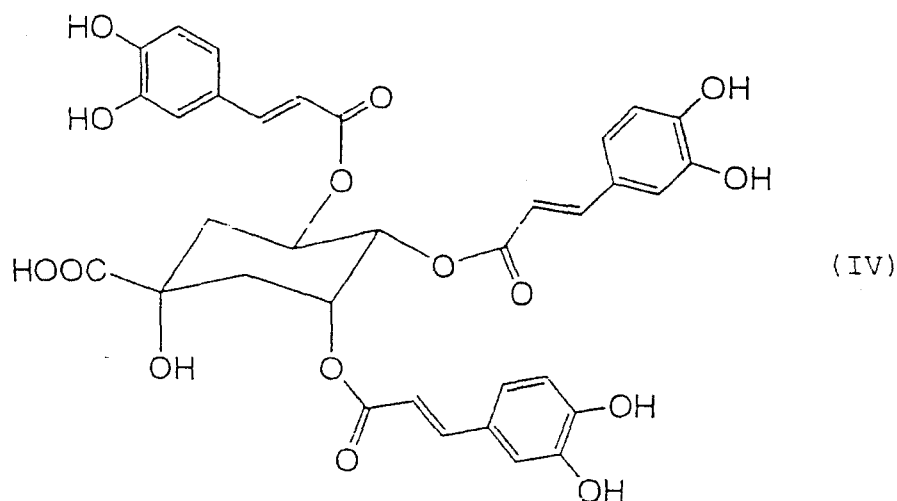
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中，一个表示氢原子、其余三个表示相当于下述结构式（III）的咖啡酰基。

结构式（III）：



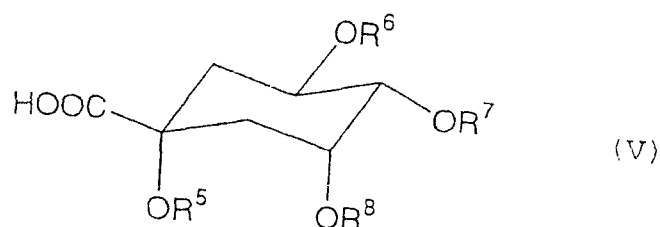
只要具有抗变态反应活性，对于三咖啡酰基奎尼酸中咖啡酰基的位置没有特殊限制， $R^1 \sim R^4$ 中的其中三个可以是咖啡酰基。作为能够使用的三咖啡酰基奎尼酸，例如可以举出实施例记载的3,4,5-三咖啡酰基奎尼酸。该化合物如下述结构式(IV)所示。

结构式(IV)



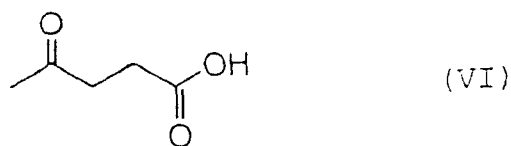
另外，在别的实施例中，本发明的抗变态反应剂，有效成分为二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸或其衍生物。二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸如下述结构式(V)所示。

结构式(V)：



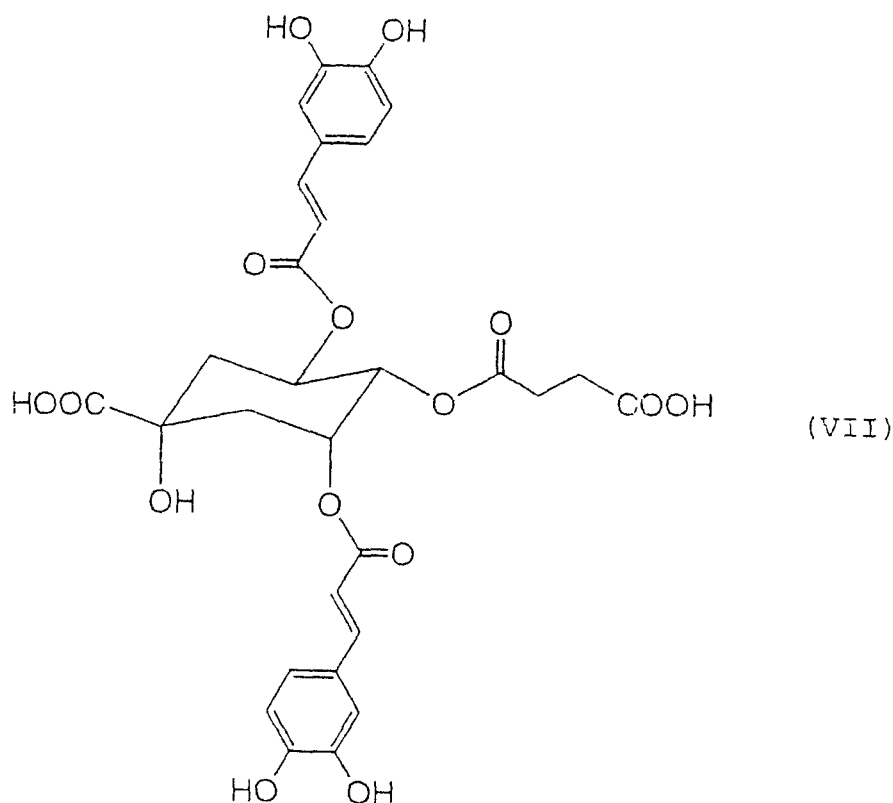
式中 R^5 、 R^6 、 R^7 以及 R^8 中，一个表示氢原子、一个表示相当于结构式(VI)的琥珀酰基，两个表示相当于所述结构式(III)的咖啡酰基。

结构式 (VI) :



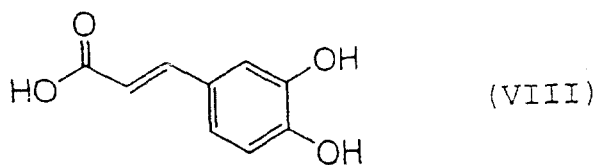
只要有抗变态反应活性, 二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸中咖啡酰基或琥珀酰基的位置无特殊限制, R^5 ~及 R^8 中两个可以为咖啡酰基, 一个可以为琥珀酰基。作为能够使用的二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸, 例如可以举出3,5-二咖啡酰基-4-琥珀酰基奎尼酸。该化合物如下述结构式 (VII) 所示。

结构式 (VII) :



这些化合物为下述结构式 (VIII) 所示咖啡酸中的一种衍生物。

结构式 (VIII) :



已知咖啡酸具有抗变态反应作用。另外，作为具有抗变态反应作用的咖啡酸衍生物，已知的有氯椽酸、二咖啡酰基奎尼酸、氯椽酸甲酯。（特开昭60-192555号）。

如实施例所示，柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸和二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸，显示很强的抑制肥大细胞释放组胺的活性。另外，其活性，比咖啡酸或二咖啡酰基奎尼酸强。所以，有效成分为这些化合物的抗变态反应剂，作为各种变态反应性疾病预防治疗剂、抗炎剂或组胺释放抑制剂是有效的。所说的变态反应性疾病，例如特应性皮炎、过敏性鼻炎、花粉症、过敏性哮喘、食物过敏、炎症等。

本发明的抗变态反应剂，从I型变态反应中的阻断肥大细胞释放组胺这一点来看，对由此引起的特应性皮炎、过敏性鼻炎、花粉症或过敏性哮喘等的预防治疗特别有效。

另外，只要具有作为抗变态反应剂的活性，柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸，可以是其部分结构改变或修饰的衍生物。作为这些衍生物，例如可以举出药理上许可的盐、酯或药物前体等。

作为药理上许可的盐，无特殊限制，例如可以举出碱金属（钠、钾等）、碱土类金属（镁、钙等）、它们的氢氧化物或碳酸盐、碱金属醇盐（甲醇钠、叔丁醇钾等）的盐。另外，作为盐，可以举出无机酸（盐酸、硫酸、磷酸）或有机酸（马来酸、柠檬酸、富马酸）加成后的酸加成盐、进一步与胺加成后的盐、氨基酸的加成盐等。另外，所述盐的水合物也包括在所说的盐之内。

酯只要是与醇或羧酸通过酯化反应生成的酯，就没有特殊限制。作为醇可以举出甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等，另外，作为羧酸可以举出蚁酸、醋酸、乳酸等。

所说的药物前体，是指向生物体给药后，变化为柑桔素查耳酮、三

咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸后而具有作为抗变态反应剂作用的化合物。用于改善稳定性或吸收性、减小副作用等目的的药物前体化的化合物也包括在本发明所说的衍生物之内。

3. 抗变态反应剂的制备方法

本发明的抗变态反应剂的有效成分的所述番茄提取物、柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸，可以通过各种方法制备，可以广泛采用从含有这些化合物的生物体精制的方法、化学合成方法、半合成方法等。

柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸，可以从植物，例如柑桔类、蔬菜类，具体的有番茄、春菊，利用含有有机溶剂的溶剂进行提取。从番茄中精制柑桔素查耳酮或三咖啡酰基奎尼酸时，在番茄果皮或榨汁残渣中加入10倍量的60%乙醇，在60℃的温水中提取3小时。因为能够得到含有柑桔素查耳酮和咖啡酰奎尼酸的提取物，所以可以将该提取物供与高压液相色谱法色谱使用。在取得显示抑制组胺释放活性的组份后，确定各组份中化合物的结构。通过以上方法，可以精制柑桔素查耳酮或咖啡酰奎尼酸。

根据同样的方法，可以从冷冻干燥后粉碎的春菊中精制二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸。

另外，本发明的抗变态反应剂，只要含有精制后的有效成分就没有限制；也可以是含有柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸的粗精制物。

另外，药理上许可的盐，可以通过在柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸中与碱金属、碱土金属、碱金属醇化物、无机酸或有机酸相互作用来制备。而且，酯可以通过在酸催化剂存在下，在柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸中与醇或羧酸相互作用来制备。

4. 本发明的抗变态反应剂的用途

本发明的抗变态反应剂，有效成分为番茄提取物或番茄果皮，更具体地说是柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸。如实施例所示，本发明的抗变态反应剂，显示抑制肥大细胞释放组胺或

抑制巨嗜细胞释放白三烯的活性。所以，本发明的抗变态反应剂，作为各种变态反应性疾病的预防或治疗剂、抗炎剂或组胺释放抑制剂、白三烯释放抑制剂有效。所说的变态反应性疾病，是指例如由于花粉、壁虱、室尖等引起的过敏性鼻炎、过敏性皮炎、对牛奶鸡蛋等的特定食物引起的食物过敏、过敏性支气管炎、炎症等。本发明的抗变态反应剂，尤其对I型变态反应引起的过敏性疾病的预防、治疗有效。

本发明的抗变态反应剂，作为具有抗变态反应活性、抗炎活性、抑制组胺释放的活性或抑制白三烯释放活性的药品、食品或化妆品，可以直接使用或添加在这些产品中使用。

本发明的抗变态反应剂，可以单独的作为药品、食品或化妆品使用，另外，也可以和其它的抗变态反应剂合用。进而，可以将柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸和二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸中的至少两种的混合物作为本发明的抗变态反应剂。

A. 药品

本发明的抗变态反应剂，可以直接的将番茄提取物或番茄果皮、或直接的将所述精制化合物、或通过将它们与已知的医药用辅料制剂化后作为药品使用。本发明的抗变态反应剂，例如可以做成片剂、颗粒剂、粉剂、糖浆剂等口服剂型或栓剂、外用剂等非口服剂。作为医药用辅料，无特殊限制，例如，可以举出固体辅料（淀粉、乳糖、羧甲基纤维素等）、液体辅料（蒸馏水、生理食盐水、葡萄糖水溶液、乙醇、丙二醇等）、油性辅料（各种动植物油、白色凡士林、石蜡等）。

所述药品，可以用于人和人以外的动物（宠物、家畜）。所述药品的给药量，可以根据使用它的患者等的症状、性别、年龄进行适当的设定，例如成人每日可以服用0.1~1000mg范围的量。

B. 食品

本发明的抗变态反应剂，可以直接作为具有抗变态反应活性、抗炎活性、组胺释放抑制活性或白三烯释放抑制活性的食品使用。另外，可以通过将本发明的抗变态反应剂添加在例如番茄果汁或番茄果泥中，以使该食品赋予所述活性。

能够添加的食品，无特殊限制，可以举出肉制品、加工蔬菜、家常

菜类、乳制品、点心、面包、清凉饮料、果汁饮料、酒类等。对于食品的本发明的抗变态反应剂的混合比例也没有限制。

另外，也可以将本发明的抗变态反应剂与其它食品原料混合，做成颗粒状、粉末状、片状或块状等，以用于食品原料或保健食品等。所说的其它食品原料，例如为糖类、食用蛋白质、醇、维生素、增粘多糖、氨基酸、钙盐类、色素、香料、防腐剂等。

C.化妆品

本发明的抗变态反应剂，可以添加在化妆品中，使该化妆品赋予抗变态反应活性、组胺释放抑制活性或白三烯释放抑制活性。所说的化妆品，无特殊限定，例如为化妆水、雪花膏、乳液、粉底、口红、染发剂、生发油、生发剂、牙膏、香波或洗涤剂等。

在调配化妆品时，可以将用作植物油等的油脂类、羊毛脂或蜂蜡等的蜡类、烃类、脂肪酸、高级醇类、各种表面活性剂、色素、香料、维生素类、植物动物提取成分、紫外线吸收剂、抗氧化剂、防腐剂等作为普通的化妆品原料使用的物质进行适当混合后制备。

5.本发明的组胺释放抑制剂

如实施例所示，番茄提取物、柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸和二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸，由于显示抑制组胺释放活性，所以作为组胺释放抑制剂有效。

所以，所述化合物等，可以直接地或添加在药品、食品或化妆品中用于预防治疗抑制组胺释放有效的疾病。所述混合物等，作为药物的有效成分可以单独使用，也可以将两种以上混合使用。

只要具有作为组胺释放抑制剂的活性，柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸和二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸，可以是其结构的一部分发生改变或修饰的衍生物。作为柑桔素查耳酮的衍生物，例如可以举出药理上许可的盐、酯或药物前体等。关于衍生物的详细内容，如同所述抗变态反应剂部分中记载的。

6.本发明的白三烯释放抑制剂

如实施例所示，番茄提取物、柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸和二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸，由于显示抑制白三烯释放活性，所以作为白

三烯释放抑制（也称为[白三烯产生抑制剂]）剂有效。

所以，所述化合物等，可以直接地或添加在药品、食品或化妆品中用于预防治疗抑制白三烯释放有效的疾病。所述化合物等，作为药物的有效成分可以单独使用，也可以将两种以上混合使用。

只要具有作为白三烯释放抑制剂的活性，柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸和二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸，可以是其结构的一部分发生改变或修饰的衍生物。作为柑桔素查耳酮的衍生物，例如可以举出药理上许可的盐、酯或药物前体等。关于衍生物的详细内容，如同所述抗变态反应剂部分中记载的。

实施例

以下表示关于有效成分为番茄提取物的本发明的抗变态反应剂的制备方法、组胺释放抑制试验、以及含有本发明的抗变态反应剂的药品、食品、化妆品的制备实施例。

实施例1

（实施例1-1）：番茄提取物的制备

（1）将干燥的番茄榨汁残渣20g用粉碎机粉碎，加水200ml，一边60℃加热回流，一边进行水提取，提取除去杂质。然后，回收提取残渣，加入作为溶剂的60%乙醇200ml，一边70℃加热回流，一边进行再次提取。将所得的提取液过滤后，减压浓缩滤液，进一步进行冷冻干燥，得到番茄提取物粉末812mg（番茄提取物1）。

（2）作为溶剂，使用60%的甲醇，用与上述（1）同样的方法制备番茄提取物粉末753mg（番茄提取物2）。

（3）作为溶剂，使用60%的乙酸乙酯，用与上述（1）同样的方法制备番茄提取物粉末625mg（番茄提取物3）。

（实施例1-2）：番茄提取物的制备

（1）将番茄浆100g离心分离，回收残渣。将所得沉淀物冷冻干燥，之后加入80ml的乙醇提取，减压干燥后获得800mg的提取粉末（番茄提取物4）。

（2）将生食用番茄300g用果汁榨浆机粉碎，离心，回收残渣。将所得残渣冷冻干燥后，加入乙醇150ml提取，减压干燥后获得1.94g的提取

物（番茄提取物5）。

（实施例1-3）：柑桔素查耳酮的精制

将番茄果皮置于60%的乙醇、60℃的温水中提取2小时。过虑后，减压浓缩虑液，然后用高压液相色谱法（柱：SHISEIDO CAPCELL PAK C18 15mm ϕ \times 250mm；流动相：含有0.1%三氟乙酸的乙腈/水=40/60）分离，得到组胺释放抑制成分。对所述成分用LC-MS、NMR等鉴定。图1、图2、图3分别表示¹H-NMR谱、¹³C-NMR谱、LC-MS。通过以上谱图鉴定该化合物为柑桔素查耳酮。另外，对精制的各个阶段所得的组份，对其组胺释放抑制活性，根据实施例2的方法进行测定。

（实施例1-4）：三咖啡酰基奎尼酸的精制

将番茄果皮置于60%的乙醇、60℃的温水中提取2小时。过虑后，减压浓缩虑液，然后冷冻干燥，得到番茄果皮的提取物。将其溶解在20%的乙醇中，用于YMC凝胶ODS-AM120-S50(YMC Co.Ltd.制)的柱色谱分离，收集30%乙醇溶液的洗脱成分。

进一步将其减压浓缩，用高压液相色谱法（柱子：SHISEIDO CAPCELL PAK C18 15mm ϕ \times 250mm；流动相：含有0.1%三氟乙酸的乙腈/水=28/72）分离，得到具有组胺释放抑制活性的混合物。

然后，用LC-MS、NMR鉴定该混合物。图4、图5、图6分别表示¹H-NMR谱、¹³C-NMR谱、LC-MS（日立Science systems、Techno Research Center）。

通过以上方法鉴定该化合物为3,4,5-三咖啡酰基奎尼酸。另外，对于在精制的各个阶段所得的组份，其组胺释放抑制活性根据实施例2的方法进行测定。

（实施例1-5）：二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸的精制

参考文献（Chuda et.al., J.Agric.Food Chem.46;1437-1439,1998）中记载的方法，精制二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸。

首先，在冷冻干燥后粉碎的春菊中加入60%的乙醇，在50℃的温水中提取两小时。过虑提取液，减压浓缩，然后用高压液相色谱法（柱：SHISEIDO CAPCELL PAK C18 15mm ϕ \times 250mm；流动相：含有0.1%三氟乙酸的乙腈/水=23/77）精制具有组胺释放抑制活性的混合物。用LC

—MS等鉴定该化合物为3,5—二咖啡酰基—4—琥珀酰奎尼酸。

实施例2：抑制大鼠肥大细胞释放组胺活性的测定

(1) 对于番茄提取物1~3、柑桔素查耳酮以及三咖啡酰基奎尼酸，用以下方法测定抑制大鼠肥大细胞释放组胺的活性。另外，测定结果如表1所示。

将大鼠放血致死，立即用含有肝素的肥大细胞用缓冲液（组成：0.150M NaCl、3.7mM KCl、3.0mM Na₂H₂PO₄、3.5mM KH₂HPO₄、0.9mM CaCl₂、5.6 mM D—glucose、0.1%（w/v）gelatin）从腹腔采集细胞（生物药科学试验讲座12炎症与变态反应II、大内和雄 编集、广川书店、1993年、372页）。将细胞清洗后，加入所述含有肝素的肥大细胞用缓冲液调配其浓度为 2.0×10^5 个/ml，制成细胞悬浮液。

另一方面，将番茄提取物3mg溶解于1ml的1%二甲基亚砷（DMSO）中，调配试样溶液。另外，将以实施例1—3所得的柑桔素查耳酮、已知的具有抗变态反应活性的富马酸ketotifen分别溶解于含有0.15%DMSO（最终浓度）的含肝素肥大细胞用缓冲液中，进一步将以实施例1—4所得的三咖啡酰基奎尼酸、已知的具有抗变态反应活性的咖啡酸分别溶解于含有0.08%乙醇（最终浓度）的含肝素的肥大细胞用缓冲液中，调配25~250μg/ml浓度的试样溶液。

在试样溶液20μl中加入所述细胞悬浮液80μl，在37℃下培养10分钟。然后，加入作为脱颗粒诱发剂的混合物48/80(5μg/ml)20μl，培养10分钟。之后用冰冷却，离心分离（1,500×g、5分、4度），将上清液中释放的组胺用设有荧光监测器的高压液相色谱法测定。

组胺释放抑制活性，由测定的组胺值通过下述计算式（1）计算。

$$\text{组胺释放抑制率(\%)} = (1 - (S - B) / (C - B)) \times 100 \quad (1)$$

B: 不加诱发剂的对照细胞释放的组胺量

C: 加入诱发剂后，细胞释放的组胺量

S: 与受试物共存下，加入诱发剂后，细胞释放的组胺量

表1

试样	浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	抑制率(%)	IC_{50}
番茄提取物1	200	79.8	
	50	6.9	
番茄提取物2	200	86.3	
番茄提取物3	200	64.3	
番茄提取物4	500	92.2	
	167	25.8	
番茄提取物5	1667	99.3	
	500	34.3	
柑桔素查耳酮	200	82.0	约70 $\mu\text{g/ml}$
	75	53.9	
	50	37.6	
	25	28.2	
三咖啡酰基奎尼酸	75	93.2	约25 $\mu\text{g/ml}$
	25	54.1	
咖啡酸	250	50.1	约250 $\mu\text{g/ml}$
富马酸ketotifen	250	49.4	约250 $\mu\text{g/ml}$
	75	13.1	
	25	0.0	

如表1结果所示可知，番茄提取物具有非常强的组胺释放抑制活性。另外，其活性，比已知的抗变态反应剂富马酸ketotifen活性强，显示组胺释放抑制活性。三咖啡酰基奎尼酸在少量的情况下也显示非常强的组胺释放抑制活性。由此显示番茄提取物、柑桔素查耳酮以及三咖啡酰基奎尼酸作为抗变态反应剂或组胺释放抑制剂有效。

另外，与已知的抗变态反应剂的富马酸ketotifen进行比较时，柑桔素查耳酮的 IC_{50} (半数抑制率)约为70 $\mu\text{g/ml}$ 、三咖啡酰基奎尼酸的 IC_{50} (半数抑制率)约为25 $\mu\text{g/ml}$ 、咖啡酸和富马酸ketotifen约为250 $\mu\text{g/ml}$ ，柑桔素查耳酮的活性约是它的3.5倍，三咖啡酰基奎尼酸的活性约为它的10倍。

(2) 然后, 对于作为三咖啡酰基奎尼酸组成部分的咖啡酸、奎尼酸、以及咖啡酸衍生物的氯橐酸、二咖啡酰基奎尼酸、琥珀酰基二咖啡酰基奎尼酸也进行了评价。分别以 $100\mu\text{g/ml}$ 的试样溶液计评价结果如图7所示, 奎尼酸、氯橐酸不抑制组胺的释放。另外, 组胺抑制活性以咖啡酸、二咖啡酰基奎尼酸的顺序依次增强, 二咖啡酰基琥珀酰基奎尼酸以及三咖啡酰基奎尼酸显示飞跃式的强活性。

(3) 如所述, 三咖啡酰基奎尼酸以及二咖啡酰基琥珀酰基奎尼酸, 从少量就能够显示较强的组胺释放抑制活性这一点来看, 这些化合物作为抗变态反应剂或组胺释放抑制剂有效就一目了然了。

实施例3: 白三烯 B_4 释放抑制活性的测定

将以实施例1-1所得的番茄提取物1、实施例1-3所得的柑桔素查耳酮以及以实施例1-4所得的三咖啡酰基奎尼酸作为受试物, 用下述方法, 测定大鼠巨嗜细胞产生的白三烯 B_4 释放抑制活性, 结果如表2所示。

将可溶性淀粉(和光 一级)和Bactopeptone (DIFCO) 分别悬浊于生理盐水(0.9%NaCl、大塚制药), 调配为5%的浓度。用高压灭菌器灭菌后(121°C , 20分钟), 冷却至室温。对乙醚麻醉下的大鼠每100g腹腔给予5ml(21G针使用)。

4日后, 切断乙醚麻醉下的大鼠颈动脉, 放血。充分放血后, 在大鼠上喷雾乙醇, 置于干净的试验台上。腹腔给予CMF-HBSS (Ca, Mg, free HBSS) 25ml, 充分的捏揉腹部。用灭菌后的器具将大鼠的腹部切开, 回收腹腔内的溶液。回收后的溶液, 用三层纱布过滤。再次用CMF-HBSS (Ca, Mg, free HBSS) 25ml清洗腹腔, 同样回收。将采集的细胞用冰冷0.1%BSA-PBS清洗三次后, 使细胞悬浮于10%FBS-RPMI1640培养基上, 并倒入6cm培养皿中, 使浓度为 4.5×10^6 cells/3ml/皿, 在5% CO_2 、 37°C 的孵化器内培养2小时。然后, 弃去上清液, 用PBS清洗培养皿三次, 洗下非粘接性细胞, 将培养皿内粘接的细胞作为巨嗜细胞使用。用1%FBS-RPMI1640培养基培养20分钟后, 用大鼠的血清, 添加调理素调理后的酵母多糖, 在5% CO_2 、 37°C 的孵化器内培养一定时间, 另外, 在加入酵母糖30分钟前添加试样。结束培养后, 回收培养的上清液, 利用ELISA kit (Leukotriene B_4 EIA Kit Cayman) 测定上清液中的 LTB_4 的量。白三烯 B_4

释放抑制活性，由测定的白三烯 B_4 值通过下式(2)计算。

$$\text{白三烯}B_4\text{释放抑制率}(\%) = (1 - (S - B) / (C - B)) \times 100 \quad (2)$$

B: 不加诱发剂的对照细胞释放白三烯 B_4 量

C: 加入诱发剂后，细胞释放白三烯 B_4 量

S: 与受试物共存下，加入诱发剂后，细胞释放白三烯 B_4 量

表2

试样浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	抑制率 (%)
番茄提取物1 (1000 $\mu\text{g/ml}$)	84.1
番茄提取物1 (500 $\mu\text{g/ml}$)	64.4
番茄提取物1 (250 $\mu\text{g/ml}$)	25.1
三咖啡酰基奎尼酸 (500 $\mu\text{g/ml}$)	69.7
三咖啡酰基奎尼酸 (50 $\mu\text{g/ml}$)	65.8
三咖啡酰基奎尼酸 (5 $\mu\text{g/ml}$)	33.5
柑桔素查耳酮 (500 $\mu\text{g/ml}$)	98.2
柑桔素查耳酮 (50 $\mu\text{g/ml}$)	93.5
柑桔素查耳酮 (5 $\mu\text{g/ml}$)	62.3

表2结果明显表明，番茄提取物、柑桔素查耳酮和三咖啡酰基奎尼酸显示剂量依赖性的白三烯释放抑制活性。

实施例4：小鼠耳廓浮肿模型中过敏抑制作用的评价

(1) 对于以实施例1-1所得的提取物1，用下述方法测定过敏抑制作用。其结果如表3所示。

小鼠每组用体重为15~20g的C3H/HeCrj、7周龄雌性5只。番茄提取物1悬浊于0.5%CMC-Na(羧甲基纤维素钠)溶液，调配悬浊液，作为对照给予0.5%的CMC-Na。试样的给予，在五日间分六次进行，在第五日时进行测定。第一日至第四日，一日给药一次，只有在第五日的给予TNP-IgE溶液前4小时和给予后30分钟两次经口给予试样。番茄提取物1的给药量，设定为每1kg小鼠体重0.16mg、0.8mg以及4mg。

从眼底静脉给予1%的抗TNP-IgE溶液0.2ml，30分钟后经口给予试

样溶液。进一步30分钟后测定左右耳的厚度，然后立即在各耳上涂敷2,4,6-三硝基氯苯的0.8%丙酮：橄榄油（1:1）的溶液10 μ l。涂敷2小时后，测定小鼠的左右耳的厚度，将涂敷前后耳朵厚度的差值作为过敏引起的浮肿。显著差的检验用Student的T检验。

表3

组别	抗TNP-IgE的给予	番茄提取物的 给药量 (mg/kg/次)	向耳廓涂敷 2,4,6-三硝 基氯苯	浮肿 (mm) \pm SE
番茄提取物	+	4	+	0.975 \pm 0.028**
番茄提取物	+	0.8	+	1.175 \pm 0.064*
番茄提取物	+	0.16	+	1.350 \pm 0.049
2,4,6-三硝 基氯苯致敏 对照组	+	0	+	1.555 \pm 0.113
无致敏组	-	0	+	0.142 \pm 0.030

**： p < 0.01（与2,4,6-三硝基氯苯致敏对照组的显著差）

*： p < 0.05（与2,4,6-三硝基氯苯致敏对照组的显著差）

(2) 对于以实施例1-3所得的柑桔素查耳酮，用与所述(1)相同的方法测定过敏抑制作用。另外，柑桔素查耳酮的给药量，设定为每1kg的小鼠体重0.0064mg、0.032mg、0.16mg或0.8mg。其结果如图8所示。

图8结果明显提示，柑桔素查耳酮显示剂量依赖性的过敏抑制作用。由于过敏为变态反应症状中的一种，所以进一步提示了柑桔素作为抗变态反应剂有效。

(3) 对于以实施例1-4所得的三咖啡酰基奎尼酸，用与所述(1)相同的方法，测定过敏抑制作用。另外，三咖啡酰基奎尼酸的给药量，设定为每1kg小鼠体重4mg。其结果如图9所示。

图9结果明显提示，三咖啡酰基奎尼酸显示过敏抑制作用。由于过敏也是I型变态反应症状，所以进一步提示三咖啡酰基奎尼酸作为抗变态

反应剂有效。

(4) 对于以实施例1—4所得的三咖啡酰基奎尼酸，用下述方法测定过敏抑制作用，其结果如图10所示。

除给药方法与所述(1)给药方法不同外，其余的相同。试样的给予，在五日间分六次进行，在第五日进行测定。第一日至第四日，一日给药一次，只有在第五日的给予TNP-IgE溶液前4小时和给予后30分钟两次经口给予试样。三咖啡酰基奎尼酸的给药量，设定为每1kg小鼠体重0.16mg、0.8mg、4mg以及20mg。

图10的结果明显提示，三咖啡酰基奎尼酸显示过敏抑制作用。

实施例5：细胞毒性试验

在以与实施例2相同的方法调配后的细胞悬浮液($1\sim 2\times 10^6$ 个/ml)80 μ l中，加入各浓度的试样溶液(以实施例1制备的番茄提取物1、柑桔素查耳酮、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸)20 μ l，37 $^{\circ}$ C下培养。在培养后0、10、20、60、120分钟各取出10 μ l，加入预先准备好的0.4%台盼蓝液20 μ l。被蓝色色素染蓝的细胞判断为死细胞，用血细胞计算盘在显微镜下测定细胞数，测定cell viability(相对于全部细胞数的存活细胞的比例)与存活细胞数。结果未发现细胞毒性。

实施例6：含有本发明的抗变态反应剂的药品

(1) 在实施例1—1的番茄提取物1(100mg)中混合等量的乳糖和硬脂酸镁5g，利用单动压片机对该混合物进行压片，制备直径为10mm、重量为300mg的片剂。

(2) 将所述(1)所得的片剂粉碎、整粒、过筛，制备20~50目的颗粒剂。

对于以实施例1—3精制后的柑桔素查耳酮，用以下的方法制剂化，制备药品。

(3) 在柑桔素查耳酮100mg中混合等量的乳糖和硬脂酸镁5g，利用单动压片机对该混合物进行压片，制备直径为10mm、重量为300mg的片剂。

(4) 将所述(3)所得的片剂粉碎、整粒、过筛，制备20~50目的颗粒剂。

对于以实施例1-4或5精制后的三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰基奎尼酸用以下的方法进行制剂化，制备药品。

(5) 在抗变态反应剂100mg中混合等量的乳糖和硬脂酸镁5g，利用单动压片机对该混合物进行压片，制备直径为10mm、重量为300mg的片剂。

(6) 将所述(5)所得的片剂粉碎、整粒、过筛，制备20~50目的颗粒剂。

实施例7：含有本发明的抗变态反应剂的食品

(7-1a) 制备以下组成(重量份)的糖果：

砂糖(47.0)、糖稀(49.76)、香料(1.0)、水(2.0)、番茄提取物(0.24)。

(7-1b) 作为含有本发明的抗变态反应剂的食品，制备以下组成(重量份)的糖果：

砂糖(47.0)、糖稀(49.76)、香料(1.0)、水(2.0)、柑桔素查耳酮(0.24)。

(7-1c) 作为含有本发明的抗变态反应剂的食品，制备以下组成(重量份)的糖果：

砂糖(47.0)、糖稀(49.76)、香料(1.0)、水(2.0)、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰基奎尼酸(0.24)。

(7-2) 制备以下组成(重量份)的番茄果汁。

将市售的番茄果汁(99)和番茄提取物1(1.0)混合。

(7-3a) 制备以下组成(重量份)的果汁。

将浓缩温州柑桔果汁(5)、果糖葡萄糖液糖(11)、柠檬酸(0.2)、L-抗坏血酸(0.02)、番茄提取物1(1.0)、水调配至100ml。

(7-3b) 制备以下组成(重量份)的果汁。

将浓缩温州柑桔果汁(5)、果糖葡萄糖液糖(11)、柠檬酸(0.2)、L-抗坏血酸(0.02)、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰基奎尼酸(0.1)、水调配至100ml。

实施例8：含有本发明的抗变态反应剂的化妆品

(8-1a) 制备以下组成(重量份)的牙膏。

将磷酸氢钙（42）、甘油（18）、角差菜胶（0.9）、月桂基硫酸钠（1.2）、糖精钠（0.09）、对羟基苯甲酸丁酯（0.005）、番茄提取物（1.0）、香料（1）、水调配至100ml。

（8-1b）制备以下组成（重量份）的牙膏。

将磷酸氢钙（42）、甘油（18）、角差菜胶（0.9）、月桂基硫酸钠（1.2）、糖精钠（0.09）、对羟基苯甲酸丁酯（0.005）、柑桔素查耳酮（0.05）、香料（1）、水调配至100ml。

（8-1c）制备以下组成（重量份）的牙膏。

将磷酸氢钙（42）、甘油（18）、角差菜胶（0.9）、月桂基硫酸钠（1.2）、糖精钠（0.09）、对羟基苯甲酸丁酯（0.005）、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰基奎尼酸（0.1）、香料（1）、水调配至100ml。

（8-2a）制备以下组成（重量份）的化妆水。

将甘油（5.0）、丙二醇（4.0）、番茄提取物(0.5)、聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯（2.0）、乙醇（10.0）、香料(0.1)、净化水调配至100ml。

（8-2b）制备以下组成（重量份）的化妆水。

将甘油（5.0）、丙二醇（4.0）、柑桔素查耳酮(0.15)、聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯（2.0）、乙醇（10.0）、香料(0.1)、净化水调配至100ml。

（8-2c）制备以下组成（重量份）的化妆水。

将甘油（5.0）、丙二醇（4.0）、三咖啡酰基奎尼酸或二咖啡酰基琥珀酰基奎尼酸(0.3)、聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯（2.0）、乙醇（10.0）、香料(0.1)、净化水调配至100ml。

（8-3a）制备以下组成（重量份）的生发油

将二甲基硬脂酰氯（1.4）、苜基铵硬脂醇（0.6）、硬脂酸单甘油酯（1.5）、食盐（0.1）、番茄提取物1(0.5)、净化水调配100ml。

（8-3b）制备以下组成（重量份）的生发油

将二甲基硬脂酰氯（1.4）、苜基铵硬脂醇（0.6）、硬脂酸单甘油酯（1.5）、食盐（0.1）、柑桔素查耳酮1(0.1)、净化水调配100ml。

（8-3c）制备以下组成（重量份）的生发油

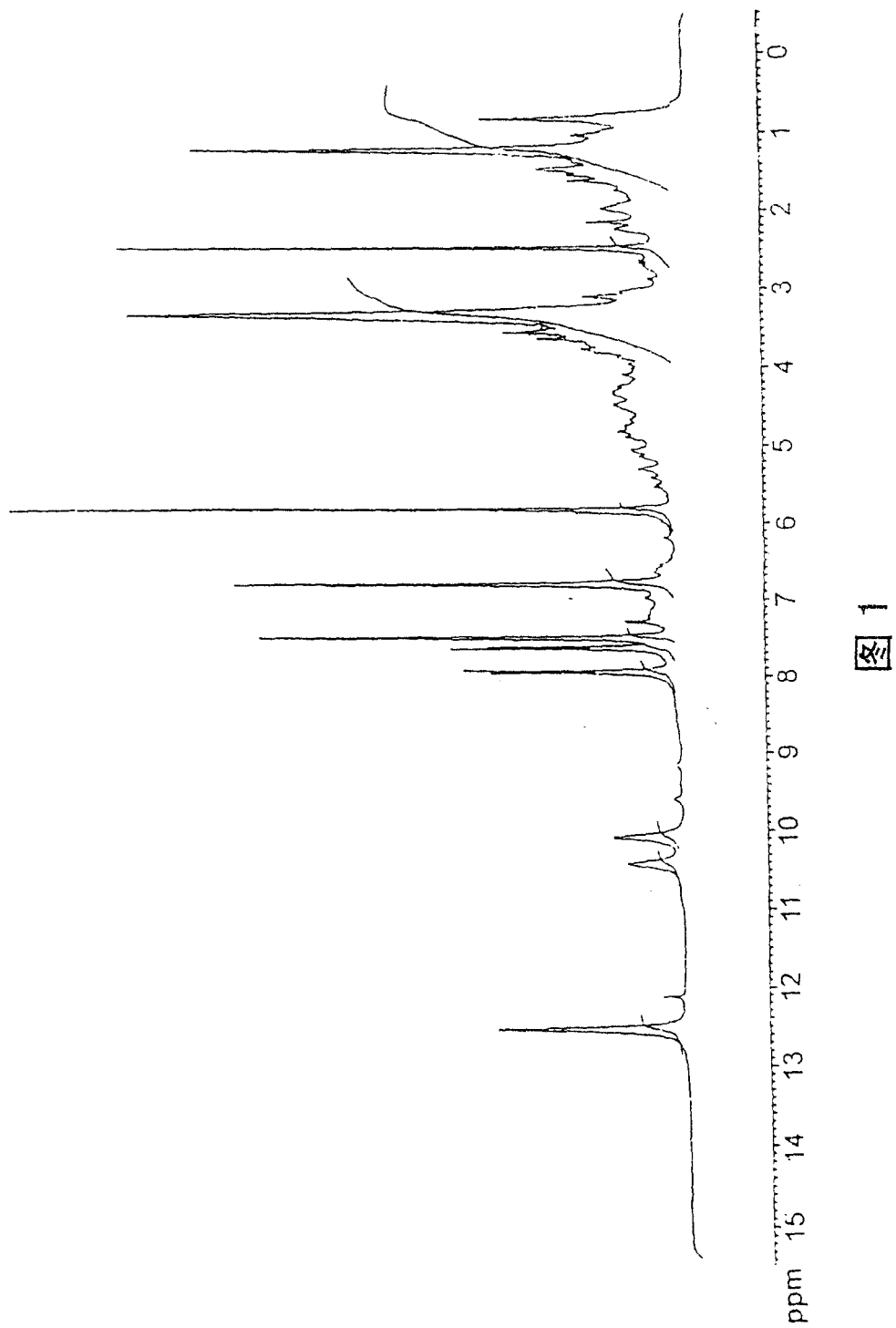
将二甲基硬脂酰氯（1.4）、苜基铵硬脂醇（0.6）、硬脂酸单甘油酯（1.5）、食盐（0.1）、康变态反应剂(0.1)、净化水调配100ml。

根据本发明可以提供一种抗变态反应剂的制备方法，其特征在于：用有机溶剂提取有效成分为番茄提取物、柑桔素查耳酮或其衍生物、和/或三咖啡酰基奎尼酸、二咖啡酰基琥珀酰奎尼酸或其它的衍生物的抗变态反应剂，有效成分为番茄果皮的抗变态反应剂以及原料番茄。

作为用于提取的原料番茄，可以使用番茄果皮或番茄残渣。这些都是番茄果汁、番茄果酱等食品加工厂大量产生的废物。本发明即使在有效利用产业废物这一点上也是非常有效的。

本发明的抗变态反应剂，由于显示很强的组胺释放抑制活性和白三烯释放抑制活性，所以作为各种变态反应性疾病的预防治疗剂、抗炎剂、以及作为组胺释放抑制剂或白三烯释放抑制剂有效。另外，本发明的抗变态反应剂，由于能够阻断I型变态反应中的肥大细胞产生的组胺释放，所以在由此引起的特应性皮炎、过敏性鼻炎、花粉病或过敏性哮喘等的预防治疗中特别有效。

另外，根据本法明，可以提供药品、食品或化妆品，其特征在于：含有该抗变态反应剂。本发明的抗变态反应剂，除作为药品外，还可以通过添加在食品、化妆品中，使这些产品赋予抗变态反应活性、抗炎活性、或组胺释放抑制活性。



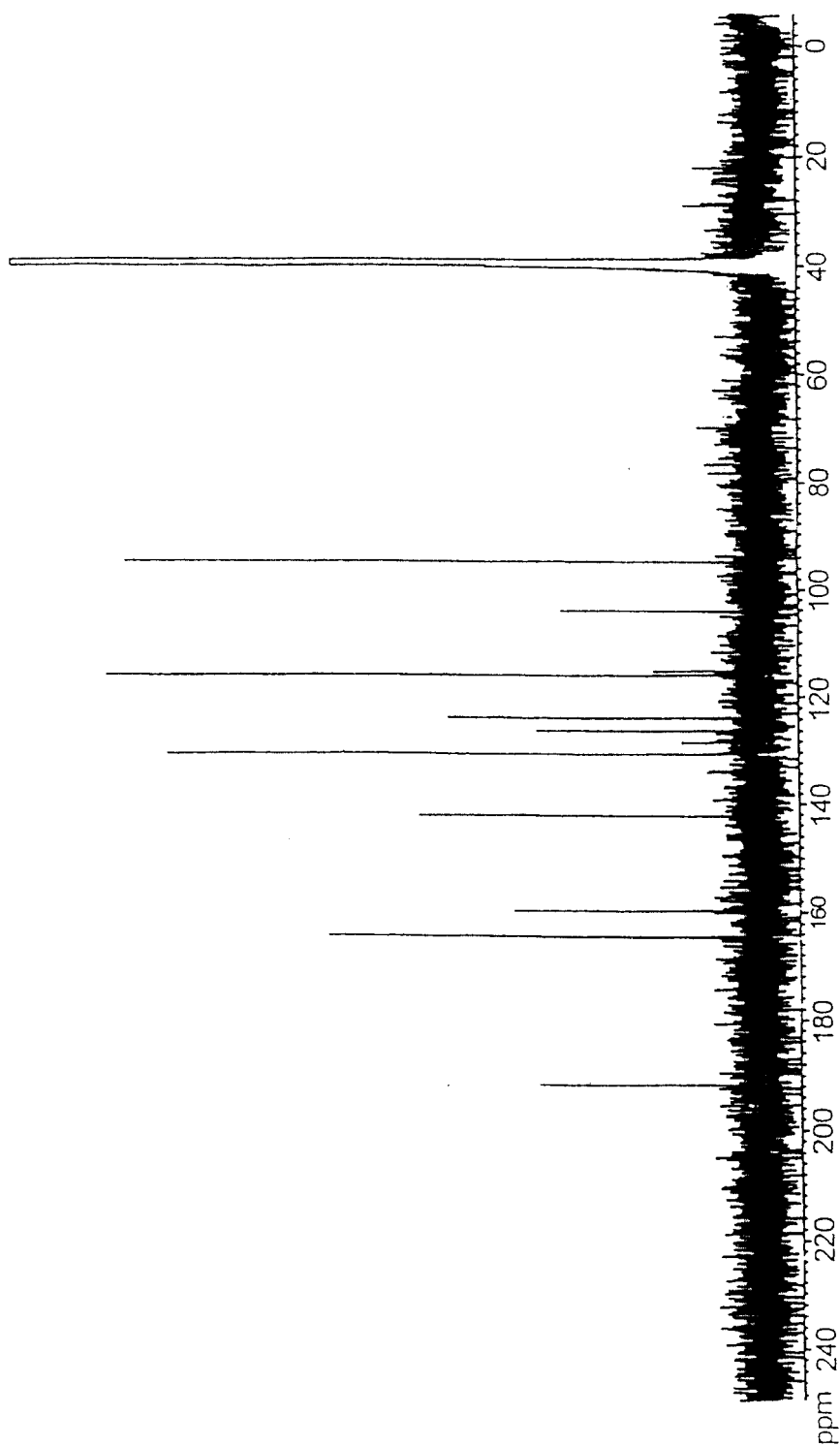


图 2

Scan: 109-110 R.T.: 6:17.55
Base: m/z 273; 93.4%FS TIC: 4171838

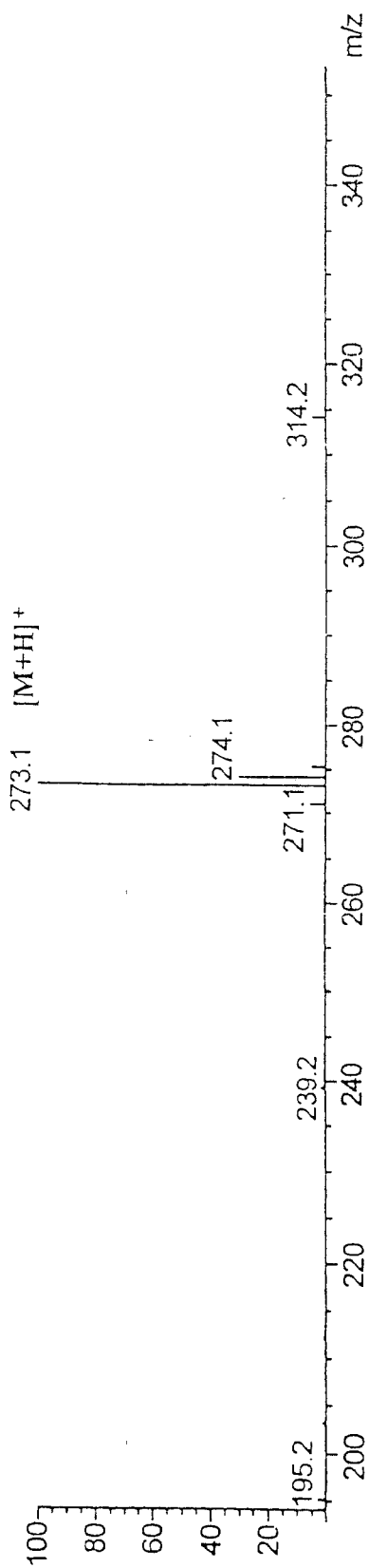


图 3

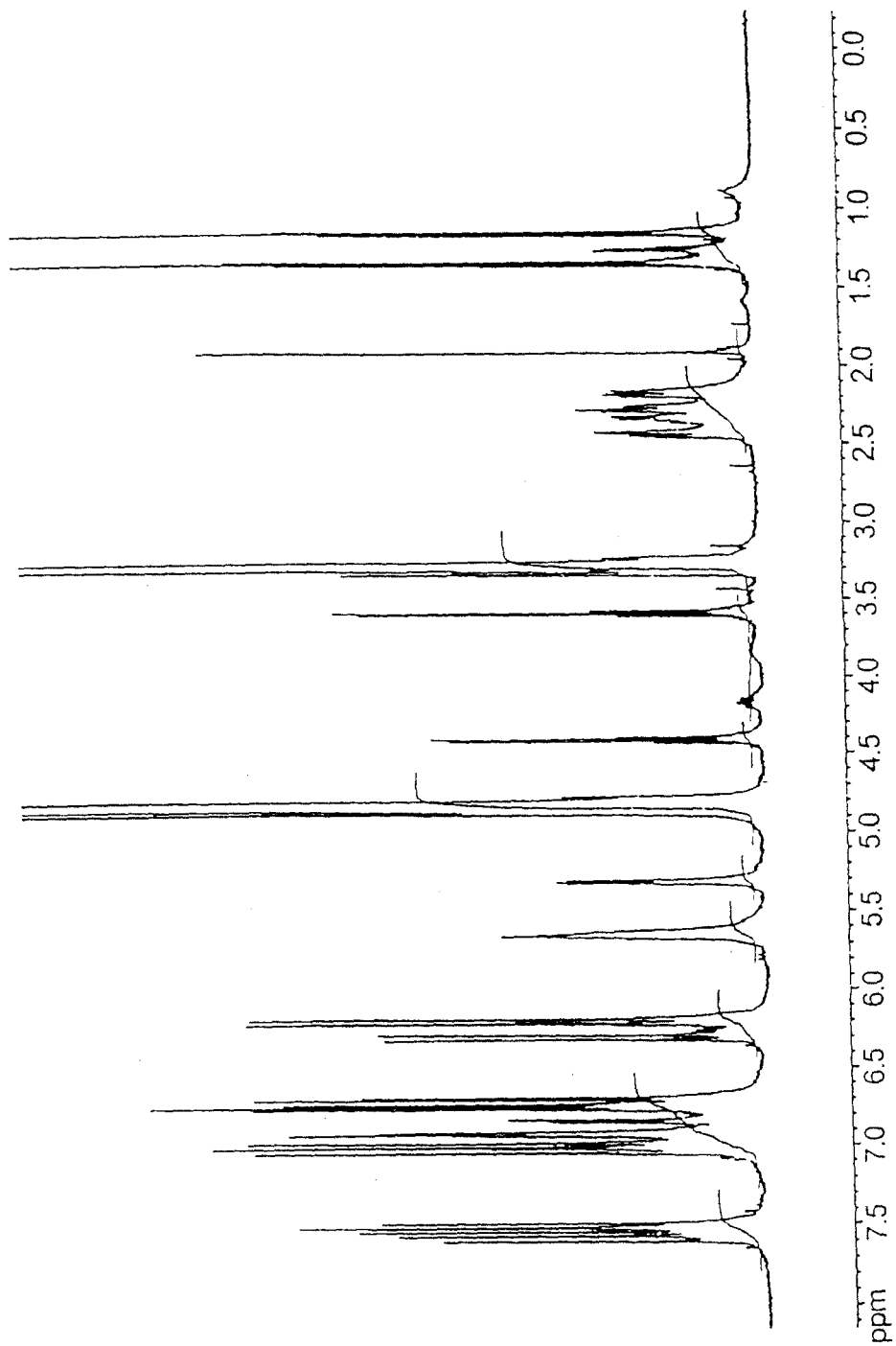


图 4

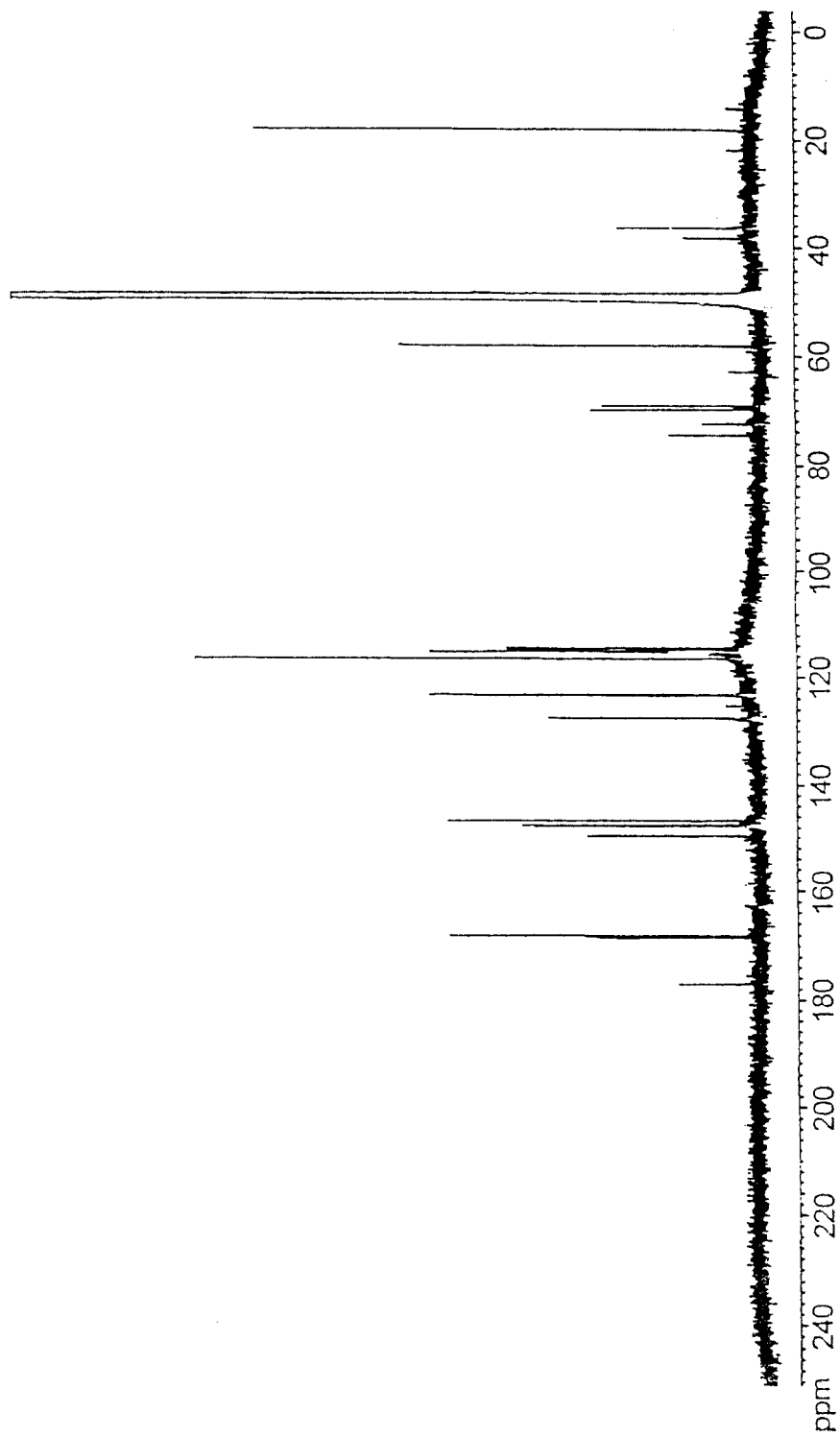


图 5

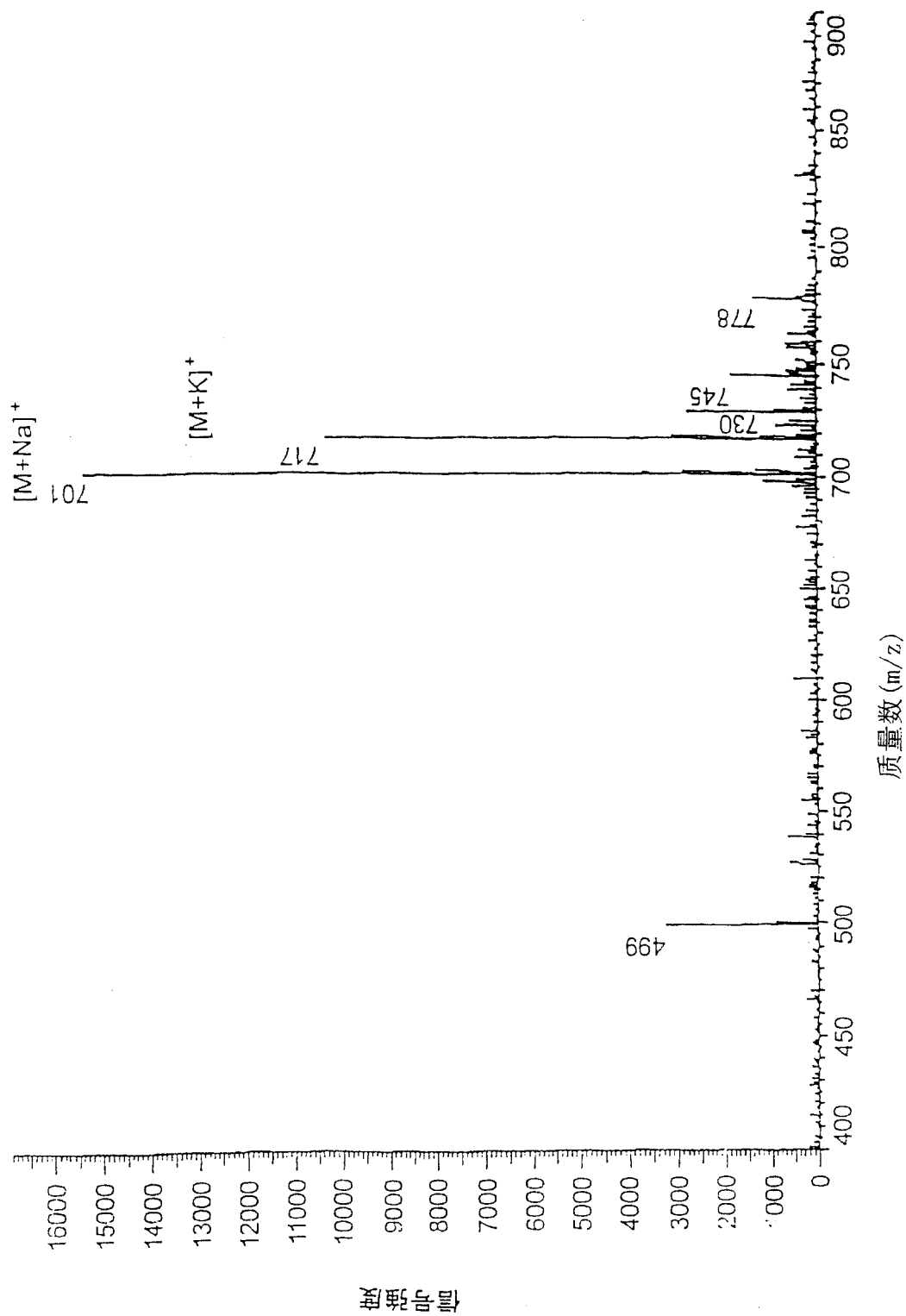


图 6

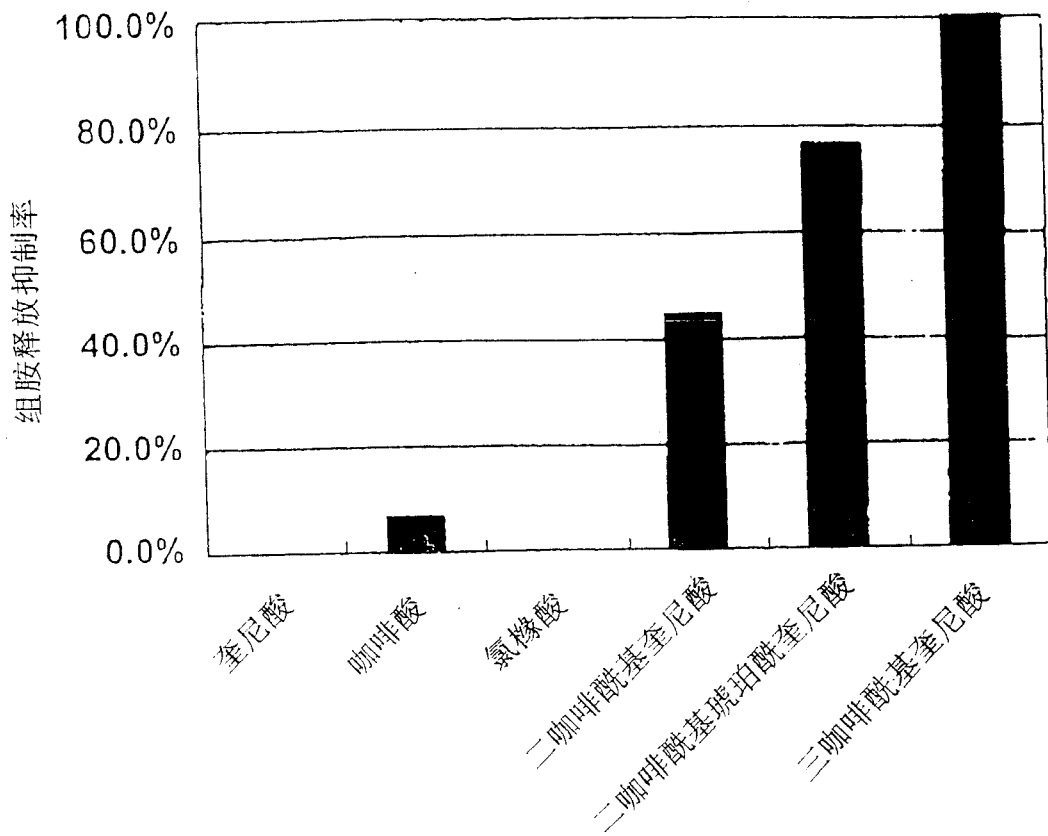


图 7

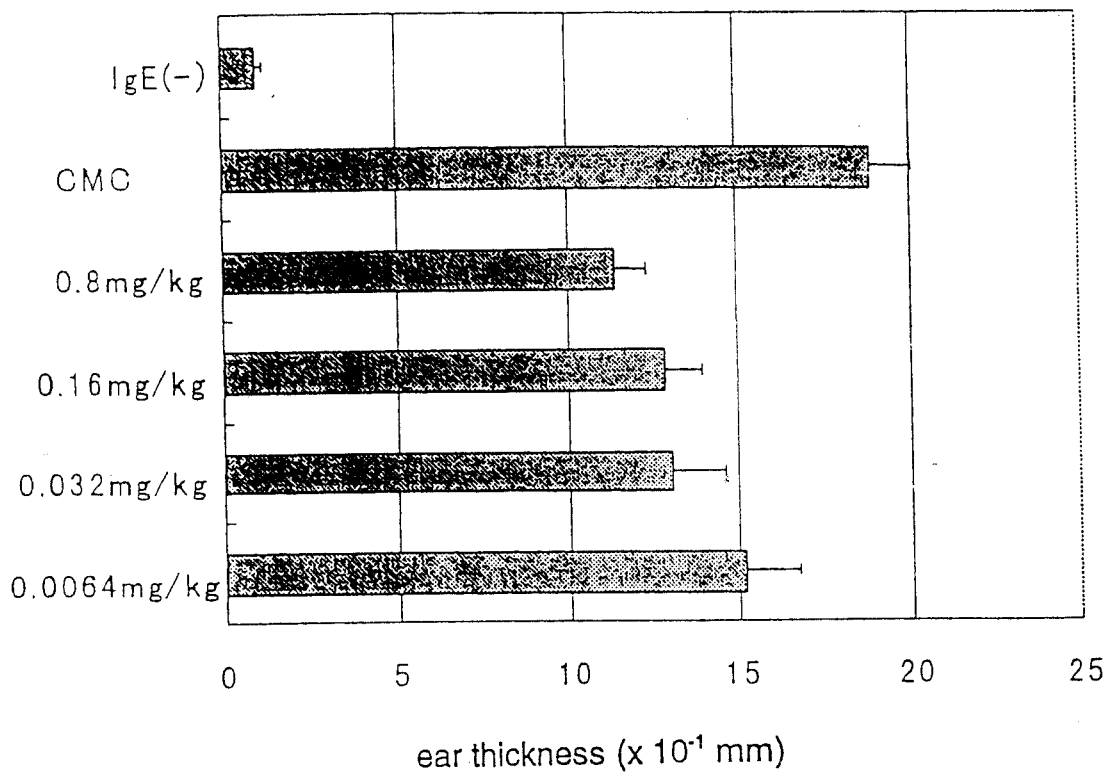


图 8

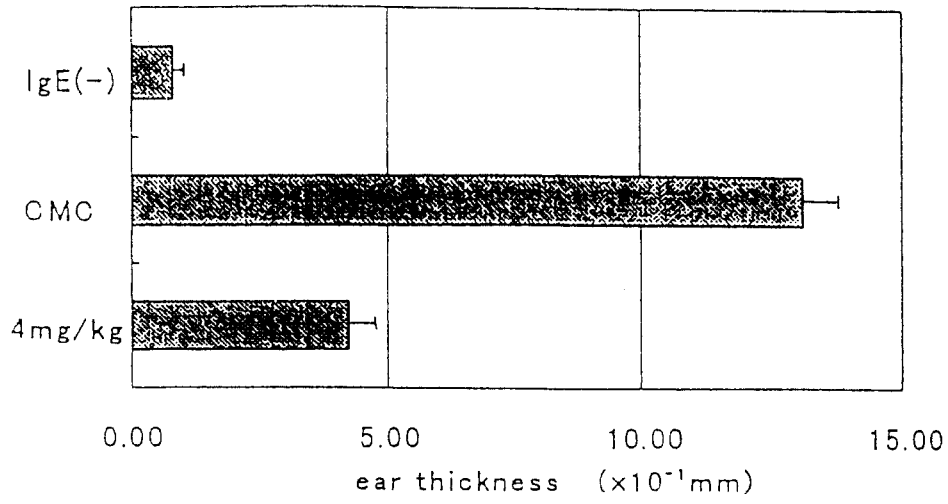


图 9

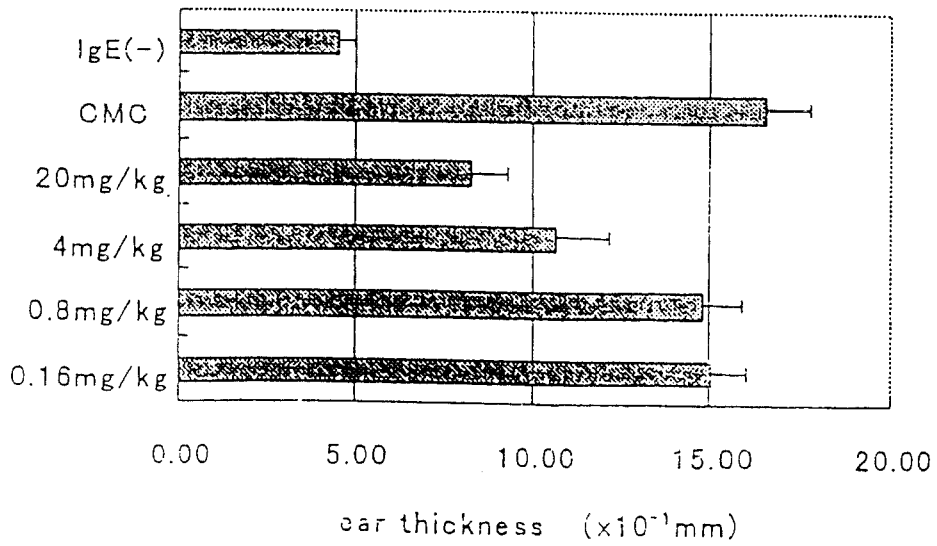


图 10