



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I468170 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：100125272

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl. : A61K36/906 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)
高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：葛應欽 KO, YING CHIN (TW)；郭柏麟 KUO, PO LIN (TW)

(74)代理人：黃耀霆

(56)參考文獻：

US 2009/0220624A1

Ahui, MLB et al, "Ginger prevents Th2-mediated immune responses in a mouse model of airway inflammation", INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, 2008, 8: 1626-1632.

Dugasani, S et al, "Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol", JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, 2010, 127: 515-520.

陳強, "支氣管哮喘與呼吸道重塑", 實用兒科臨床雜誌, 2004, 19(10): 819-821.

Yang Guang-tao et al, "Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on ovalbumin-immunized rat asthma model: A histopathological study", Asian Journal of Ecotoxicology, APR 2008, 3(2): 206-208.

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：9 共 26 頁

(54)名稱

薑化合物之用途

USE OF GINGER COMPOUNDS

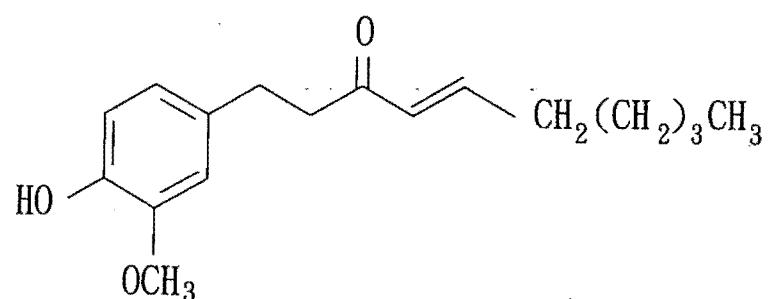
(57)摘要

本發明揭示一種薑化合物之用途，係用以製備抑制鄰苯二甲酸酯類塑化劑誘導之呼吸道重塑現象的藥物，其中，該薑化合物係選自由薑烯酚、6-生薑醇、8-生薑醇及 10-生薑醇所組成之群組。

The present invention discloses a use of a ginger compound for manufacturing a medication for treating airway remodeling symptom induced by phthalate esters. The ginger compound is selected from the group consisting of 6-shogarol, 6-gingerol, 8-gingerol and 10-gingerol.

I468170

TW I468170 B



第 1 圖

公告本

103年5月9日修正替換頁

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100125272

※申請日：100.7.18

※IPC分類：A61K 36/906; A61P 11/66

一、發明名稱：(中文/英文)

薑化合物之用途 / Use of Ginger Compounds

二、中文發明摘要：

本發明揭示一種薑化合物之用途，係用以製備抑制鄰苯二甲酸酯類塑化劑誘導之呼吸道重塑現象的藥物，其中，該薑化合物係選自由薑烯酚、6-生薑醇、8-生薑醇及10-生薑醇所組成之群組。

三、英文發明摘要：

The present invention discloses a use of a ginger compound for manufacturing a medication for treating airway remodeling symptom induced by phthalate esters. The ginger compound is selected from the group consisting of 6-shogarol, 6-gingerol, 8-gingerol and 10-gingerol.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種薑化合物之用途，係用以製備抑制鄰苯二甲酸酯類塑化劑誘導之呼吸道重塑現象的藥物。

【先前技術】

氣喘（Asthma，或稱哮喘）係一種慢性呼吸道疾病，主要包括呼吸道炎性反應（Airway inflammation）、呼吸道過度敏感反應（Airway hyper-reactivity）及呼吸道重塑（Airway remodeling）等病理特徵現象，目前臨床醫學研究發現，呼吸道重塑可能是在發炎反應的同時，或者重複發生發炎反應後而發生，特別係關於氣管或支氣管的上皮細胞（Epithelial cell）在接觸到過敏原而分泌發炎因子、細胞激素（Cytokine）或趨化素（Chemokine），促使其下方的平滑肌細胞發生移行（Migration）或增生（Proliferation）的現象，其中又以介白素-8（Interleukin 8，簡稱 IL-8）及趨化性介質（Regulated on activation normal T cell expressed and secreted，簡稱 RANTES）係與呼吸道重塑相關，導致氣管壁厚度增加，更加劇了氣喘的症狀。

呼吸道重塑的發生常是氣喘患者於中期或後期病情加重的主要原因之一。根據過去臨床經驗，重度氣喘患者或因氣喘而死亡之病患，經病理解剖其呼吸道結構可發現，該呼吸道之平滑肌細胞位置較正常人之位置更靠近上皮細胞，顯示其平滑肌細胞有移行現象，且氣喘患者的平滑肌細胞數量亦較正常人為多，使得呼吸道之氣道縮小而

發生換氣不足的情形。由上述可知，一旦氣喘患者發生呼吸道重塑，氣喘患者呼吸道的換氣空間減少，而增加氣喘發作時呼吸困難的程度，進而提高氣喘患者因換氣困難而死亡的機率。

目前臨牀上習用氣喘藥物包含類固醇藥物（Corticosteroids）、白三烯素反應調節劑（Leukotriene response modifier）及乙二型支氣管擴張劑（ β_2 -agonist）。該類固醇藥物係用以抑制炎性反應的藥物，減少促發炎蛋白之轉錄或者增進抗發炎蛋白之轉錄作用，進而幫助呼吸道放鬆以減緩氣喘症狀，係可作為速效型或長期控制之藥物使用；該白三烯素反應調節劑係用以抑制嗜伊紅性白血球（Eosinophil）和肥大細胞（Mast cell）釋放白三烯素，白三烯素係用以刺激細胞釋放黏液，減緩黏液輸送，藉由白三烯素反應調節劑可抑制黏液產生；該乙二型支氣管擴張劑係用以與平滑肌細胞的乙二型腎上腺受體（ β_2 -adrenoreceptor）結合，以幫助氣管擴張。

然而，由於習用氣喘藥物的作用機制皆係以降低氣管敏感的炎性反應，或者增加氣管擴張等方式，以立即改善氣喘患者的急性症狀，該習用氣喘藥物並非作用於引起呼吸道重塑之機制，因此，習用氣喘藥物無法用以預防或治療中期或後期氣喘患者所發生的呼吸道重塑現象。

此外，習用氣喘藥物僅能用以緩解急性氣喘症狀，且該等習用氣喘藥物係由人工合成之化合物組成，因此除了伴隨著許多副作用，經長期服用後，除了對個體肝臟具有毒性作用，甚至可能引起更嚴重之急性氣喘症狀。

由上述可知，對於氣喘患者而言，有必要提供一種能夠抑制呼吸道重塑現象的醫藥組合物，以改善中期或後期氣喘患者症狀加劇之情形。

【發明內容】

本發明之主要目的係提供一種薑化合物之用途，係藉由抑制個體呼吸道之平滑肌細胞的移行或增生，進而減緩個體發生換氣困難的情形。

為達到前述發明目的，本發明之技術內容包含有：

一種薑化合物之用途，係用以製備抑制鄰苯二甲酸酯類塑化劑誘導之呼吸道重塑現象的藥物，其中，該薑化合物係選自由薑烯酚、6-生薑醇、8-生薑醇及10-生薑醇所組成之群組。

本發明薑化合物之用途中，該薑化合物係抑制呼吸道重塑中，支氣管或氣管之平滑肌細胞發生移行或增生的現象。

本發明薑化合物之用途中，該呼吸道重塑現象係由鄰苯二甲酸酯類塑化劑所引起，其中，該鄰苯二甲酸酯類塑化劑係包含有鄰苯二甲酸甲苯基丁酯〔butylbenzyl phthalate，簡稱BBP〕、鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯〔bis-(2-ethylhexyl) phthalate，簡稱BEHP〕、鄰苯二甲酸二丁酯〔dibutyl phthalate，簡稱DBP〕及鄰苯二甲酸二乙酯〔diethyl phthalate，簡稱DEP〕。

【實施方式】

為讓本發明之上述及其他目的、特徵及優點能更明顯

易懂，下文特舉本發明之較佳實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下：

本發明係提供一種薑化合物之用途，其中，該薑化合物能夠抑制氣喘病理特徵中的呼吸道重塑現象，特別係抑制氣管或支氣管之平滑肌細胞發生移行或增生的現象，進一步降低個體因呼吸道重塑死亡之風險。本發明亦藉由該薑化合物製備一種用以預防或治療氣喘之醫藥組合物供患者服用，該醫藥組合物能夠抑制該平滑肌細胞之移行及增生的情形，以降低個體因呼吸道重塑而死亡之風險。

本發明薑化合物之用途，請參照第1至4圖所示，該薑化合物係來自由薑烯酚(6-shogarol，第1圖)、6-生薑醇(6-gingerol，第2圖)、8-生薑醇(8-gingerol，第3圖)及10-生薑醇(10-gingerol，第4圖)等薑化合物所組成之群。舉例而言，該等薑化合物可以選擇但不限定係由薑(*Zingiber officinale*)之根部、辣椒或胡椒等天然植物萃取而得，或者該等薑化合物亦可以由人工合成，其中，由薑所萃取得之薑化合物中，以薑烯醇為薑的主要活性成分，而該6-生薑醇經過脫水反應(Dehydration)後，亦可形成薑烯醇。

為證實本發明該薑化合物確實具有抑制呼吸道平滑肌細胞發生移行及增生，避免呼吸道重塑現象的發生，進而改善氣喘症狀，本實施例係以鄰苯二甲酸酯類(Phthalate esters)塑化劑誘導細胞發生呼吸道重塑之體外模式進行試驗，驗證該等薑化合物具有抑制呼吸道重塑之作用。

「建立以鄰苯二甲酸酯類塑化劑誘導呼吸道重塑之體外模

式」

請參照第5圖所示，係本實施例以鄰苯二甲酸酯類塑化劑（後簡稱PE塑化劑）誘導呼吸道重塑體外模式之步驟方塊圖，其包括：一第一步驟S1及一第二步驟S2。

該第一步驟S1，係將上皮細胞與一PE塑化劑共培養至該上皮細胞株產生可誘導平滑肌細胞發生移行或增生之發炎因子、細胞激素或趨化素，如IL-8及RANTES等，並收集該上皮細胞之細胞培養液。本實施例之二株人類支氣管上皮細胞株係購自美國菌種保藏中心（American Type Cell Collection，簡稱ATCC），分別為BEAS-2B細胞株（簡稱BEAS細胞株，編號為CRL-9609）及HBE 135-E6E7細胞株（簡稱HBE細胞株，編號為CRL-2741），而該PE塑化劑係可選擇由鄰苯二甲酸甲苯基丁酯〔butylbenzyl phthalate，簡稱BBP〕、鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯〔bis-(2-ethylhexyl) phthalate，簡稱BEHP〕、鄰苯二甲酸二丁酯〔dibutyl phthalate，簡稱DBP〕及鄰苯二甲酸二乙酯〔diethyl phthalate，簡稱DEP〕所組成之群，且該PE塑化劑之誘導濃度為0.1~5.0微莫耳濃度(μM)。

本實施例之該BEAS細胞株係以支氣管上皮細胞生長培養基（Bronchial epithelial growth medium，簡稱BEGM培養基）培養，而該HBE細胞株係以無血清之角質上皮細胞培養基（Keratinocyte serum-free medium，簡稱K-SF培養基）培養，其中該K-SF培養基包含5奈克/毫升(ng/ml)之人類重組表皮生長因子(Human recombinant EGF)、500毫克/毫升(mg/ml)之牛腦垂體萃取物(Bovine pituitary

extract)、0.05 mg/ml 脲島素及 500 ng/ml 皮質醇 (Hydrocortisone)，該二上皮細胞株(每 100 mm 培養皿內包含至少 2×10^6 個細胞數)於培養溫度為 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 與該 PE 塑化劑共培養 6 小時，移除包含該 PE 塑化劑之培養基後，再續培養 24 小時，取該上皮細胞之細胞培養液(即上清液)，該細胞培養液中係包含該上皮細胞所分泌之細胞激素或發炎因子等，如 IL-6、IL-8、RANTES、Eotaxin 及 CXCL5 等，而使位於上皮細胞下的平滑肌細胞發生移行及增生現象。本實施例係以 $5\mu\text{M}$ 之 DBP 作為誘導上皮細胞分泌細胞激素或發炎因子之誘導物，其中，以 DBP 誘導 BEAS 細胞株產生細胞激素或發炎因子後，所收集該 BEAS 細胞株之細胞培養液，簡稱 DBP-BEAS 細胞培養液，而以 DBP 誘導 HBE 細胞株產生細胞激素或發炎因子後，所收集該 HBE 細胞株之細胞培養液，簡稱 DBP-HBE 細胞培養液。

該第二步驟 S2，係將該第一步驟 S1 之細胞培養液，加入一平滑肌細胞共培養，使該平滑肌細胞發生移行及增生現象。本實施例之平滑肌細胞係購自 Lonza 公司的初級人類支氣管平滑肌細胞 (Primary human bronchial smooth cell，簡稱 BSMC)，並以一 SmGM®-2 平滑肌細胞培養基 (Lonza) 於溫度為 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 之條件下與該細胞培養液共培養 72 小時。藉由上述二步驟建構本實施例之誘導平滑肌細胞發生移行及增生現象的呼吸道重塑體外模式。

「該等薑化合物抑制以 DBP-BEAS 細胞培養液誘發該平滑肌細胞之移行及增生現象」

(A1) 該平滑肌細胞之移行現象：

本實施例係取 10 組平滑肌細胞(第 A1-1 組至第 A1-10 組)分別於一移行檢測室 (Migration chamber) 預先培養 24 小時，使該平滑肌細胞貼附於該移行檢測室之表面，本實施例之該等薑化合物皆係購自 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)。如第 1 表所示，第 A1-1 組至第 A1-5 組係將 5 組平滑肌細胞分別與 DMSO (Dimethyl sulfoxide)、薑烯酚、6-生薑醇、8-生薑醇及 10-生薑醇共培養，第 A1-6 組至第 A1-10 組則先分別加入 DMSO、薑烯酚、6-生薑醇、8-生薑醇及 10-生薑醇(該等薑化合物之濃度皆為 $5\mu M$ ，其溶媒為 DMSO)，並與該 DBP-BEAS 細胞培養液共培養 24 小時後，以一細胞移行檢驗套組 [QCM Chemotaxis $8\mu M$ cell migration assay system (Chemicon, Temecula, CA; Millipore Corp, Bedford, MA)] 進行染色、細胞溶裂後，測得各組該平滑肌細胞於波長 520nm 之吸光值，定量該平滑肌細胞之移行數量(吸光值越高之組別代表其細胞移行數量越多)，並以單向變異分析 (ANOVA) 判別各組間是否具有顯著差異 ($p<0.05$)。

第 1 表：本實施例第 A1-1 至 A1-10 組之誘導條件及所添加之薑化合物種類

組別	DBP-BEAS 細胞培養液	薑化合物
第 A1-1 組	無	DMSO
第 A1-2 組	無	薑烯酚
第 A1-3 組	無	6-生薑醇
第 A1-4 組	無	8-生薑醇

第 A1-5 組	無	10-生薑醇
第 A1-6 組	有	DMSO
第 A1-7 組	有	薑烯酚
第 A1-8 組	有	6-生薑醇
第 A1-9 組	有	8-生薑醇
第 A1-10 組	有	10-生薑醇

請參照第 6 圖所示，第 A1-1 組為正常條件下之平滑肌細胞，第 A1-2 至第 A1-5 組之吸光值與第 A1-1 組相較不具有顯著差異 ($p < 0.05$)，代表該薑化合物不會對平滑肌細胞造成異常影響；第 A1-6 組僅以該 DBP-BEAS 細胞培養液與平滑肌細胞共培養後，其吸光值明顯高於其他 9 組，該第 A1-6 組確實因 DBP 誘導上皮細胞，而促使平滑肌細胞發生移行現象，第 A1-7 組至第 A1-10 組之移行現象均有下降，且分別與第 A1-6 組之間具有顯著差異，證實本發明該等薑化合物皆能夠抑制該平滑肌細胞之移行現象；其中，又以薑烯醇對抑制該移行現象之效果最顯著，甚至與該第 A1-1 組至第 A1-5 組之間不具有顯著差異，其次依序為 10-生薑醇、8-生薑醇及 6-生薑醇。

(A2) 該平滑肌細胞之增生現象：

本實施例另取 10 組平滑肌細胞（於 96 孔盤中含有至少 4×10^3 個平滑肌細胞）分別與如第 2 表所示之 DMSO 或薑化合物預先培養 1 小時，該第 A2-6 組至第 A2-10 組皆加入該 DBP-BEAS 細胞培養液後，該 10 組平滑肌細胞再續培養 72 小時，以一細胞增生檢驗套組 [Premixed WST-1

cell proliferation reagent (Clontech Laboratories Inc., Mountain View, CA)] 檢測各組平滑肌細胞與對照組（第 A2-1 組及第 A2-6 組）相較之增生率。

第 2 表：本實施例第 A2-1 至 A2-10 組之誘導條件及所添加之薑化合物種類

組別	DBP-BEAS 細胞培養液	薑化合物
第 A2-1 組	無	DMSO
第 A2-2 組	無	薑烯酚
第 A2-3 組	無	6-生薑醇
第 A2-4 組	無	8-生薑醇
第 A2-5 組	無	10-生薑醇
第 A2-6 組	有	DMSO
第 A2-7 組	有	薑烯酚
第 A2-8 組	有	6-生薑醇
第 A2-9 組	有	8-生薑醇
第 A2-10 組	有	10-生薑醇

請參照第 7 圖所示，以第 A2-1 組作為基準（其細胞增生率設為 100%），第 A2-2 組至第 A2-5 組與第 A2-1 組相較不具有顯著差異 ($p < 0.05$)，代表該薑化合物不會對平滑肌細胞造成異常影響；第 A2-6 組僅以該 DBP-BEAS 細胞培養液與平滑肌細胞共培養後，其增生率明顯高於其他 9 組，該第 A2-6 組確實因 DBP 誘導上皮細胞，而促使平滑肌細胞發生增生現象，而第 A2-7 組至第 A2-10 組之增生現象均有下降，且分別與第 A2-6 組之間具有顯著差異，

證實本發明該等薑化合物皆能夠抑制該平滑肌細胞之增生現象；其中，又以薑烯醇對抑制該增生現象之效果最顯著，甚至與該第 A2-1 組至第 A2-5 組之間不具有顯著差異，其次依序為 10-生薑醇、8-生薑醇及 6-生薑醇。

「該等薑化合物抑制以 DBP-HBE 細胞培養液誘發該平滑肌細胞之移行及增生現象」

(B1) 該平滑肌細胞之移行現象：

本實施例係取 10 組平滑肌細胞(第 B1-1 組至第 B1-10 組)分別於一移行檢測室 (Migration chamber) 預先培養 24 小時，使該平滑肌細胞貼附於該移行檢測室之表面，本實施例之該等薑化合物皆係購自 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)。如第 3 表所示，第 B1-1 組至第 B1-5 組係將 5 組平滑肌細胞分別與 DMSO、薑烯酚、6-生薑醇、8-生薑醇及 10-生薑醇共培養，第 B1-6 組至第 B1-10 組則先分別加入 DMSO、薑烯酚、6-生薑醇、8-生薑醇及 10-生薑醇(該等薑化合物之濃度皆為 $5\mu M$)，並與該 DBP-HBE 細胞培養液共培養 24 小時後，以一細胞移行檢驗套組 [QCM Chemotaxis $8 \mu M$ cell migration assay system (Chemicon, Temecula, CA; Millipore Corp, Bedford, MA)] 進行染色、細胞溶裂後，測得各組該平滑肌細胞於波長 520nm 之吸光值，定量該平滑肌細胞之移行數量（吸光值越高之組別代表細胞移行數量越多），並以單向變異分析 (ANOVA) 判別各組間是否具有顯著差異 ($p < 0.05$)。

第 3 表：本實施例第 B1-1 至 B1-10 組之誘導條件及所添加之薑化合物種類

組別	DBP-HBE 細胞培養液	薑化合物
第 B1-1 組	無	DMSO
第 B1-2 組	無	薑烯酚
第 B1-3 組	無	6-生薑醇
第 B1-4 組	無	8-生薑醇
第 B1-5 組	無	10-生薑醇
第 B1-6 組	有	DMSO
第 B1-7 組	有	薑烯酚
第 B1-8 組	有	6-生薑醇
第 B1-9 組	有	8-生薑醇
第 B1-10 組	有	10-生薑醇

請參照第 8 圖所示，第 B1-1 組為正常條件下之平滑肌細胞，第 B1-2 至第 B1-5 組之吸光值與第 B1-1 組相較不具有顯著差異 ($p < 0.05$)，代表該薑化合物不會對平滑肌細胞造成異常影響；第 B1-6 組僅以該 DBP-HBE 細胞培養液與平滑肌細胞共培養後，其吸光值明顯高於其他 9 組，該第 B1-6 組確實因 DBP 誘導上皮細胞，而促使平滑肌細胞發生移行現象，而第 B1-7 組至第 B1-10 組之移行現象均有下降，且分別與第 B1-6 組之間具有顯著差異，證實本發明該等薑化合物皆能夠抑制該平滑肌細胞之移行現象；其中，又以薑烯醇對抑制該移行現象之效果最顯著，甚至與該第 B1-1 組至第 B1-5 組之間不具有顯著差異，其次依序為 10-生薑醇、8-生薑醇及 6-生薑醇。

(B2) 該平滑肌細胞之增生現象：

本實施例另取 10 組平滑肌細胞（於 96 孔盤中含有至少 4×10^3 個平滑肌細胞）分別與如第 4 表所示之薑化合物預先培養 1 小時，該第 B2-6 組至第 B2-10 組皆加入該 DBP-HBE 細胞培養液後，該 10 組平滑肌細胞再續培養 72 小時，以一細胞增生檢驗套組 [Premixed WST-1 cell proliferation reagent (Clontech Laboratories Inc., Mountain View, CA)] 檢測各組平滑肌細胞與對照組（第 B2-1 組及第 B2-6 組）相較之增生率。

第 4 表：本實施例第 B2-1 至 B2-10 組之誘導條件及所添加

之薑化合物種類

組別	DBP-HBE 細胞培養液	薑化合物
第 B2-1 組	無	DMSO
第 B2-2 組	無	薑烯酚
第 B2-3 組	無	6-生薑醇
第 B2-4 組	無	8-生薑醇
第 B2-5 組	無	10-生薑醇
第 B2-6 組	有	DMSO
第 B2-7 組	有	薑烯酚
第 B2-8 組	有	6-生薑醇
第 B2-9 組	有	8-生薑醇
第 B2-10 組	有	10-生薑醇

請參照第 9 圖所示，以第 B2-1 組作為基準（其細胞增生率設為 100%），第 B2-2 組至第 B2-5 組與第 B2-1 組相較不具有無顯著差異 ($p < 0.05$)，代表該薑化合物不會對平

滑肌細胞造成異常影響；第 B2-6 組僅以該 DBP-HBE 細胞培養液與平滑肌細胞共培養後，其增生率明顯高於其他 9 組，該第 B2-6 組確實因 DBP 的誘導誘導上皮細胞，而促使平滑肌細胞發生增生現象，而第 B2-7 組至第 B2-10 組之增生現象均有下降，且分別與第 B2-6 組之間具有顯著差異，證實本發明該等薑化合物皆能夠抑制該平滑肌細胞之增生現象；其中，又以薑烯醇對抑制該增生現象之效果最顯著，甚至與該第 B2-1 組至第 B2-5 組之間不具有顯著差異，其次依序為 10-生薑醇、8-生薑醇及 6-生薑醇。

由上述可知，分別以受到 DBP 誘導的 BEAS 細胞或 HBE 細胞，以 BEAS 細胞培養液或 HBE 細胞培養液與該平滑肌細胞共培養，確實能夠誘發該平滑肌細胞之移行及增生現象，而本發明該等薑化合物—薑烯酚、6-生薑醇、8-生薑醇及 10-生薑醇，皆能夠抑制該平滑肌細胞之移行及增生現象。因此，本發明該等薑化合物係能夠用以製備抑制鄰苯二甲酸酯類塑化劑誘導之呼吸道重塑現象的藥物，抑制中期或後期氣喘患者發生呼吸道重塑之病症，以改善中期或後期氣喘患者可能發生更嚴重的換氣困難等現象。

本發明該等薑化合物係能夠抑制中期或後期氣喘患者發生呼吸道重塑之病症，改善中期或後期氣喘患者可能發生更嚴重的換氣困難等現象，將至少一薑化合物用於製備預防或治療呼吸道重塑之藥物或保健食品，該薑化合物係選自由薑烯酚、6-生薑醇、8-生薑醇及 10-生薑醇所組成之群組，並與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑組合形成一醫藥組合物，其中，該醫藥組合物係可以製備成任何方便

個體吸入或食用之型式，如噴劑、粉劑、粒劑或液劑等。

本發明之薑化合物之用途，係藉由抑制個體呼吸道之平滑肌細胞的移行或增生，進而減緩個體發生換氣困難的情形，具有預防中期或後期氣喘患者病情加重之功效。

雖然本發明已利用上述較佳實施例揭示，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者在不脫離本發明之精神和範圍之內，相對上述實施例進行各種更動與修改仍屬本發明所保護之技術範疇，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

第 1 圖：薑烯醇之化學結構式。

第 2 圖：6-生薑醇之化學結構式。

第 3 圖：8-生薑醇之化學結構式。

第 4 圖：10-生薑醇之化學結構式。

第 5 圖：本實施例以 PE 塑化劑誘導呼吸道重塑體外模式之步驟方塊圖。

第 6 圖：第 A1-1 組至第 A1-10 組之細胞移行現象長條圖。

第 7 圖：第 A2-1 組至第 A2-10 組之細胞增生率長條圖。

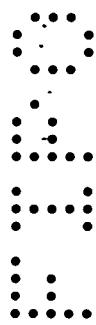
第 8 圖：第 B1-1 組至第 B1-10 組之細胞移行現象長條圖。

第 9 圖：第 B2-1 組至第 B2-10 組之細胞增生率長條圖。

【主要元件符號說明】

S1 第一步驟

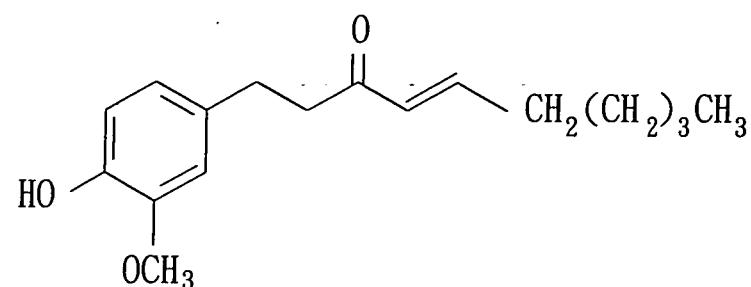
S2 第二步驟



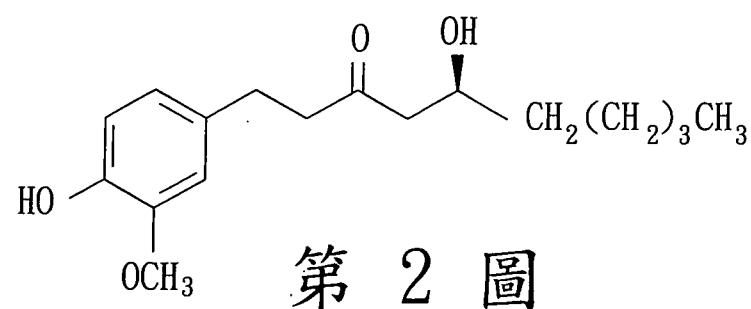
七、申請專利範圍：

- 1、一種薑化合物之用途，係用以製備抑制鄰苯二甲酸酯類塑化劑誘導之呼吸道重塑現象的藥物，其中，該薑化合物係選自由薑烯酚（6-shogarol）、6-生薑醇（6-gingerol）、8-生薑醇（8-gingerol）及10-生薑醇（10-gingerol）所組成之群組。
- 2、依申請專利範圍第1項所述之薑化合物之用途，其中，該薑化合物係抑制呼吸道重塑中，支氣管或氣管之平滑肌細胞發生移行或增生的現象。
- 3、依申請專利範圍第1項所述之薑化合物之用途，其中，該鄰苯二甲酸酯類塑化劑係包含有鄰苯二甲酸甲苯基丁酯〔butylbenzyl phthalate，簡稱BBP〕、鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯〔bis-(2-ethylhexyl) phthalate，簡稱BEHP〕、鄰苯二甲酸二丁酯〔dibutyl phthalate，簡稱DBP〕及鄰苯二甲酸二乙酯〔diethyl phthalate，簡稱DEP〕。

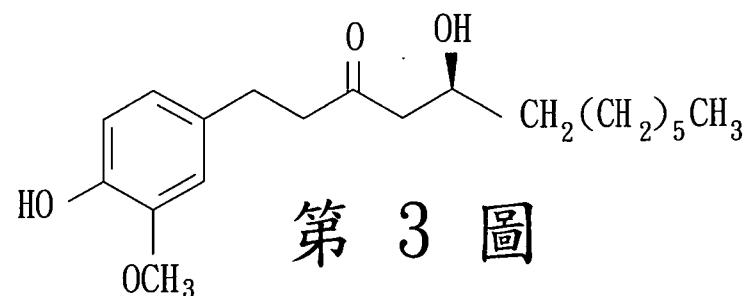
八、圖式：



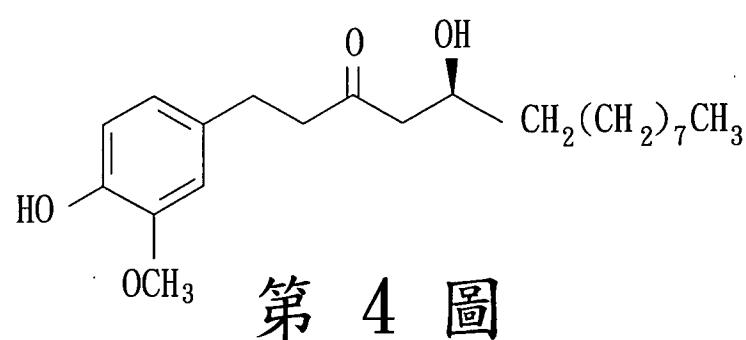
第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖

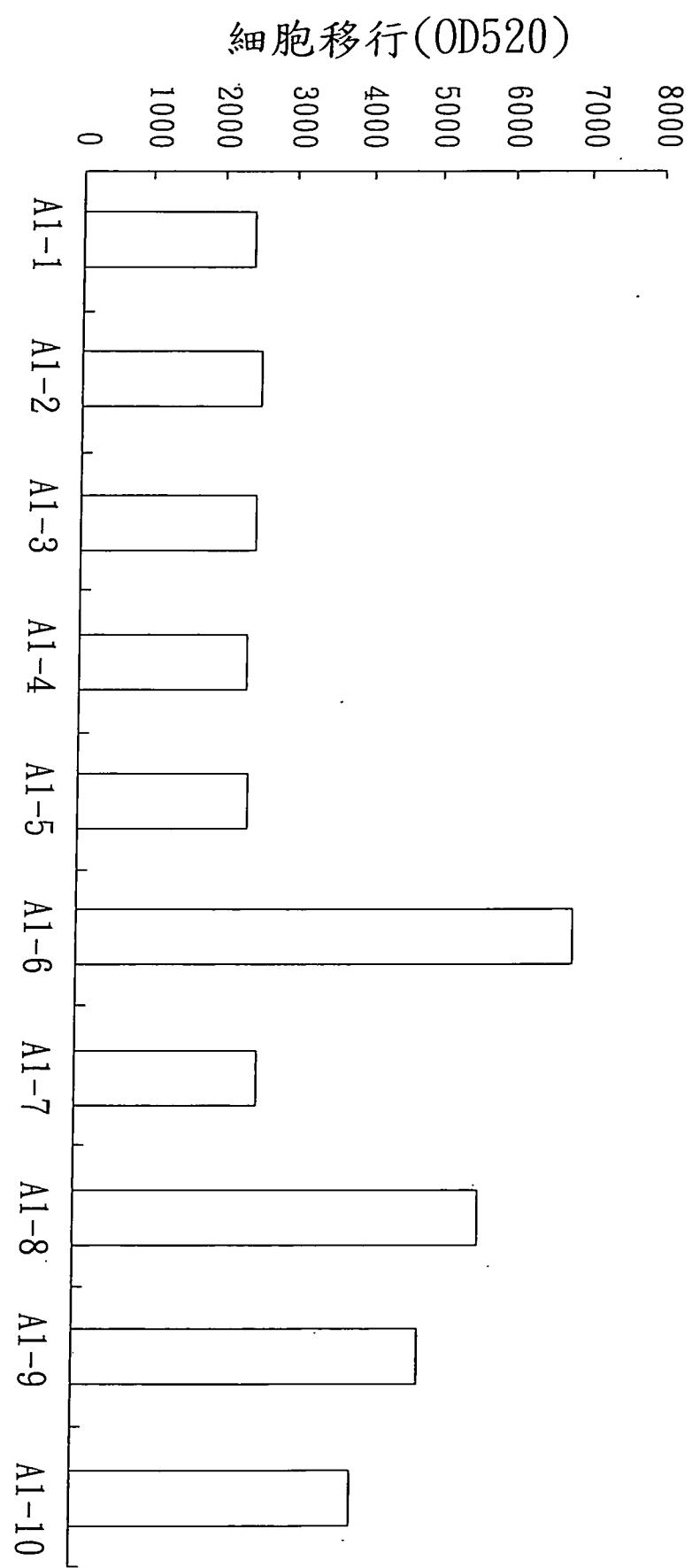
第一步驟

S1

第二步驟

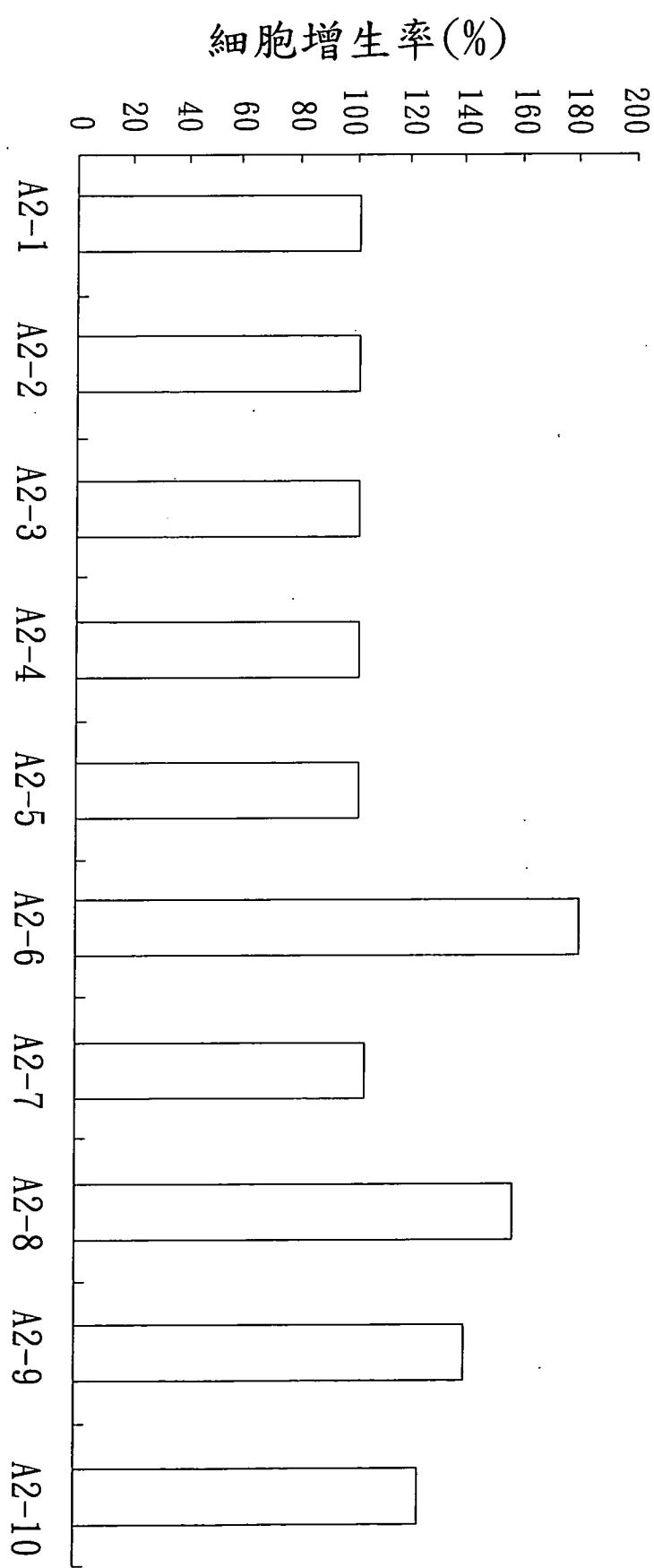
S2

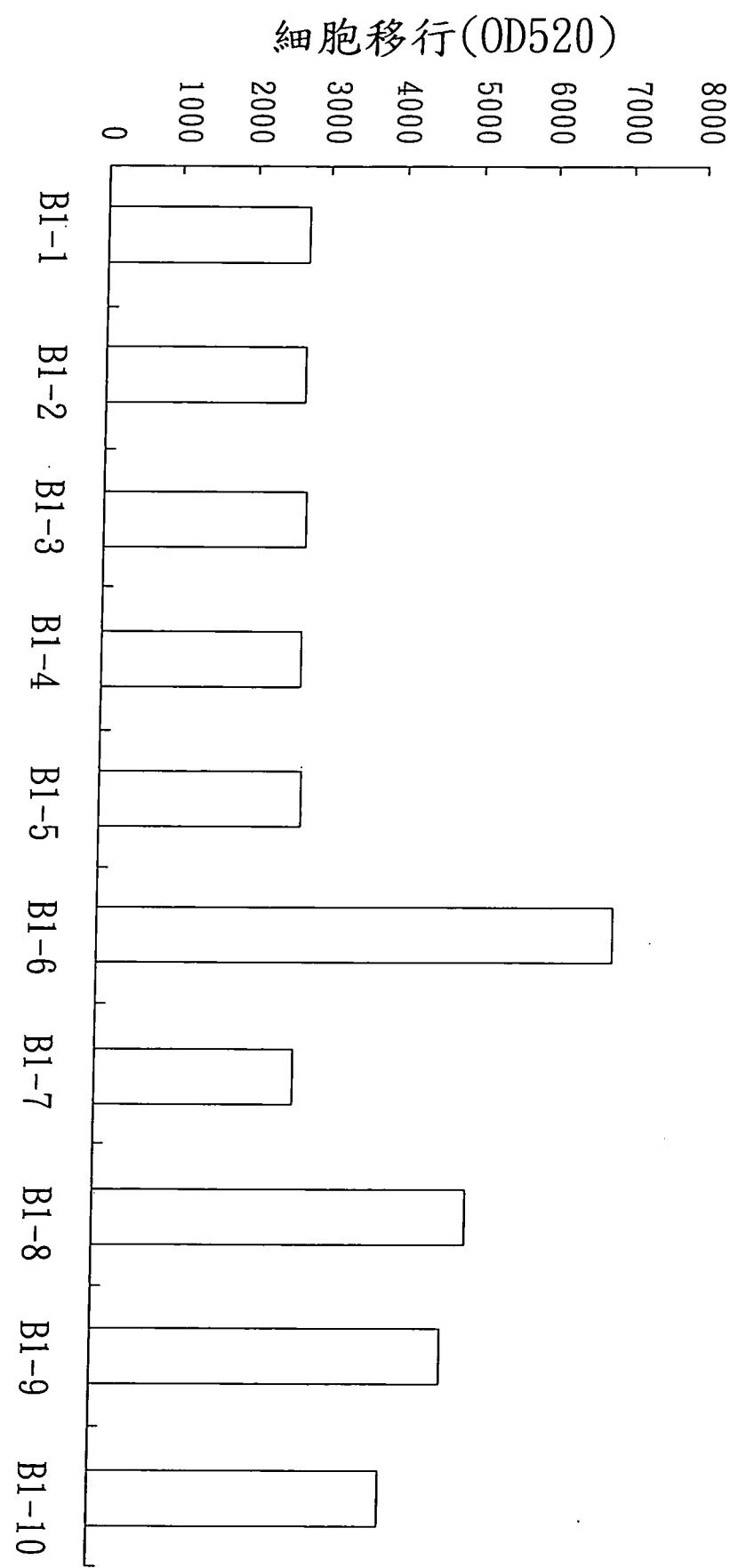
第 5 圖



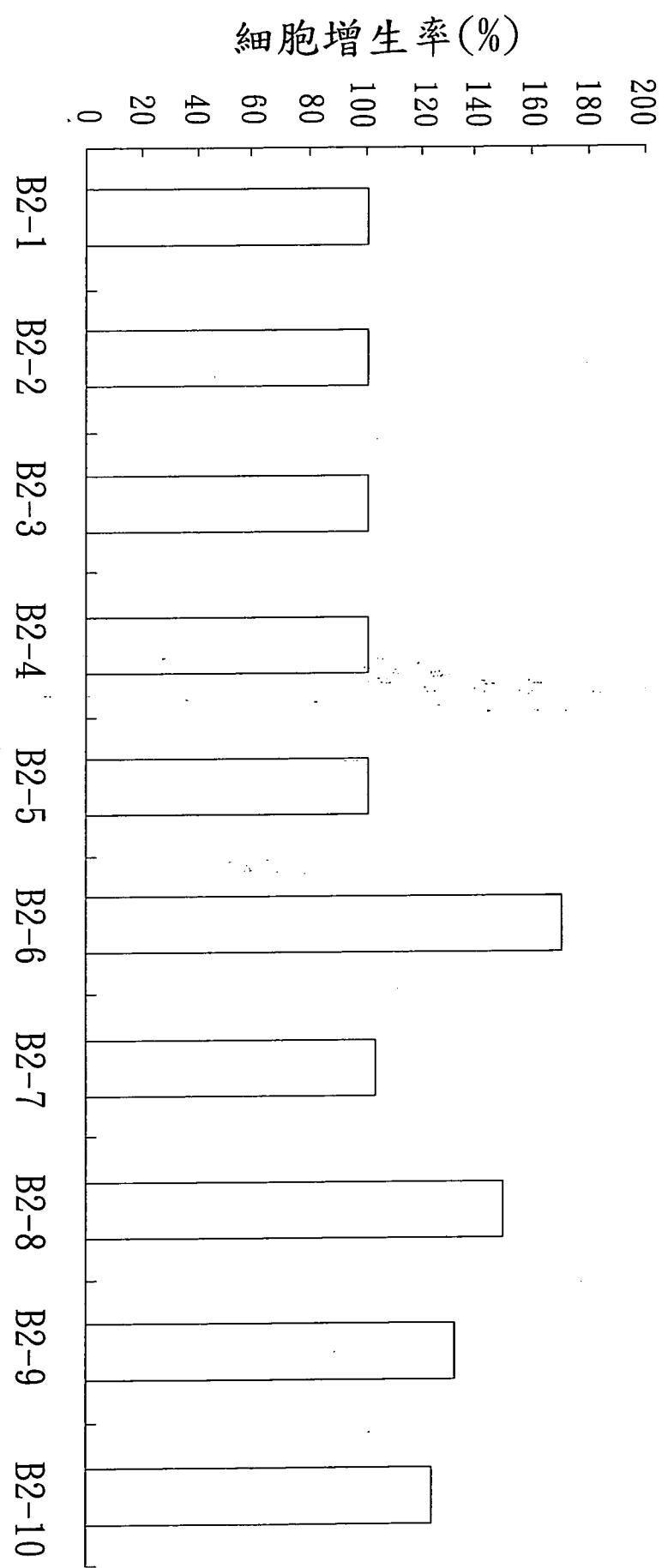
第 6 圖

第七圖





第 8 圖



第 9 圖