



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202300157 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 01 日

(21) 申請案號：111122556 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 17 日

(51) Int. Cl. : *A61K35/12 (2015.01)* *A61P11/00 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/06/18 美國 63/212,250

(71) 申請人：思必瑞特生技股份有限公司 (中華民國) SPIRIT SCIENTIFIC CO. LTD. (TW)
 新北市汐止區新台五路 1 段 99 號 12 樓之 8
 林 道隆 (美國) LIN, DAO LUNG STEVEN (US)
 新北市汐止區新台五路 1 段 99 號 12 樓之 8

(72) 發明人：陳敬和 CHEN, CHIN HO (TW)；蔡怡馨 TSAI, YI SHIN (TW)；楊子旻 YANG, TZU MIN (TW)；林 道隆 LIN, DAO LUNG STEVEN (US)

(74) 代理人：王雅萱

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：7 共 64 頁

(54) 名稱

一種血小板乾粉(Platelet Dry Powder,PDP)用於緩解呼吸道部位發炎或損傷之用途

(57) 摘要

本發明提供一種血小板乾粉(Platelet Dry Powder,PDP)在緩解呼吸道部位發炎或損傷之用途，其中，每克(g)該血小板乾粉(Platelet Dry Powder,PDP)至少包含 100,000 個血小板。

The present invention provides a use of a platelet dry powder for relieving inflammation or damage in a portion of the airway, wherein each gram of the platelet dry powder contains at least 100,000 platelets.

指定代表圖：

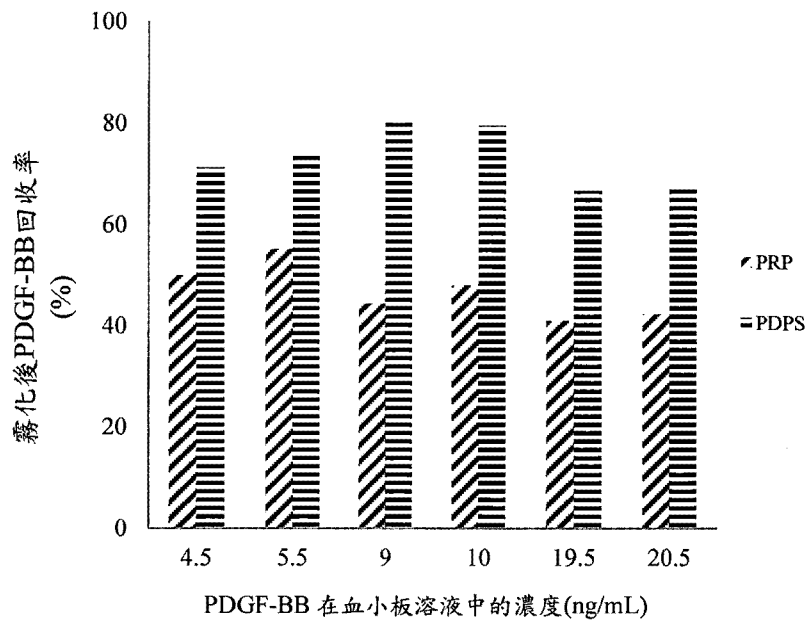


圖 2C

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

一種血小板乾粉 (Platelet Dry Powder, PDP) 用於緩解呼吸道部位發炎或損傷之用途 / USE OF A PLATELET DRY POWDER FOR RELIEVING INFLAMMATION OR DAMAGE IN A PORTION OF THE AIRWAY

【中文】

本發明提供一種血小板乾粉 (Platelet Dry Powder, PDP) 在緩解呼吸道部位發炎或損傷之用途，其中，每克 (g) 該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder, PDP) 至少包含100,000個血小板。

【英文】

The present invention provides a use of a platelet dry powder for relieving inflammation or damage in a portion of the airway, wherein each gram of the platelet dry powder contains at least 100,000 platelets.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 (2C)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

一種血小板乾粉 (Platelet Dry Powder, PDP) 用於緩解呼吸道部位發炎或損傷之用途 / USE OF A PLATELET DRY POWDER FOR RELIEVING INFLAMMATION IN A DAMAGE OF PORTION OF THE AIRWAY

【技術領域】

【0001】本發明是關於一種血小板乾粉 (Platelet Dry Podwer, PDP)，特別是關於一種血小板乾粉 (Platelet Dry Powder, PDP) 在緩解呼吸道發炎或損傷之用途。

【先前技術】

【0002】發炎是人體的保衛機制。身體部位常因感染 (infection)、創傷 (trauma) 或過敏 (hypersensitivity) 引發發炎反應，進而移除有害刺激、移除病原體、並促進組織修復。發炎分為急性發炎 (acute inflammation) 和慢性發炎 (chronic inflammation)，例如：鼻炎 (Allergic Rhinitis)、肺炎 (Pneumonia)、肝炎 (Hepatitis)、腸炎 (Enteritis)。嚴重的肺炎甚至會引發慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 簡稱 COPD)、及肺纖維化 (pulmonary fibrosis) 等疾病，嚴重的肝炎則會引發肝硬化 (Liver cirrhosis)、及癌症 (Cancer) 等疾病。

【0003】人類呼吸道 (respiratory tract) 係由口鼻 (Nasal cavity)、鼻腔黏膜 (Nasal mucosa)、氣管 (Trachea)、支氣管 (Bronchus)、小支氣管 (Bronchiole)、呼吸性細支氣管 (Respiratory bronchiole)、肺泡管 (Alveolar duct)、及肺泡

(Alveoli)等各部位(portion)組成。當呼吸道各部位受到感染、暴露在有毒物質 (toxins)、或暴露在汙染物 (pollutants)中時，身體會啟動發炎反應，進而引發呼吸道發炎相關之疾病，例如：支氣管炎 (Bronchitis)、小支氣管炎 (Bronchiolitis)、閉塞性細支氣管炎 (Obliterative bronchiolitis)、肺炎、胸膜炎 (Pleurisy)、肺纖維化(pulmonary fibrosis)、肺氣腫(emphysema)、特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等疾病。其中，2019年底開始在世界各地擴散的新冠肺炎(Coronavirus Disease-2019，簡稱COVID-19)，即為個體受新型冠狀病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2，簡稱SARS-CoV-2)感染所引發的肺炎，嚴重時會引發嚴重肺炎、呼吸道窘迫症候群或多重器官衰竭、休克、或死亡等。新冠肺炎自2019年底開始在全球大流行，世界衛生組織(World Health Organization, 簡稱WHO)並於2020年1月30日公布此為一公共衛生緊急事件(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)。

【0004】高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 是一種血液衍生產物 (blood-derived products)，其血小板濃度約為正常血液中的1.5~5倍。血小板(platelet)中包含血小板相關的生長因子 (platelet-related growth factors)，例如：血小板衍生生長因子 (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF)、血管內皮生長因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、表皮生長因子 (Epidermal Growth Factor, EGF)、纖維母細胞生長因子 (Fibroblast Growth Factor, FGF)、及乙型轉型生長因子 (Transforming Growth Factor Beta 1, TGF- β 1)。

【0005】高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 具有抗發炎的特性 (anti-inflammatory properties) (參考文獻1)。然而，臨床研究發現，高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 抑制發炎的效果不佳，推究其原因，為高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 並無一標準化製備方式，導致其品質不穩定；且於臨床的應用，尤其是用於緩解各種呼吸道部位之發炎及損傷方面，缺少高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 於霧化過程中各方面之測試及數據支持，如：回收率、霧化所需時間、有效濃度…等等，因而難以應用在臨床治療上。

【0006】市場上急需一種足以突破目前技術限制的醫藥組成物，以緩解或治療各種呼吸道部位之發炎或損傷。

【發明內容】

【0007】鑑於習知技術的缺陷，本發明的目的係提供一種能有效緩解或治療呼吸道發炎或損傷的血小板乾粉 (Platelet Dry Powder)。

【0008】本發明的第二目的係提供一種以標準化製程製備且品質穩定 (每一批次的血小板數量相同) 的血小板乾粉 (Platelet Dry Powder)。

【0009】本發明的第三目的係提升霧化後生長因子的回收率。

【0010】本發明的第四目的係減少霧化所需的時間。

【0011】本發明提供一種血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 在製備用於以有效劑量施予一個體之一呼吸道部位 (portion of the airway, or portion of the respiratory tract)，以緩解 (relieve) 該個體之該呼吸道部位的發炎或損傷 (damage) 程度的氣懸粒子 (aerosols) 中的用途；其中，每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，血小板 (platelet) 的數目為 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^{12}$ 個

(1,000,000 ~ 1,000,000,000,000個)。

【0012】較佳者，每克(g)血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，血小板(platelet)的數目為 2×10^6 個、 3×10^6 個、 4×10^6 個、 5×10^6 個、 6×10^6 個、 7×10^6 個、 8×10^6 個、 9×10^6 個、 1×10^7 個、 2×10^7 個、 3×10^7 個、 4×10^7 個、 5×10^7 個、 6×10^7 個、 7×10^7 個、 8×10^7 個、 9×10^7 個、 1×10^8 個、 2×10^8 個、 3×10^8 個、 4×10^8 個、 5×10^8 個、 6×10^8 個、 7×10^8 個、 8×10^8 個、 9×10^8 個、 1×10^9 個、 2×10^9 個、 3×10^9 個、 4×10^9 個、 5×10^9 個、 6×10^9 個、 7×10^9 個、 8×10^9 個、 9×10^9 個、 1×10^{10} 個、 2×10^{10} 個、 3×10^{10} 個、 4×10^{10} 個、 5×10^{10} 個、 6×10^{10} 個、 7×10^{10} 個、 8×10^{10} 個、 9×10^{10} 個、 1×10^{11} 個、 2×10^{11} 個、 3×10^{11} 個、 4×10^{11} 個、 5×10^{11} 個、 6×10^{11} 個、 7×10^{11} 個、 8×10^{11} 個、 9×10^{11} 個 (2,000,000個、3,000,000個、4,000,000個、5,000,000個、6,000,000個、7,000,000個、8,000,000個、9,000,000個、10,000,000個、20,000,000個、30,000,000個、40,000,000個、50,000,000個、60,000,000個、70,000,000個、80,000,000個、90,000,000個、100,000,000個、200,000,000個、300,000,000個、400,000,000個、500,000,000個、600,000,000個、700,000,000個、800,000,000個、900,000,000個、1,000,000,000個、2,000,000,000個、3,000,000,000個、4,000,000,000個、5,000,000,000個、6,000,000,000個、7,000,000,000個、8,000,000,000個、9,000,000,000個、10,000,000,000個、20,000,000,000個、30,000,000,000個、40,000,000,000個、50,000,000,000個、60,000,000,000個、70,000,000,000個、80,000,000,000個、90,000,000,000個、100,000,000,000個、200,000,000,000個、300,000,000,000個、400,000,000,000個、500,000,000,000個、600,000,000,000個、700,000,000,000個、800,000,000,000個、900,000,000,000個)。

個)。

【0013】較佳者，製備該氣懸粒子(aerosols)之步驟包含：a. 將一血小板乾粉(Platelet Dry Powder)與一溶劑混合，以獲得一血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)；以及b. 利用一氣懸粒子產生器(aerosol generator)，將該血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)霧化(nebulize)，以獲得複數個氣懸粒子(aerosols)。

【0014】較佳者，該氣懸粒子(aerosols)係經由該個體的口或鼻進入(enter)該個體，進而抵達該呼吸道部位。

【0015】較佳者，每克(g)血小板乾粉(Platelet Dry Powder)中，血小板(platelet)的數目為 $5 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{11}$ 個(5,000,000,000 ~ 100,000,000,000個)。

【0016】較佳者，每克(g)血小板乾粉(Platelet Dry Powder)中，血小板(platelet)的數目為 6×10^9 個、 7×10^9 個、 8×10^9 個、 9×10^9 個、 1×10^{10} 個、 2×10^{10} 個、 3×10^{10} 個、 4×10^{10} 個、 5×10^{10} 個、 6×10^{10} 個、 7×10^{10} 個、 8×10^{10} 個、或 9×10^{10} 個(6,000,000,000個、7,000,000,000個、8,000,000,000個、9,000,000,000個、10,000,000,000個、20,000,000,000個、30,000,000,000個、40,000,000,000個、50,000,000,000個、60,000,000,000個、70,000,000,000個、80,000,000,000個、或90,000,000,000個)。

【0017】較佳者，每克(g)該血小板乾粉(Platelet Dry Powder)中，PDGF-BB之含量為0.01 ~ 20,000 ng。

【0018】較佳者，每克(g)該血小板乾粉(Platelet Dry Powder)中，PDGF-BB之含量為0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、

550、600、650、700、750、800、850、900、950、1,000、1,250、1,500、1,750、2,000、2,250、2,500、2,750、3,000、3,250、3,500、3,750、4,000、4,250、4,500、4,750、5,000、5,250、5,500、5,750、6,000、6,250、6,500、6,750、7,000、7,250、7,500、7,750、8,000、8,250、8,500、8,750、9,000、9,250、9,500、9,750、10,000、11,000、12,000、13,000、14,000、15,000、16,000、17,000、18,000、或19,000 ng。

【0019】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，PDGF-BB之含量為50~1,500 ng。

【0020】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，PDGF-BB之含量為90~1,200 ng。

【0021】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，PDGF-BB之含量為60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1,000、1,050、1,100、1,150、1,200、1,250、1,300、1,350、1,400、或1,450 ng。

【0022】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，VEGF之含量為200~200,000 pg。

【0023】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，VEGF之含量為5,000~80,000pg。

【0024】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，VEGF之含量為230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1,000、1,100、1,200、

1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、
2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,500、4,000、
4,500、5,000、5,500、6,000、6,500、7,000、7,500、8,000、8,500、9,000、
10,000、15,000、20,000、25,000、30,000、35,000、40,000、45,000、50,000、
55,000、60,000、65,000、70,000、75,000、79,000、80,000、85,000、90,000、
95,000、100,000、105,000、110,000、115,000、120,000、125,000、130,000、
135,000、140,000、145,000、150,000、155,000、160,000、165,000、170,000、
175,000、180,000、185,000、190,000、195,000、或199,000 pg。

【0025】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，FGF
之含量為10~7,000 pg。

【0026】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，FGF
之含量為100~3,000pg。

【0027】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，FGF
之含量為15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、
85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、
210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、
500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1,000、1,100、1,200、
1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、3,000、
3,500、4,000、4,500、5,000、5,500、6,000、6,200、6,400、6,600、6,800、
或6,900 pg。

【0028】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，TGF-
 β 1之含量為200~10,000 ng。

【0029】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，TGF- β 1之含量為250~7,000ng。

【0030】較佳者，每克(g)血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，TGF- β 1之含量為210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、4,500、5,000、5,500、6,000、6,200、6,400、6,600、6,800、或6,900 ng。

【0031】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，EGF之含量為0.5~500 ng。

【0032】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，EGF之含量為10~210ng。

【0033】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，EGF之含量為0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.2、6.4、6.6、6.8、7、7.2、7.4、7.6、7.8、8、8.2、8.4、8.6、8.8、9、9.2、9.4、9.6、9.8、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、

140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、或495 ng。

【0034】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，白蛋白(albumin)的含量為0~ 3g。

【0035】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，白蛋白(albumin)的含量為0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、或2.75 g。

【0036】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，白蛋白(albumin)的含量為0~ 1g。

【0037】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，白蛋白(albumin)的含量為0.25、0.5、或0.75g。

【0038】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，球蛋白(globulin)含量為0~ 2g。

【0039】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，球蛋白(globulin)含量為0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、或1.75g。

【0040】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，球蛋白(globulin)含量為0~ 1g。

【0041】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，球蛋白(globulin)含量為0.25、0.5、或0.75g。

【0042】較佳者，該溶劑為無菌之生理食鹽水、注射用水、0.45%NaCl、4.5%高張鹽水、無菌溫泉水、或等張鹽水。

【0043】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，白血球(WBC)的數目為 $0 \sim 9 \times 10^5$ 個 (0~900,000個)。

【0044】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，白血球(WBC)的數目為50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000、60,000、70,000、80,000、90,000、100,000、200,000、300,000、400,000、500,000、600,000、700,000、或800,000個。

【0045】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，白血球(WBC)的數目為 $0 \sim 3,000$ 個。

【0046】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，白血球(WBC)的數目為 $0 \sim 2,000$ 個。

【0047】較佳者，每毫升(mL)該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，血小板(platelet)的數目為 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{11}$ 個 (100,000,000個~100,000,000,000個)。

【0048】較佳者，每毫升(mL)該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，血小板(platelet)的數目為 $1 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{10}$ 個 (1,000,000,000個~10,000,000,000個)。

【0049】較佳者，每毫升(mL)該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，血小板(platelet)的數目為 2×10^9 、 3×10^9 、 4×10^9 、 5×10^9 、 6×10^9 、 7×10^9 、 8×10^9 、或 9×10^9 個 (2,000,000,000、3,000,000,000個、4,000,000,000個、5,000,000,000個、6,000,000,000個、7,000,000,000個、8,000,000,000個、或9,000,000,000個)。

【0050】較佳者，每毫升(mL)該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，白血球(WBC)的數目為 0個~ 1×10^6 個 (0個~1,000,000個)。

【0051】較佳者，每毫升(mL)該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，白血球(WBC)的數目為 1×10^5 ~ 1×10^6 個 (100,000~1,000,000個)。

【0052】較佳者，每毫升(mL)該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，白血球(WBC)的數目為50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000、60,000、70,000、80,000、90,000、100,000、200,000、300,000、400,000、500,000、600,000、700,000、800,000、900,000、或1,000,000個。

【0053】較佳者，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，PDGF-BB之濃度為0.03~25 ng/mL。

【0054】較佳者，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，PDGF-BB之濃度為0.05、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或25 ng/mL。

【0055】較佳者，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，PDGF-BB之濃度為0.25~12 ng/mL。

【0056】較佳者，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder

solution/suspension, PDPS) 中，VEGF之濃度為10~4,000 pg/mL。

【0057】較佳者，血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，VEGF之濃度為60~1,000 pg/mL。

【0058】較佳者，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，VEGF之濃度為11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、33、35、37、39、40、43、45、47、49、50、53、55、57、59、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、3,000、3,300、3,500、3,700、或3,900 pg/mL。

【0059】較佳者，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，FGF之濃度為1~200 pg/mL。

【0060】較佳者，血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，FGF之濃度為15~50 pg/mL。

【0061】較佳者，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，FGF之濃度為、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.2、6.4、6.6、6.8、7、7.2、7.4、7.6、7.8、8、8.2、8.4、8.6、8.8、9、9.2、9.4、

9.6、9.8、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、或195 pg/mL。

【0062】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，TGF- β 1之濃度為5~250 ng/mL。

【0063】較佳者，血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，TGF- β 1之濃度為40~100 ng/mL。

【0064】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，TGF- β 1之濃度為5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.2、6.4、6.6、6.8、7、7.2、7.4、7.6、7.8、8、8.2、8.4、8.6、8.8、9、9.2、9.4、9.6、9.8、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、或245 ng/mL。

【0065】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，EGF之濃度為0.1~10 ng/mL。

【0066】較佳者，血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，EGF之濃度為2~4 ng/mL。

【0067】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，EGF之濃度為0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8、5、5.2、5.4、5.6、5.8、6、6.2、6.4、6.6、6.8、7、7.2、7.4、7.6、7.8、8、8.2、8.4、8.6、8.8、9、9.2、9.4、9.6、或9.8 ng/mL。

【0068】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，白蛋白(albumin) 之濃度為 0~ 3g/dL。

【0069】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，白蛋白(albumin) 之濃度為0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、或2.75 g/dL。

【0070】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，白蛋白(albumin) 之濃度為 0~ 1.5g/dL。

【0071】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，白蛋白(albumin) 之濃度為0.25、0.5、0.75、1、或1.25g/dL。

【0072】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，球蛋白(globulin) 之濃度為0~ 2g/dL。

【0073】較佳者，該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，球蛋白(globulin) 之濃度為0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、或1.75g/dL。

【0074】較佳者，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，球蛋白(globulin) 之濃度為 0~ 1.5g/dL。

【0075】較佳者，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，球蛋白(globulin) 之濃度為0.25、0.5、0.75、1、或1.25g/dL。

【0076】較佳者，該氣懸粒子產生器 (aerosol generator)為非侵襲性呼吸器 (non-invasive ventilation, NIV)、霧化器 (Nebulizer)、超音波噴霧器 (Ultrasonic nebulizer)、攜帶式噴霧器(Small Volume Nebulizer; SVN)、氣動噴射型噴霧器 (Jet Nebulizer)、篩孔噴霧器 (Mesh Nebulizer)、震盪網孔型噴霧器 (Vibrating Mesh Nebulizer)、緩釋型氣霧吸入器 (Soft Mist Inhaler)、或噴霧給藥系統 (Adaptive Aerosol Delivery, AAD)。

【0077】較佳者，該個體係透過自主呼吸 (Sustain Spontaneous Ventilation)、呼吸器輔助換氣 (mechanical delivered breath)、或壓力控制通氣 (pressure-controlled ventilation)方式，使該氣懸粒子(aerosols)進入(enter)該個體的口或鼻，進而抵達該呼吸道部位。

【0078】較佳者，該氣懸粒子產生器(aerosol generator)可連接至口咬器 (mouth piece)、或面罩 (mask)，以經由該個體的口或鼻，將該些氣懸粒子 (aerosols)遞送至該個體的該呼吸道部位。

【0079】較佳者，該呼吸道部位為口鼻 (Nasal cavity)、鼻腔黏膜 (Nasal mucosa)、氣管 (Trachea)、支氣管 (Bronchus)、小支氣管(Bronchiole)、呼吸性細支氣管 (Respiratory bronchiole)、肺泡管 (Alveolar duct)、肺泡 (Alveoli)、或肺臟。

【0080】較佳者，該發炎為支氣管炎 (Bronchitis)、小支氣管炎 (Bronchiolitis)、閉塞性細支氣管炎 (Obliterative bronchiolitis)、肺臟發炎、或胸膜炎 (Pleurisy)。

【0081】較佳者，該損傷為肺纖維化(pulmonary fibrosis)、肺氣腫 (emphysema)、特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IFP)、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支氣管擴張症 (Bronchiectasis)、結節病 (Sarcoidosis)、吸入性損傷、放射性損傷、燒燙傷損傷、癌症所造成的損傷、病原體入侵所造成的損傷、物理性所造成的損傷、受新型冠狀病毒(COVID-19)感染所造成的損傷、急性肺損傷(ALI)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、或肺部挫傷。

【0082】較佳者，該發炎或損傷是由下列致病因素 (etiological factor) 中之至少一者所引起：上呼吸道感染 (Upper respiratory tract infections)、下呼吸道感染 (Lower respiratory tract infections or Pneumonia)、受新型冠狀病毒 (COVID-19) 感染、菸害 (Tobacco Hazard)、霾害 (Smog)、及空氣污染 (air pollution)。

【0083】較佳者，該個體為一哺乳類動物。

【0084】較佳者，該個體為一人類。

【0085】較佳者，該血小板乾粉 (Platelet dry powder) 係由自體的血液檢體(Autologous blood sample)或異體的檢體(allogeneic blood sample)製備而得。

【0086】較佳者，該氣懸粒子產生器(aerosol generator)具有一晶片，以控制一霧化參數，使所輸出的氣懸粒子(aerosols)達一霧化效果。

【0087】較佳者，該霧化參數是操作環境溫度10~40°C、相對濕度30~90%，且該霧化效果是每單位時間（依採用之霧化器機型之建議）輸出總體積為 0.2~10mL之氣懸粒子。

【0088】本發明更提供一種用於緩解(relieve)一個體之一呼吸道部位的發炎程度的非治療方法，其包含下列步驟：a. 將一血小板乾粉（Platelet Dry Powder）與一溶劑混合，以獲得一血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）；b. 利用一氣懸粒子產生器（aerosol generator），將該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）霧化，以獲得複數個氣懸粒子(aerosols)；以及c. 經由該個體的口或鼻，將該些氣懸粒子(aerosols)遞送進該個體的該呼吸道部位。

【0089】本發明更提供一種用於緩解(relieve)一個體之一呼吸道部位的發炎程度的非治療方法，其包含下列步驟：a. 利用一氣懸粒子產生器（aerosol generator），將一血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）霧化，以獲得複數個氣懸粒子(aerosols)；以及b. 經由該個體的口或鼻，將該些氣懸粒子(aerosols)遞送進該個體的該呼吸道部位。

【0090】較佳者，每克(g)該血小板乾粉（Platelet Dry Powder）中，白血球(WBC)的數目為0~3,000個；抑或是，每毫升(mL)該血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中，白血球(WBC)之數目為 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 個（100,000~1,000,000個）。

【0091】較佳者，每克(g)該血小板乾粉（Platelet Dry Powder）中，血小板(platelet)的數目為 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{12}$ 個（100,000,000~1,000,000,000,000個）；

抑或是，每毫升(mL)該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，血小板(platelet)之數目為 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{11}$ 個 (100,000,000~10,000,000,000個)。

【0092】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，血小板(platelet)的數目為 $5 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{11}$ 個 (5,000,000,000~100,000,000,000個)；抑或是，每毫升(mL)該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，血小板(platelet)之數目為 $1 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{10}$ 個 (1,000,000,000~10,000,000,000個)。

【0093】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，PDGF-BB之含量為50~1,500 ng；且該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，PDGF-BB之濃度為0.25~20 ng/mL。

【0094】較佳者，每克(g)該血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，PDGF-BB之含量為90~1,200 ng；且該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中，PDGF-BB之濃度為0.25~12 ng/mL。

【0095】本發明更提供一種血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 之用途，其係用於製備治療呼吸道部位(portion of the airway, or portion of the respiratory tract)損傷(damage)之醫藥氣懸粒子(pharmaceutical aerosols)，且每克(g) 血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 中，血小板(platelet)的數目為 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{12}$ 個 (100,000,000 ~ 1,000,000,000,000個)。

【圖式簡單說明】

【0096】圖1：血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的PDGF-BB濃度，對霧化後PDGF-BB回收率之影響之長條圖。

【0097】圖2A：不同種類的小血小板溶液的PDGF-BB濃度，對霧化後回收液中的PDGF-BB濃度之影響之長條圖。

【0098】圖2B：不同種類的小血小板溶液的PDGF-BB濃度，對霧化後回收液的體積之影響之長條圖。

【0099】圖2C：不同種類的小血小板溶液的PDGF-BB濃度，對霧化後PDGF-BB回收率之影響之長條圖。

【0100】圖3：不同種類的小血小板溶液的PDGF-BB濃度，對霧化所需時間影響之長條圖。

【0101】圖4A：血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)的白血球(WBC)濃度，對霧化後PDGF-BB回收率之影響之散佈圖。

【0102】圖4B：血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)的白血球(WBC)濃度，對霧化所需時間影響之長條圖。

【0103】圖5A：新一代撞擊器的閉合狀態暨使用狀態圖。

【0104】圖5B：新一代撞擊器的敞開狀態圖(含各個區段)。

【0105】圖6：新一代撞擊器各個區段的孔徑大小及該區段所模擬的呼吸道部位。

【0106】圖7A：為本案血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)(以PDGF-BB濃度定量)對緩解人類肺部纖維母細胞發炎及受損情形之影響之長條圖(實驗六，第一批次)。

【0107】圖7B：為本案血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)(以PDGF-BB濃度定量)對緩解人類肺部纖維母細胞發炎及受損情形之影響之長條圖(實驗六，第二批次)。

【實施方式】

【0108】以下係利用本發明之實施例之詳細說明，以及本發明之技術、特點。然本實施例並非用以限定本發明，任何熟悉此技術者，在不脫離本發明之精神和範圍內所作之各種更動、潤飾，均應包含在本發明之申請專利範圍內。

【0109】 實驗1：製備血小板乾粉，並進行成分分析。

【0110】 實驗1-1：製備血小板乾粉。

【0111】 將人類全血(Whole Blood)放入含有抗凝血劑的離心管，利用離心機將該人類全血進行離心（1500~2000g，10~15分鐘；此為第一次離心），使人類全血分成三層，從上至下依序為血漿層(Plasma layer)、血沉棕黃層(Buffy coat layer)，白血球位於這一層，及紅血球層(Red blood cells layer)（如參考文獻2~5）。該些步驟及離心後血球的分層狀況，為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知，且所述第一次離心的離心條件可擴大為500~3,000g，5~20分鐘。離心後的血小板(platelet)會分佈在血漿層(Plasma layer)中，且鄰近血沉棕黃層(Buffy coat layer)的位置。以無菌操作方式，吸取血漿層(Plasma layer)及血沉棕黃層(Buffy coat layer)，以獲得血漿層(Plasma layer)及血沉棕黃層(Buffy coat layer)混合物，此即為高濃度血小板血漿（Platelet-Rich Plasma, PRP）。

【0112】 利用離心機將高濃度血小板血漿（Platelet-Rich Plasma, PRP）離心（700~1,200g，5分鐘）。離心條件可擴大為100~1,000g，5~10分鐘，且離心之轉速須低於上述第一次離心步驟（500~3,000g，5~20分鐘）所採用之實際離心轉速，使PRP分成上下兩層溶液。以無菌操作方式將上層溶液及下

層溶液分離，以完全去除位於下層溶液中的白血球(WBC)。利用全自動血球分析儀（型號XP-300，廠牌SYSMEX）檢測上層溶液中之血小板(platelet)數，進而將上層溶液之血小板(platelet)濃度調整為 $1 \times 10^9/\text{mL}$ 。加入試劑，以避免生長因子濃度因血小板破損、凋零、或活性下降等原因而降低。試劑可以為例如：氯化鈣、凝血酶、二磷酸腺苷。以2,500~3,000g、10分鐘的條件進行離心，離心條件可擴大為500~4,000g，10~15分鐘，且轉速須高於第一次離心步驟（500~3,000g，5~20分鐘）所採用之實際離心轉速，使血小板聚集於底部；完全去除上清液，以完全去除血漿(plasma)及血漿(plasma)中的蛋白質，再添加與上清液同體積之注射用水(Water for Injection)，以獲得待分裝溶液。

【0113】上述製備步驟中，亦可不添加該試劑（用於避免生長因子濃度因血小板破損、凋零、或活性下降等原因而降低的試劑）。

【0114】將待分裝溶液分裝至檢體瓶中，使每一個檢體瓶均裝填1毫升(mL)之待分裝溶液，再進行冷凍乾燥(freeze-drying)。冷凍乾燥之步驟依序為：(1)預冷（ $-30 \sim -50^\circ\text{C}$ ，至少5小時），(2)一次乾燥（溫度從步驟(1)之溫度梯度上升至 10°C ，10~20小時，真空值小於或等於100 mTorr），(3)二次乾燥（ 20°C ，3~5小時，真空值小於或等於100 mTorr）。冷凍乾燥完成後的乾燥物，即為血小板乾粉（Platelet Dry Powder）。

【0115】較佳者，每瓶血小板乾粉（Platelet Dry Powder）中，含有 1×10^9 個血小板 (platelet)。可利用顯微鏡及計數方式；抑或是，利用全自動血球分析儀或其他方式，偵測血小板的乾粉中的血小板數量。

【0116】由上述的製備程序可知，高濃度血小板血漿（Platelet-Rich

Plasma, PRP) 為含有大量白血球 (White Blood Cell, WBC) 及血漿 (plasma), 血漿中含有大量白蛋白(albumin)、及球蛋白(globulin), 例如免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)的血小板溶液。血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 的製備程序中, 包含去除白血球(WBC)及血漿 (plasma)的步驟, 並且包含乾燥步驟 (例如經由冷凍、低溫、或真空等乾燥步驟)。因此, 血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 包含低濃度甚至不包含白血球(WBC)。

【0117】較佳者, 血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 包含低濃度甚至不包含白蛋白(albumin)。

【0118】較佳者, 血小板乾粉 (Platelet Dry Powder) 包含低濃度甚至不包含球蛋白(globulin)。

【0119】實驗1-2: 分析血小板乾粉 (Platelet dry powder) 的組成分。

【0120】利用精密電子天平 (型號ME204, 廠牌Mettler) 測量5瓶血小板乾粉 (Platelet dry powder) 的重量。將5瓶血小板乾粉 (Platelet dry powder) 分別與1mL的生理食鹽水混合, 得到5瓶血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)。利用全自動血球分析儀 (型號XP-300, 廠牌SYSMEX) 分析每瓶血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中之白血球(WBC)數量, 並利用酵素結合免疫吸附分析法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 分析血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中的各種生長因子(包括PDGF-BB、VEGF、EGF、FGF、TGF- β 1)之濃度。實驗結果顯示, 血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中的PDGF-BB、VEGF、EGF、FGF、TGF- β 1)之濃度依序為12.3~15.6 ng/mL、733.4~943.6 pg/mL、2.1~2.5

ng/mL、19.2~31.9 pg/mL、及49.7~85.1 ng/mL，且每微升(micorliter, μ L)血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中白血球(WBC)的數目為0~100個。利用血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中之各種生長因子濃度及白血球(WBC)濃度，回推每克(g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中的各種生長因子重量及白血球(WBC)數量。實驗結果如表1所示。

【0121】表1：

血小板乾粉 (Platelet dry powder) 檢測項目	平均值±標準差
血小板乾粉 (Platelet dry powder) 淨重 (g)	0.06±0.07
血小板(platelet)數量 ($\times 10^{10}$ 個/g)	3.45±3.26
白血球(WBC)數量 (個/ng)	0~100
每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中之 PDGF-BB 含量 (ng)	440.6±392.1
每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中之 VEGF 含量 (pg)	27,188.6±23,410.2
每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中之 EGF 含量 (ng)	74.3±67.5
每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中之 FGF 含量 (pg)	959.4±863.3
每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中之 TGF- β 1 含量 (ng)	2,577±2,385.3

【0122】由表1可知，平均每瓶血小板乾粉（Platelet dry powder）的重量為0.06克(g)，平均每克(g) 血小板乾粉（Platelet dry powder）中含有 3.45×10^{10} 個血小板(platelet)、440.6 ng的PDGF-BB、27,188.6 pg的VEGF、74.3 ng的EGF、959.4 pg的FGF、以及2,577 ng的TGF- β 1，且平均每奈克(ng) 血小板乾粉（Platelet dry powder）中偵測不到白血球（抑或是含有約0~100個白血球(WBC)）。

【0123】實驗2：血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 中的生長因子濃度，對霧化後PDGF-BB回收率之影響。

【0124】血小板的各種生長因子中，PDGF-BB在修護受損細胞、促進細胞生長上，扮演最重要之角色。因此，本案發明人進行下列實驗確認PDGF-BB在經過霧化後，是否會受到影響。

【0125】將血小板乾粉（Platelet dry powder）與生理食鹽水混合，獲得血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）。以酵素結合免疫吸附分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)分析血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中PDGF-BB之濃度。利用生理食鹽水將血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中的生長因子PDGF-BB濃度調整為100 ng/mL，再以注射用水進行連續稀釋，以配製出7組含有不同PDGF-BB濃度之血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的稀釋液。7組血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的稀釋液中的PDGF-BB濃度分別為1.1、2.8、5.2、12、22.4、29.2、及56.2 ng/mL。

【0126】 分別自每組血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液中，取3mL溶液，並利用氣懸粒子產生器 (aerosol generator) (型號Pulmagine，廠牌HCmed) 分別將每組血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液進行霧化 (nebulize)，以分別獲得複數個氣懸粒子(aerosols)。氣懸粒子產生器(aerosol generator)可以為例如符合『醫療器材品質管理系統準則(QMS)』或經各國衛生主管機關 (例如FDA) 核准上市的氣懸粒子產生器 (aerosol generator)，例如醫用Pulmagine霧化器 (廠牌HCmed)、醫用NEB 800霧化器 (廠牌Microlife)、或醫用TD-7001霧化器 (廠牌Clever Check)。本實施例使用的氣懸粒子產生器(aerosol generator)的孔徑為5 μ m，且主要由兩部份機身構成，上半部機身為儲液罐(reservior)，下半部機身為主要主機體(the main unit)。將血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液倒入儲液罐 (reservior) 中，並蓋上上蓋(reservoir cop)，連接儲液罐 (reservior) 與下半部主機體(the main unit)，再將離心管與儲液罐(reservior) 連接，以便收集霧化後之回收液。按下主機體(the main unit)上的啟動鈕，即可將血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液全部霧化成氣懸粒子(aerosols)。本實驗利用離心管收集霧化後之氣懸粒子(aerosols)，使氣懸粒子(aerosols)在離心管中聚集成回收液，並進一步分析回收液之體積，再利用酵素結合免疫吸附分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)分析回收液中之PDGF-BB濃度。

【0127】將各組血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液分別霧化，再進一步分析各組血小板乾粉溶液 (Platelet dry

powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液經霧化後所得的回收液的體積及PDGF-BB濃度，並計算霧化後PDGF-BB之回收率。實驗結果如表2、表3、及圖1所示。

【0128】表2：

組別	霧化前，PDGF-BB在血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液中的濃度 (ng/mL) (起始體積均為3mL)	霧化後回收液之體積(mL)	霧化後回收液中的PDGF-BB濃度 (ng/mL)
1	1.1	2.8	1.2
2	2.8	2.75	2.9
3	5.2	2.7	5
4	12	2.7	11.3
5	22.4	2.65	16.1
6	29.2	2.6	20.1
7	56.2	2.2	46.5

【0129】表3：

霧化前，PDGF-BB在血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的稀釋液中的濃度(ng/mL)	霧化後PDGF-BB回收率算式	百分比 (%)
1.1	$(1.2 \times 2.8) / (1.1 \times 3) \times 100\% = 102\%$	102
2.8	$(2.9 \times 2.75) / (2.8 \times 3) \times 100\% = 95\%$	95
5.2	$(5 \times 2.7) / (5.2 \times 3) \times 100\% = 87\%$	87
12	$(11.3 \times 2.7) / (12 \times 3) \times 100\% = 85\%$	85
22.4	$(16.1 \times 2.65) / (22.4 \times 3) \times 100\% = 63\%$	63
29.2	$(20.1 \times 2.6) / (29.2 \times 3) \times 100\% = 60\%$	60
56.2	$(46.5 \times 2.2) / (56.2 \times 3) \times 100\% = 61\%$	61

【0130】請參閱圖1。圖1是血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的PDGF-BB濃度，對霧化後PDGF-BB回收率之影響之長條圖。

【0131】圖1之結果顯示，當血小板乾粉（Platelet dry powder）與生理食鹽水混合而配製成PDGF-BB濃度小於或等於12 ng/mL的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的稀釋液，在歷經霧化、收集氣懸粒子(aerosols)、聚集成回收液等步驟後，PDGF-BB的回收率高達85%以上（回收液中的PDGF-BB總量 ÷ 血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的稀釋液中的PDGF-BB總量 × 100% ≥ 85%）。另一方面，若血小板乾粉（Platelet dry powder）與生理食鹽水混合而配製成PDGF-BB濃度大於或等於22.4 ng/mL的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的稀釋液，在歷經霧化、收集氣懸粒

子(aerosols)、聚集成回收液等步驟後，PDGF-BB的回收率約為60%（回收液中的PDGF-BB總量 ÷ 血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的稀釋液中的PDGF-BB總量 × 100% ≐ 60%）。

【0132】由上述實驗可知，當血小板乾粉（Platelet dry powder）被配製成PDGF-BB濃度小於22.4 ng/mL的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS），且所述濃度範圍內的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）經氣懸粒子產生器(aerosol generator)進行霧化後，PDGF-BB回收率高達63%以上。

【0133】較佳者，當血小板乾粉(Platelet dry powder)被配製成PDGF-BB濃度小於或等於12 ng/mL的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS），且所述濃度範圍內的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）經氣懸粒子產生器(aerosol generator)進行霧化後，PDGF-BB回收率高達85%，具有無法預期的效果。

【0134】實驗3：不同類型的血小板溶液，對霧化後PDGF-BB回收率及霧化所需時間之影響。

【0135】本實驗使用2種血小板溶液，分別為(1) 高濃度血小板血漿（Platelet-Rich Plasma, PRP）及(2)依實驗1所述之方法，製備出血小板乾粉（Platelet dry powder），並與生理食鹽水混合，所獲得之血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）。以酵素結合免疫吸附分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)分別分析血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）及高濃度血小板血漿（Platelet-Rich Plasma, PRP）中PDGF-BB之濃度。再以注射用水進行連續稀

釋，以配製出6組含有不同PDGF-BB濃度之血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液以及6組含有不同PDGF-BB濃度之高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 的稀釋液，使所述稀釋液中的PDGF-BB濃度分別為4.5、5.5、9、10、19.5、及20.5 ng/mL。

【0136】自每組血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液及每組高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 的稀釋液中，取3mL溶液，並利用氣懸粒子產生器 (aerosol generator) (型號Pulmogine，廠牌HCmed) 分別將其霧化(nebulize)，以分別獲得複數個氣懸粒子(aerosols)。分別記錄霧化3mL溶液所需的時間，且利用離心管分別收集各組溶液霧化後所得之氣懸粒子(aerosols)，使氣懸粒子(aerosols)在離心管中聚集成回收液，並進一步分析各組回收液之體積，再利用酵素結合免疫吸附分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)分析各組回收液中之PDGF-BB濃度，並計算霧化後PDGF-BB之回收率。與PDGF-BB回收率相關的實驗結果如表4、表5、及圖2A~4C所示。

【0137】表4：

序號	霧化前稀釋液中的 PDGF-BB 濃度(ng/mL) (起始體積均為 3mL)	霧化後回收液中的 PDGF-BB 濃度 (ng/mL)		霧化後回收液之體 積 (mL)	
		PRP	PDPS	PRP	PDPS
1	4.5	2.5	3.5	2.7	2.75
2	5.5	3.5	4.5	2.6	2.7
3	9	5	8	2.4	2.7
4	10	6	9	2.4	2.65
5	19.5	12	15	2	2.6
6	20.5	13	16	2	2.6

【0138】表5：

霧化前 PDGF-BB 濃度 (ng/mL，原 始體積均為 3 mL)	霧化後 PDGF-BB 回收率算式	
	PRP	PDPS
4.5	$(2.7 \times 2.5) / (4.5 \times 3) \times 100\% = 50\%$	$(2.75 \times 3.5) / (4.5 \times 3) \times 100\% = 71.3\%$
5.5	$(2.6 \times 3.5) / (5.5 \times 3) \times 100\% = 55.2\%$	$(2.7 \times 4.5) / (5.5 \times 3) \times 100\% = 73.6\%$
9	$(2.4 \times 5) / (9 \times 3) \times 100\% = 44.4\%$	$(2.7 \times 8) / (9 \times 3) \times 100\% = 80\%$
10	$(2.4 \times 6) / (10 \times 3) \times 100\% = 48\%$	$(2.65 \times 9) / (10 \times 3) \times 100\% = 79.5\%$
19.5	$(2 \times 12) / (19.5 \times 3) \times 100\% = 41\%$	$(2.6 \times 15) / (19.5 \times 3) \times 100\% = 66.7\%$
20.5	$(2 \times 13) / (20.5 \times 3) \times 100\% = 42.3\%$	$(2.6 \times 16) / (20.5 \times 3) \times 100\% = 67.6\%$

【0139】請參見圖2A~2C。圖2A為不同種類的小血小板溶液的PDGF-BB濃度，對霧化後回收液中的PDGF-BB濃度之影響之長條圖；圖2B為不同種類的小血小板溶液的PDGF-BB濃度，對霧化後回收液的體積之影響之長條圖；圖2C為不同種類的小血小板溶液的PDGF-BB濃度，對霧化後PDGF-BB回收率之影響之長條圖。

【0140】如圖2C所示，將含有相同PDGF-BB濃度之2種小血小板溶液的稀釋液(小血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液及高濃度小血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 的稀釋液) 的霧化結果相比，小血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液的PDGF-BB回收率均高於高濃度小血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 的稀釋液的PDGF-BB回收率，且差異高達35.6% ($80\% - 44.4\% = 35.6\%$)。由此可知，對比於高濃度小血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP)，

利用本案製備出的血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)，能顯著提升霧化後PDGF-BB的回收率，具有無法預期的效果。

【0141】與霧化所需時間相關的實驗結果如表6、及圖3所示。

【0142】表6：

序號	PDGF-BB 在不同種類血小板溶液中的濃度(ng/mL) (起始體積均為 3mL)	霧化所需時間(min)	
		PRP	PDPS
1	4.5	8	4
2	5.5	8.5	4.15
3	9	14.5	4.30
4	10	15	5
5	19.5	15.5	5.5
6	20.5	16	6

【0143】請參閱圖3。圖3為不同種類血小板溶液的PDGF-BB濃度，對霧化所需時間影響之長條圖。

【0144】如圖3所示，將含有相同PDGF-BB濃度之2種血小板溶液的稀釋液（血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液及高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 的稀釋液) 的霧化結果相比，血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的稀釋液的霧化所需時間均低於高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 的稀釋液的霧化所需時間，且霧化所需時間至少可減少至原來的二分之一，甚至可減少至原來的三分之二。由此可知，對比於高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP)，利用本案製備出的血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)，能顯著降低霧化所需的時間，具有無法預期的效果。

【0145】實驗4：血小板溶液中的白血球濃度對霧化之影響。

【0146】實驗4-1：血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）中的白血球(WBC)濃度，對霧化後PDGF-BB回收率及霧化所需時間之影響。

【0147】取人類全血。利用實驗1所述的方法將一部分的人類全血製備成血小板乾粉（Platelet dry powder）；將另一部分的人類全血離心，以無菌操作方式吸取血沉棕黃層(Buffy coat layer)，此即為白血球濃厚液（White Blood Cell Concentrates）。

【0148】將血小板乾粉（Platelet dry powder）與生理食鹽水混合，獲得血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）。

【0149】以注射用水將白血球濃厚液（White Blood Cell Concentrates）進行連續稀釋，以配製出10種含有不同白血球(WBC)濃度之白血球濃厚液（White Blood Cell Concentrates）的稀釋液。

【0150】將不同白血球(WBC)濃度之白血球濃厚液（White Blood Cell Concentrates）的稀釋液分別與血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）混合，以配製出10組血小板乾粉溶液的混合液。10組血小板乾粉溶液的混合液中的白血球濃度分別為0、0.3、0.5、0.7、1、1.7、3、5、7、及 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ （每微升(μL) 裡含有 0、300、500、700、1,000、1,700、3,000、5,000、7,000、及10,000個白血球）。

【0151】其中，因血沉棕黃層(Buffy coat layer)的厚度很薄，製備白血球濃厚液（White Blood Cell Concentrates）的過程中，無可避免地會同時吸收到部份血小板(platelet)，故10組血小板乾粉溶液的混合液中的PDGF-BB濃

度略有差異（約為 $\pm 1.6\text{ng/mL}$ ）；發明人進一步評估後，發現可以忽略這些微的差異。

【0152】自每組血小板乾粉溶液的混合液中，取3mL溶液，並利用氣懸粒子產生器 (aerosol generator)（型號Pulmogine，廠牌HCmed）分別將其霧化(nebulize)，以分別獲得複數個氣懸粒子(aerosols)。分別記錄霧化3mL溶液所需的時間，並利用離心管分別收集各組溶液霧化後所得之氣懸粒子(aerosols)，使氣懸粒子(aerosols)在離心管中聚集成回收液，並進一步分析各組回收液之體積，且利用酵素結合免疫吸附分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)分析各組回收液中之PDGF-BB濃度，並計算霧化後PDGF-BB之回收率。與PDGF-BB回收率相關的實驗結果如表7、表8、及圖4A所示。

【0153】表7：

組別	霧化前，白血球(WBC)在血小板乾粉溶液的混合液中的濃度 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (起始體積均為 3 mL)	霧化後回收液之體積 (mL)	霧化後回收液中的 PDGF-BB 濃度 (ng/mL)
1	0	2.4	2.5
2	0.3	2.4	2.5
3	0.5	2.2	2.7
4	0.7	2.2	2.6
5	1	2	2.6
6	1.7	1.8	3.5
7	3	1.6	3.6
8	5	1.5	4.3
9	7	1.2	4.5
10	10	1.1	5.4

【0154】表8：

霧化前，白血球(WBC)在 血小板乾粉溶液的混合液 中的濃度($\times 10^3/\mu\text{L}$) (起始體積均為 3 mL)	霧化後 PDGF-BB 回收率算式	百分比 (%)
0	$(2.5 \times 2.4) / (2.8 \times 3) \times 100\% = 71.4\%$	71.4
0.3	$(2.5 \times 2.4) / (2.9 \times 3) \times 100\% = 69.0\%$	69
0.5	$(2.2 \times 2.7) / (3 \times 3) \times 100\% = 66\%$	66
0.7	$(2.2 \times 2.6) / (2.6 \times 3) \times 100\% = 73.3\%$	73.3
1	$(2 \times 2.6) / (3 \times 3) \times 100\% = 57.8\%$	57.8
1.7	$(1.8 \times 3.5) / (3.9 \times 3) \times 100\% = 53.9\%$	53.9
3	$(1.6 \times 3.6) / (4.5 \times 3) \times 100\% = 42.7\%$	42.7
5	$(1.5 \times 4.3) / (4.5 \times 3) \times 100\% = 47.8\%$	47.8
7	$(1.2 \times 4.5) / (4.1 \times 3) \times 100\% = 43.9\%$	43.9
10	$(1.1 \times 5.4) / (5.3 \times 3) \times 100\% = 37.4\%$	37.4

【0155】請參見圖4A。圖4A為血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 的白血球(WBC)濃度，對霧化後PDGF-BB回收率之影響之散佈圖。圖4A之結果顯示，當血小板乾粉 (Platelet dry powder) 被配製成白血球(WBC)濃度小於或等於 $1.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 的血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 時，在歷經霧化、收集氣懸粒子(aerosols)、聚集成回收液等步驟後，PDGF-BB總量的回收率高達53.9%以上；當血小板乾粉 (Platelet dry powder) 被配製成白血球濃度小於或等於 $0.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 的血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 時，PDGF-BB總量的回收率更高達66%以上。

【0156】由上述實驗可知，當血小板乾粉 (Platelet dry powder) 被配製成白血球(WBC)濃度小於或等於 $1.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 的血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 時，所述濃度範圍內的血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 經氣懸粒子產生器(aerosol generator)進行霧化後，PDGF-BB回收率高達53.9%以上，具有無法預期的效果。

【0157】較佳者，當血小板乾粉 (Platelet dry powder) 被配製成白血球(WBC)濃度小於或等於 $0.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 的血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension, PDPS) 混合液時，所述濃度範圍內的血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 經氣懸粒子產生器(aerosol generator)進行霧化後，PDGF-BB回收率高達66%，更具有無法預期的效果。

【0158】與霧化所需時間相關的實驗結果如表9、及圖4B所示。

【0159】表9

組別	霧化前白血球(WBC)在血小板乾粉溶液的混合液中的濃度(ng/mL)	霧化所需時間(min)
1	0	4.67
2	0.3	4.92
3	0.5	5.23
4	0.7	5.28
5	1	5.67
6	1.7	6.33
7	3	7.42
8	5	8.15
9	7	9.75
10	10	11

【0160】請參與圖4B。圖4B為血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的白血球(WBC)濃度，對霧化所需時間影響之長條圖。

【0161】如圖4B所示，當血小板乾粉（Platelet dry powder）被配製成白血球(WBC)濃度小於或等於 $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension）時，所述濃度範圍內的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension）的霧化所需時間較少，且霧化所需時間相類似（圖4B中，白血球(WBC)濃度小於或等於 $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 時，圖形的斜率平緩）。當血小板乾粉（Platelet dry powder）被配製成白血球(WBC)濃度大於 $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension）時，血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension）的霧化所需時間顯著提升（圖4B中，白血球(WBC)濃度大於 $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 時，圖形的斜率開始陡升）。由此可知，血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension）中的白血球(WBC)濃度小於或等於 $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 能顯著降低霧化所需的時間，具有無法預期的效果。發明人預期以人類以外的哺乳動物的全血進行本實施例的實驗，也會有類似的結果。

【0162】實驗4-2：檢測 高濃度血小板血漿（Platelet-Rich Plasma, PRP）中的白血球(WBC)濃度及經霧化後之PDGF-BB回收率。

【0163】實驗4-1顯示白血球(WBC)會使血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension）之PDGF-BB回收率降低。為了確認現有技術中的高濃度血小板血漿（Platelet-Rich Plasma, PRP）的白血球(WBC)濃度及經霧化後之PDGF-BB回收率，發明人進行了下列實驗。

【0164】本實驗利用源自3個不同人類個體之全血，使用實驗1方式獲得高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 檢體1~3。利用全自動血球分析儀(型號XP-300, 廠牌SYSMEX)分析高濃度血小板血漿(Platelet-Rich Plasma, PRP) 檢體1~3之白血球(WBC)數量。

【0165】實驗結果顯示，高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 檢體1~3中的白血球(WBC)濃度均約為 $2 \times 10^6/\text{mL}$ 。

【0166】將白血球濃厚液 (White Blood Cell Concentrates) 分別與高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 檢體1~3混合，以製備出高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 混合液1~3，使白血球(WBC)濃度均為 $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，且使PDGF-BB濃度與實施例4-1的10組混合液的PDGF-BB濃度相類似，差異約為 $\pm 2.1\text{ng/mL}$ 。自高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 混合液1~3中分別取3mL溶液，並利用氣懸粒子產生器 (aerosol generator) (型號Pulmogine, 廠牌HCmed) 分別將其霧化(nebulize)，以分別獲得複數個氣懸粒子(aerosols)。分別記錄霧化3mL溶液所需的時間，並利用離心管分別收集各組溶液霧化後所得之氣懸粒子(aerosols)，使氣懸粒子(aerosols)在離心管中聚集成回收液，並進一步分析各組回收液之體積，再利用酵素結合免疫吸附分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 分析各組回收液中之PDGF-BB濃度，並計算霧化後PDGF-BB之回收率。

【0167】實驗結果顯示，高濃度血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, PRP) 混合液1~3經霧化後，PDGF-BB之回收率依序為3.54%、6.67%、3.13%。

【0168】將實驗4-1及4-2的結果相比可知，即便在PDGF-BB濃度及白血球(WBC)濃度均類似的情況下，例如白血球濃度均為 $3 \times \sim 4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，

PDGF-BB濃度差異僅約為 $\pm 2.1\text{ng/mL}$ ，利用高濃度血小板血漿(Platelet-Rich Plasma, PRP)配製的混合液之PDGF-BB回收率(3.13%~6.67%)，仍顯著低於以本案血小板乾粉製備之血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)的混合液的PDGF-BB回收率(42.7%)，且差異可高達10倍。由此可知，對比於高濃度血小板血漿(Platelet-Rich Plasma, PRP)，利用本案血小板乾粉製備出的血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)，能顯著提升霧化後PDGF-BB的回收率，具有無法預期的效果。

【0169】實驗五：利用血小板乾粉(Platelet dry powder)製備出的氣懸粒子(aerosols)之粒徑大小及進入呼吸道各部位的比例。

【0170】人類呼吸道包含各個部位，包含口鼻(Nasal cavity)、鼻腔黏膜(Nasal mucosa)、氣管(Trachea)、支氣管(Bronchus)、小支氣管(Bronchiole)、呼吸性細支氣管(Respiratory bronchiole)、肺泡管(Alveolar duct)、及肺泡(Alveoli)。呼吸道自支氣管部位開始產生分支，呼吸性細支氣管(Respiratory bronchiole)至肺泡(Alveoli)則可以分支至少17~23次，其目的為提供身體所需氧氣，達到氣體交換功能。

【0171】本實驗利用經美國及歐洲認證的新一代撞擊器(Next Generation Impactor, NGI)，分析本案霧化後氣懸粒子(aerosols)是否能進入呼吸道各部位的組織(tissue)中、以及氣懸粒子在各部位組織的分布情形。

【0172】新一代撞擊器係模擬肺部各部位，設置七個區段(stage)，即第1區段(stage 1)~第7區段(stage 7)，其設計符合美國呼吸護理協會(American Association for Respiratory Care)的指導手冊。請參見圖5A至圖6。圖5A為新

一代撞擊器的閉合狀態暨使用狀態圖；圖5B為新一代撞擊器的敞開狀態圖(含各個區段)；圖6為新一代撞擊器各個區段的孔徑大小及該區段所模擬的呼吸道部位(圖5A至圖6的資料來源為 Next Generation Impactor, NGI使用手冊)。圖5A中，新一代撞擊器1連接模擬之人體頭部2，且模擬之人體頭部2的口鼻部位依序連接面罩3及霧化器4。圖5B中，新一代撞擊器1中包含第1區段11、第2區段12、第3區段13、第4區段14、第5區段15、第6區段16、以及第7區段17。

【0173】由圖6可知，新一代撞擊器第1區段(stage 1)係模擬口鼻(Nasal cavity)及咽喉(pharynx)，且孔徑大小為 $8.61\sim 14.10\ \mu\text{m}$ ；第2區段(stage 2)係模擬氣管(trachea)，且孔徑大小為 $5.39\sim 8.61\ \mu\text{m}$ ；第3區段(stage 3)係模擬支氣管(bronchus)，且孔徑大小為 $3.3\sim 5.39\ \mu\text{m}$ ；第4區段(stage 4)係模擬小支氣管(bronchiole)或稱細支氣管，且孔徑大小為 $2.08\sim 3.30\ \mu\text{m}$ ；第5區段(stage 5)係模擬呼吸性細支氣管(respiratory bronchiole)，且孔徑大小為 $1.36\sim 2.08\ \mu\text{m}$ ；第6區段(stage 6)係模擬肺泡管(alveolar duct)，且孔徑大小為 $0.98\sim 1.36\ \mu\text{m}$ ；第7區段(stage 7)係模擬肺泡(alveoli)，且孔徑大小為 $<0.98\ \mu\text{m}$ 。

【0174】將血小板乾粉(Platelet dry powder)與生理食鹽水混合，獲得血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)。

【0175】自血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)中，取3mL溶液，利用氣懸粒子產生器(aerosol generator)(型號Pulmogine，廠牌HCmed)將其霧化(nebulize)，霧化條件依美國藥典(USP) <1601>章節所示。待氣懸粒子產生器(aerosol generator)之儲液罐(reservoir)中的血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)排空

後，以生理食鹽水分別清洗7個區段，並回收檢體，以獲得7個區段的回收液檢體。將各個區段的回收液檢體，分別利用冷凍乾燥機（型號Lab 5 ST-3S，廠牌LSI）進行乾燥，再分別與1毫升(mL)注射用水混合，以獲得7個區段的混合液。以酵素結合免疫吸附分析法分別分析7個區段的混合液中的PDGF-BB濃度，進而回推進入7個區段的複數個氣懸粒子(aerosols)中的PDGF-BB之總量及所佔的百分比（此即為施用於人類呼吸道時，進入所述呼吸道解剖位置的PDGF-BB總量及所佔的百分比）。實驗結果請參見表10。

【0176】表10：

序號	NGI 位置	孔徑大小範圍 (μm)	進入所述呼吸道解剖位置的PDGF-BB 總量 (ng)	PDGF-BB 進入所述呼吸道解剖位置的百分比 (%)
1	第一區段(Stage 1) 口鼻、咽喉 (Nasal cavity, pharynx)	8.61~14.10 μm	1.6	$(1.6/32.2)*100=5\%$
2	第二區段(Stage 2) 氣管 (trachea)	5.39~8.61 μm	6.8	$(6.8/32.2)*100=21\%$
3	第三區段(Stage 3) 支氣管 (bronchus)	3.3~5.39 μm	7.8	$(7.8/32.2)*100=24\%$
4	第四區段(Stage 4) 小支氣管 (bronchiole)	2.08~3.30 μm	9.9	$(9.9/32.2)*100=31\%$
5	第五區段(Stage 5) 呼吸性細支氣管 (respiratory bronchiole)	1.36~2.08 μm	4.4	$(4.4/32.2)*100=14\%$
6	第六區段(Stage 6) 肺泡管 (alveolar duct)	0.98~1.36 μm	0.9	$(0.9/32.2)*100=3\%$
7	第七區段(Stage 7) 肺泡 (alveoli)	<0.98 μm	0.8	$(0.8/32.2)*100=2\%$

【0177】由表10可知，在此模擬實驗中，進入口鼻、咽喉組織部位的PDGF-BB總量為1.6ng，且進入口鼻、咽喉組織部位的PDGF-BB佔5%（以進入各個組織部位的PDGF-BB的總合為100%）；進入氣管組織部位的PDGF-BB總量為6.8ng，且進入氣管組織部位的PDGF-BB佔21%；進入支氣管組織部位的PDGF-BB總量為7.8ng，且進入支氣管組織部位的PDGF-BB佔24%；進入小支氣管組織部位的PDGF-BB總量為9.9ng，且進入小支氣管組織部位的PDGF-BB佔31%；進入呼吸性細支氣管組織部位的PDGF-BB總量為4.4ng，且進入呼吸性細支氣管組織部位的PDGF-BB佔14%；進入肺泡管組織部位的PDGF-BB總量為0.9ng，且進入肺泡管組織部位的PDGF-BB佔3%；進入肺泡組織部位的PDGF-BB總量為0.8ng，且進入肺泡組織部位的PDGF-BB佔2%。由此可知，利用本案血小板乾粉（Platelet dry powder製備出的氣懸粒子(aerosols)及有效成分（例如PDGF-BB），確實能進入呼吸道各組織部位，以達到緩解呼吸道各部位發炎或損傷之目的。

【0178】實驗六：以血小板乾粉製備出的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）對緩解呼吸道部位發炎或損傷之影響。

【0179】已知脂多醣類(Lipopolysaccharide, LPS)會造成人類肺部纖維母細胞(HFL1；ATCC CCL-153TM)細胞受損，且抑制細胞的生長（如參考文獻6~8）。本實驗利用脂多醣類(Lipopolysaccharide, LPS；Sigma Aldrich L2630)建立肺臟細胞發炎的模式，進而評估以血小板乾粉製備出的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）對緩解呼吸道部位發炎或損傷之影響。

【0180】將人類肺部纖維母細胞(HFL1；ATCC CCL-153TM)培養於含有10%胎牛血清(Fetal Bovine Serum, FBS)的伊格爾最低限度必需培養液(Eagle's minimum essential medium, MEM，Sigma Aldrich M4655)中，再更換新鮮的培養液備用。所述人類肺纖維母細胞HFL1為貼附型細胞(adherent cell)。

【0181】將96孔盤分為未處理孔、LPS對照孔、及複數個實驗孔，每孔3重複。本實驗共進行2批次，第一批次實驗的複數個實驗孔包含(1)PDGF-BB 1 ng/mL孔、(2) PDGF-BB 5 ng/mL孔、(3) PDGF-BB 10 ng/mL孔、及(4) PDGF-BB 20 ng/mL孔；第二批次實驗的複數個實驗孔包含(1)PDGF-BB 0.25 ng/mL孔、(2) PDGF-BB 0.5 ng/mL孔、(3) PDGF-BB 0.75 ng/mL孔、(4) PDGF-BB 1 ng/mL孔、(5)PDGF-BB 5 ng/mL孔、(6) PDGF-BB 7.5 ng/mL孔、(7) PDGF-BB 10 ng/mL孔、(8)PDGF-BB 12.5 ng/mL孔、(9)PDGF-BB 15 ng/mL孔、及(10)PDGF-BB 17.5 ng/mL孔。

【0182】將人類肺部纖維母細胞(HFL1)分別加入未處理孔、LPS對照孔、及實驗孔中，使每孔含有7,000顆細胞，於37°C、5%二氧化碳(carbon dioxide, CO₂)的培養箱中培養48小時。

【0183】去除舊培養液(old medium)。以含有5µg/mL LPS的MEM培養液(不含FBS)分別懸浮LPS對照孔、及實驗孔中的細胞，並以不含LPS的MEM培養液(不含FBS)懸浮未處理孔中的細胞。於37°C、5%二氧化碳(carbon dioxide, CO₂)的培養箱中培養24小時。

【0184】去除舊培養液(old medium)。以含有本案血小板乾粉溶液(Platelet dry powder solution/suspension, PDPS)的MEM培養液(不含FBS)

分別懸浮各個實驗孔中的細胞，使第一批次實驗的複數個實驗孔中的PDGF-BB的濃度分別達1、5、10、及20 ng/mL，並使第二批次實驗的複數個實驗孔中的PDGF-BB的濃度分別達0.25、0.5、0.75、1、5、7.5、10、12.5、15、及17.5 ng/mL；以不含本案血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）的MEM培養基（不含FBS）分別懸浮未處理孔及LPS對照孔中的細胞。於37°C、5%二氧化碳(carbon dioxide, CO₂)的培養箱中培養24小時。

【0185】 去除舊培養液(old medium)。每一孔均加入90μl MEM及10μl CCK-8緩衝液(buffer)（Sigma Aldrich，產品編號96992）。於37°C、5%二氧化碳(carbon dioxide, CO₂)培養箱培養4小時。使用多功能微量盤分光光譜儀（型號Spectra Max i3x，廠牌Molecular Devices）進行分析，吸光值設定為450nm。依CCK-8緩衝液(buffer)產品說明書建立吸光值與細胞數的迴歸曲線，再將吸光值換算成存活的細胞數。

【0186】 以平均值±SD方式呈現數據，並以T檢驗（T TEST）進行統計分析。標示為“+”的組別表示與未處理孔具有統計差異(p< 0.05)，標示為“*”的組別則是與LPS對照孔具有統計差異 (p< 0.05)。

【0187】 請參閱圖7A及圖7B。圖7A為本案血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）（以PDGF-BB濃度定量）對緩解人類肺部纖維母細胞發炎及受損情形之影響之長條圖（實驗六，第一批次），圖7B為本案血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）（以PDGF-BB濃度定量）對緩解人類肺部纖維母細胞發炎及受損情形之影響之長條圖（實驗六，第二批次）。

【0188】由圖7A及圖7B可知，在適當的施用劑量下，本案血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）可有效緩解LPS所造成的肺臟細胞發炎或損傷的情況，且刺激肺臟細胞生長。

【0189】基於呼吸道其他部位的細胞與人類肺部纖維母細胞在發炎機轉上的相似性，發明人預期本案血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS）亦可有效緩解呼吸道其他部位的細胞的發炎或損傷的情況，並降低白血球介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、及白血球介素-8 (Interleukin 8, IL-8)等發炎因子之表現量，進而緩解發炎程度。

【0190】基於本實施例的結果可知，以本案包含PDGF-BB的血小板乾粉（Platelet dry powder）所製備出的血小板乾粉溶液（Platelet dry powder solution/suspension, PDPS），可緩解或治療呼吸道部位發炎或損傷的情況。

【0191】以上所述僅為本發明之較佳實施例，並非用以限定本發明之申請專利範圍，因此凡其它未脫離本發明所揭示之精神下所完成之各種更動或潤飾等，均應包含於本案之申請專利範圍內。

【0192】參考文獻

序號	參考文獻
1	Isable Andia, Nicola Maffulli, 2013. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. <i>Nature Review Rheumatology</i> 15, 721-730.
2	Linfeng Piao, Hyungmin Park, and Chris Hyunchul Jo, 2017. Theoretical prediction and validation of cell recovery rates in preparing platelet-rich plasma through a centrifugation. <i>PLOS ONE</i> 12.
3	Sean R Downing, Giannoula L Klement, 2012. Isolation and proteomic analysis of platelets by SELDI-TOF MS. <i>Methods in Molecular Biology</i> 818: 153-170.

序號	參考文獻
4	Zu-yao Chang, Gheorghe A.M. Pop and Gerard C.M. Meijer, 2004. A NOVEL MODEL OF BLOOD IMPEDANCE FOR INDIRECT VISCOSITY MEASUREMENT.
5	https://stanfordbloodcenter.org/buffy_coats/
6	Cytokine 54 (2011) 289 - 295 / Inhibited proliferation of human lung fibroblasts by LPS is through IL-6 and IL-8 release
7	Physiological Reports ISSN 2051-817X / CRISPLD2 (LGL1) inhibits proinflammatory mediators in human fetal, adult, and COPD lung fibroblasts and epithelial cells
8	Open Life Sciences 2021; 16: 108–127 / Silencing XIST mitigated lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory injury in human lung fibroblast WI-38 cells through modulating miR-30b-5p/CCL16 axis and TLR4/NF-κB signaling pathway

【符號說明】

【0193】

- 1 新一代撞擊器
- 2 模擬之人體頭部
- 3 面罩
- 4 霧化器
- 11 第1區段
- 12 第2區段
- 13 第3區段
- 14 第4區段
- 15 第5區段
- 16 第6區段
- 17 第7區段

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】 (請換頁單獨記載)

申請專利範圍

【請求項 1】一種血小板乾粉 (Platelet dry powder) 在製備用於以有效劑量施予一個體之一呼吸道部位 (portion of the airway, or portion of the respiratory tract)，以緩解 (relieve) 該個體之該呼吸道部位的發炎或損傷 (damage) 程度的氣懸粒子 (aerosols) 中的用途；其中，每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中，血小板 (platelet) 的數目為 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^{12}$ 個 (1,000,000~1,000,000,000,000 個)。

【請求項 2】如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，製備該氣懸粒子 (aerosols) 之步驟包含：

- a. 將一血小板的乾粉 (platelet dry powder) 與一溶劑混合，以獲得一血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension)；以及
- b. 利用一氣懸粒子產生器 (aerosol generator)，將該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 霧化 (nebulize)，以獲得複數個氣懸粒子 (aerosols)。

【請求項 3】如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，該氣懸粒子 (aerosols) 係經由該個體的口或鼻進入 (enter) 該個體，進而抵達該呼吸道部位。

【請求項 4】如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中，血小板 (platelet) 的數目為 $5 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{11}$ 個 (5,000,000,000~100,000,000,000 個)。

【請求項 5】如申請專利範圍第 1 項所述之用途，每克 (g) 血小板乾粉

(Platelet dry powder) 中，PDGF-BB 之含量為 0.01~20,000 ng。

【請求項 6】如申請專利範圍第 5 項所述之用途，每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中，PDGF-BB 之含量為 90~1,200 ng。

【請求項 7】如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，

- a. 每克(g)血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中，VEGF 之含量為 200~200,000 pg；抑或是
- b. 每克(g)血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中，FGF 之含量為 10~7,000 pg；抑或是
- c. 每克(g)血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中，TGF- β 1 之含量為 200~10,000 ng；抑或是
- d. 每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中，EGF 之含量為 0.5~500 ng。

【請求項 8】如申請專利範圍第 2 項所述之用途，該溶劑為無菌之生理食鹽水、注射用水、0.45%NaCl、4.5%高張鹽水、無菌溫泉水、或等張鹽水。

【請求項 9】如申請專利範圍第 1 項所述之用途，每克 (g) 血小板乾粉 (Platelet dry powder) 中，白血球 (WBC) 的數目為 0~3,000 個。

【請求項 10】如申請專利範圍第 2 項所述之用途，其中，每毫升 (mL) 該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 中，血小板 (platelet) 的數目為 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{11}$ 個 (100,000,000~100,000,000,000 個)。

【請求項 11】如申請專利範圍第 2 項所述之用途，其中，每毫升 (mL) 該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 中，白血球 (WBC) 之數目為 $0\sim 1 \times 10^6$ 個 ($0\sim 1,000,000$ 個)。

【請求項 12】如申請專利範圍第 2 項所述之用途，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 中，PDGF-BB 之濃度為 $0.03\sim 25$ ng/mL。

【請求項 13】如申請專利範圍第 12 項所述之用途，該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 中，PDGF-BB 之濃度為 $0.25\sim 12$ ng/mL。

【請求項 14】如申請專利範圍第 2 項所述之用途，其中，

- a. 該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 中，VEGF 之濃度為 $10\sim 4,000$ pg/mL；抑或是
- b. 該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 中，FGF 之濃度為 $1\sim 200$ pg/mL；抑或是
- c. 該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 中，TGF- $\beta 1$ 之濃度為 $5\sim 250$ ng/mL；抑或是
- d. 該血小板乾粉溶液 (Platelet dry powder solution/suspension) 中，EGF 之濃度為 $0.1\sim 10$ ng/mL。

【請求項 15】如申請專利範圍第 2 項所述之用途，該氣懸粒子產生器 (aerosol generator) 為非侵襲性呼吸器 (non-invasive ventilation, NIV)、霧化器 (nebulizer)、超音波噴霧器 (Ultrasonic nebulizer)、攜帶式噴霧器 (Small

Volume Nebulizer; SVN)、氣動噴射型噴霧器 (jet nebulizer)、篩孔噴霧器 (Mesh Nebulizer)、震盪網孔型噴霧器 (vibrating mesh nebulizer)、緩釋型氣霧吸入器 (soft mist inhaler)、或噴霧給藥系統 (Adaptive Aerosol Delivery, AAD)。

【請求項 16】如申請專利範圍第 3 項所述之用途，該個體係透過自主呼吸 (Sustain Spontaneous Ventilation)、呼吸器輔助換氣 (mechanical delivered breath)、或壓力控制通氣 (pressure-controlled ventilation)等方式，使該氣懸粒子(aerosols)進入該個體的口或鼻，進而抵達該呼吸道部位。

【請求項 17】如申請專利範圍第 2 項所述之用途，該氣懸粒子產生器(aerosol generator)可連接至口咬器 (mouth piece)、或面罩 (mask)，以經由該個體的口或鼻，將該些氣懸粒子(aerosols)遞送至該個體的該呼吸道部位。

【請求項 18】如申請專利範圍第 1 項所述之用途，該呼吸道部位為口鼻 (Nasal cavity)、鼻腔黏膜 (Nasal mucosa)、氣管 (Trachea)、支氣管 (Bronchus)、小支氣管(Bronchiole)、呼吸性細支氣管 (Respiratory bronchiole)、肺泡管 (Alveolar duct)、肺泡 (Alveoli)、或肺臟。

【請求項 19】如申請專利範圍第 1 項所述之用途，該發炎為支氣管炎 (Bronchitis)、小支氣管炎 (Bronchiolitis)、閉塞性細支氣管炎 (Obliterative bronchiolitis)、肺臟發炎、或胸膜炎 (Pleurisy)；抑或是，

該損傷為肺纖維化(pulmonary fibrosis)、肺氣腫(emphysema)、特發性肺纖維

化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IFP)、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支氣管擴張症 (Bronchiectasis)、結節病 (Sarcoidosis)、吸入性損傷、放射性損傷、燒燙傷損傷、癌症所造成的損傷、病原體入侵所造成的損傷、物理性所造成的損傷、受新型冠狀病毒 (COVID-19)感染所造成的損傷、急性肺損傷(ALI)、急性呼吸窘迫症候群 (ARDS)、或肺部挫傷；抑或是，

該發炎或損傷是由下列致病因素 (etiological factor)中之至少一者所引起：上呼吸道感染 (Upper respiratory tract infections)、下呼吸道感染 (Lower respiratory tract infections or Pneumonia)、受新型冠狀病毒 (COVID-19) 感染、菸害 (Tobacco Hazard)、霾害 (Smog)、及空氣污染 (air pollution)。

【請求項 20】 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，該個體為人類或其他哺乳類動物；抑或是，

該血小板乾粉 (Platelet dry powder) 係由自體的血液檢體(Autologous blood sample)或異體的檢體(allogeneic blood sample)製備而得。

圖式

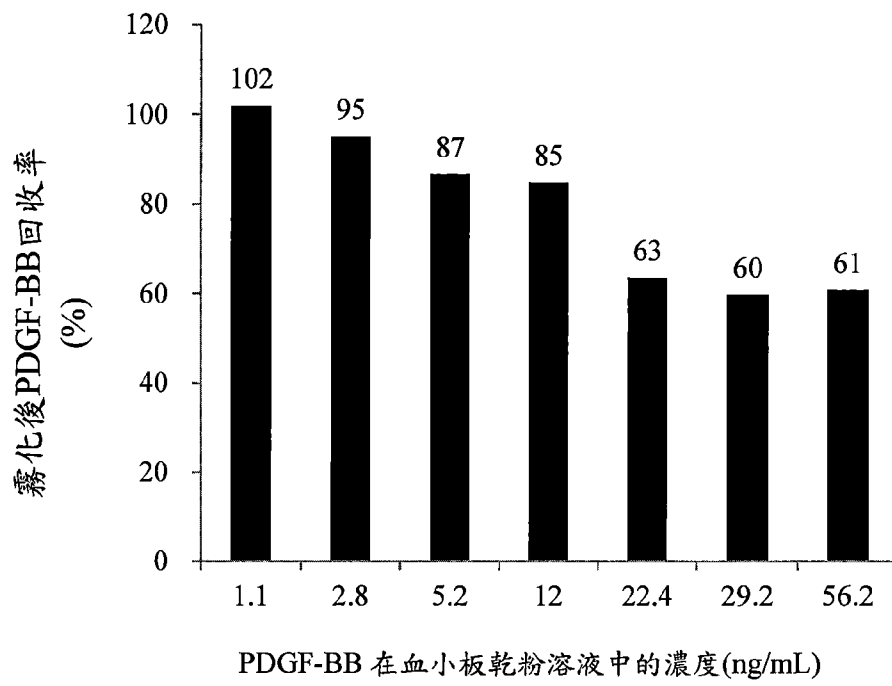


圖 1

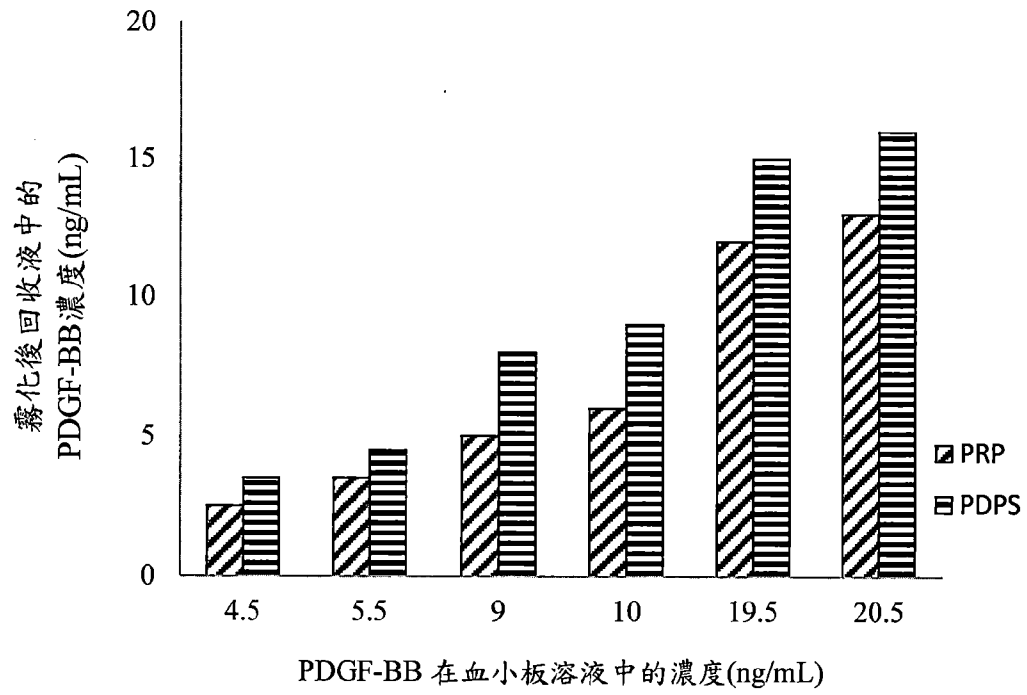


圖 2A

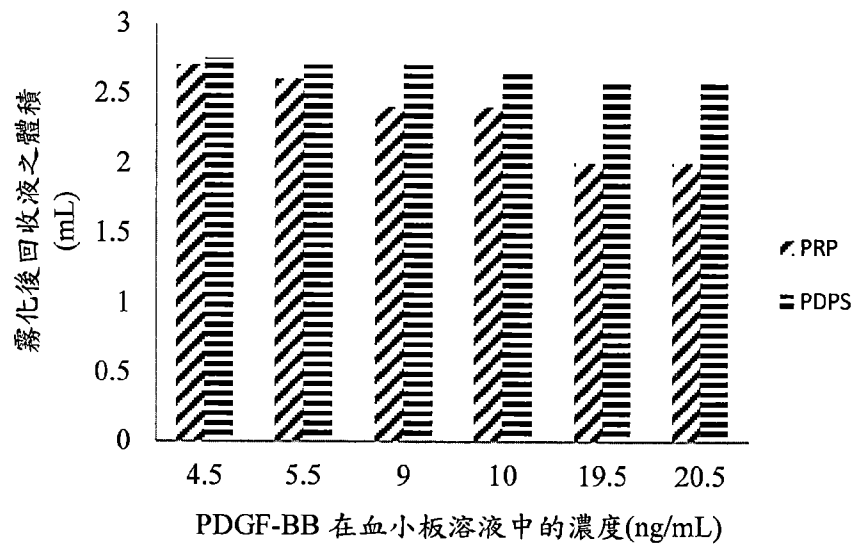


圖 2B

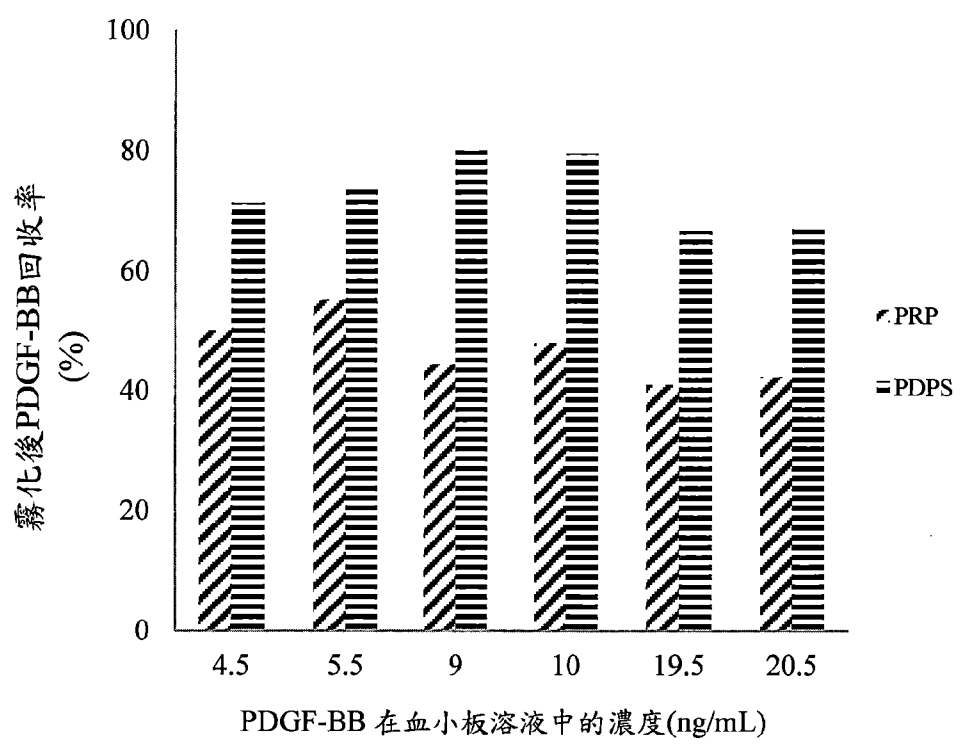


圖 2C

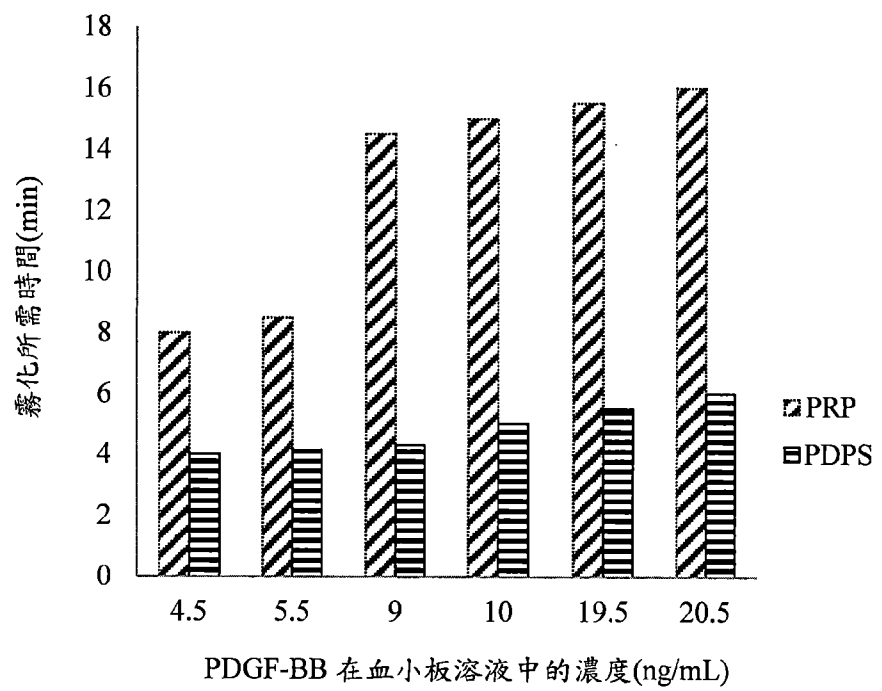


圖 3

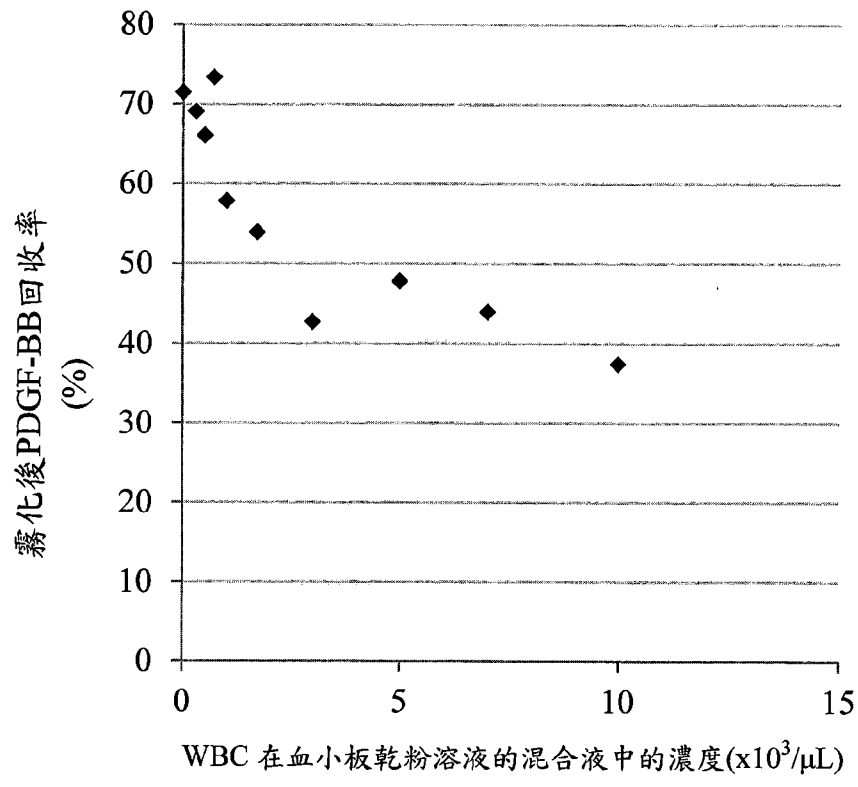


圖 4A

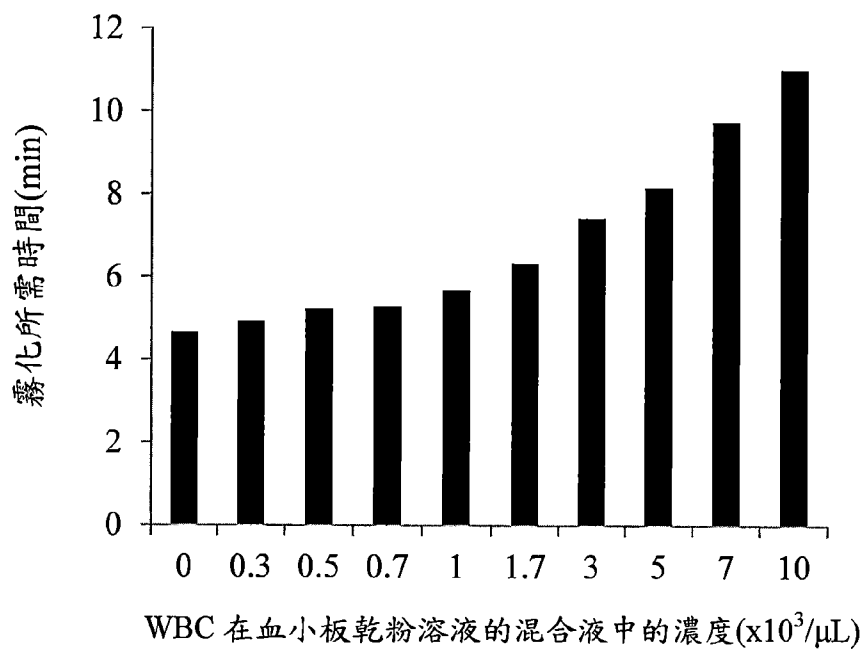


圖 4B

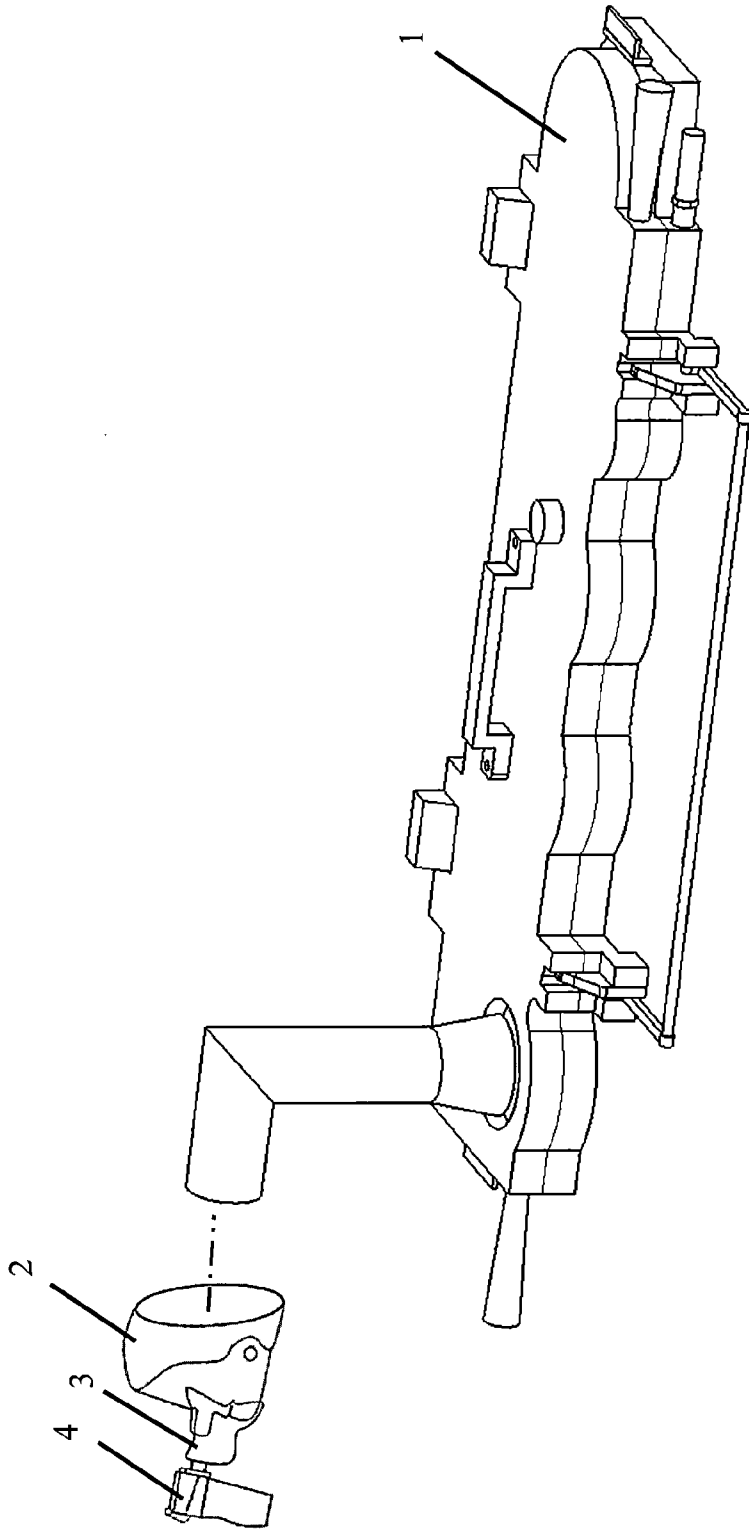


圖 5A

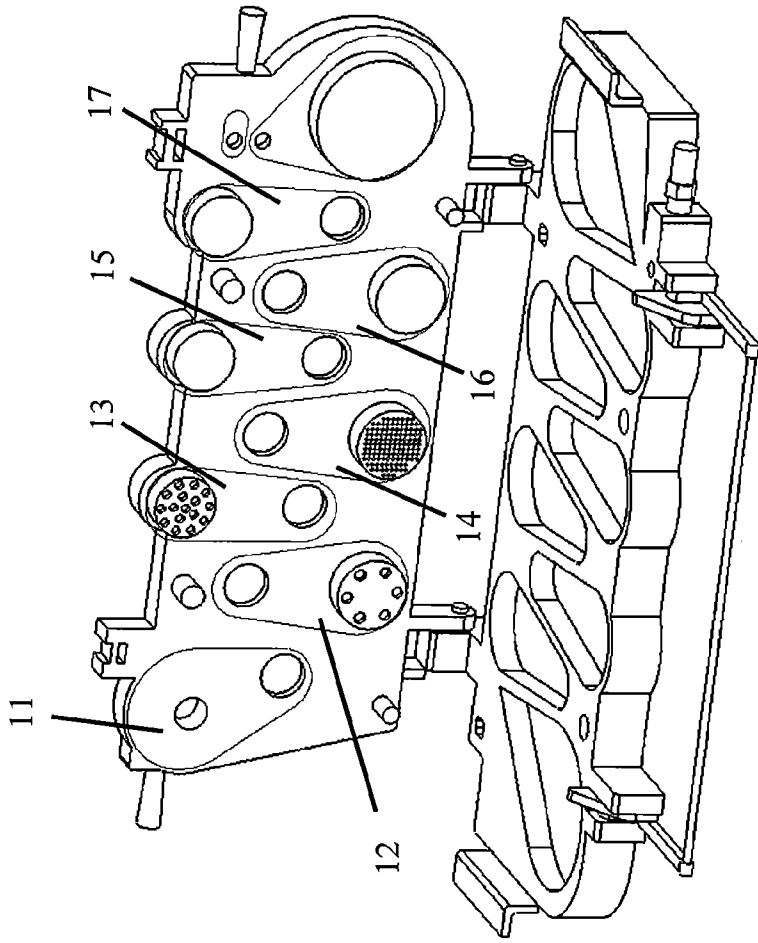


圖 5B

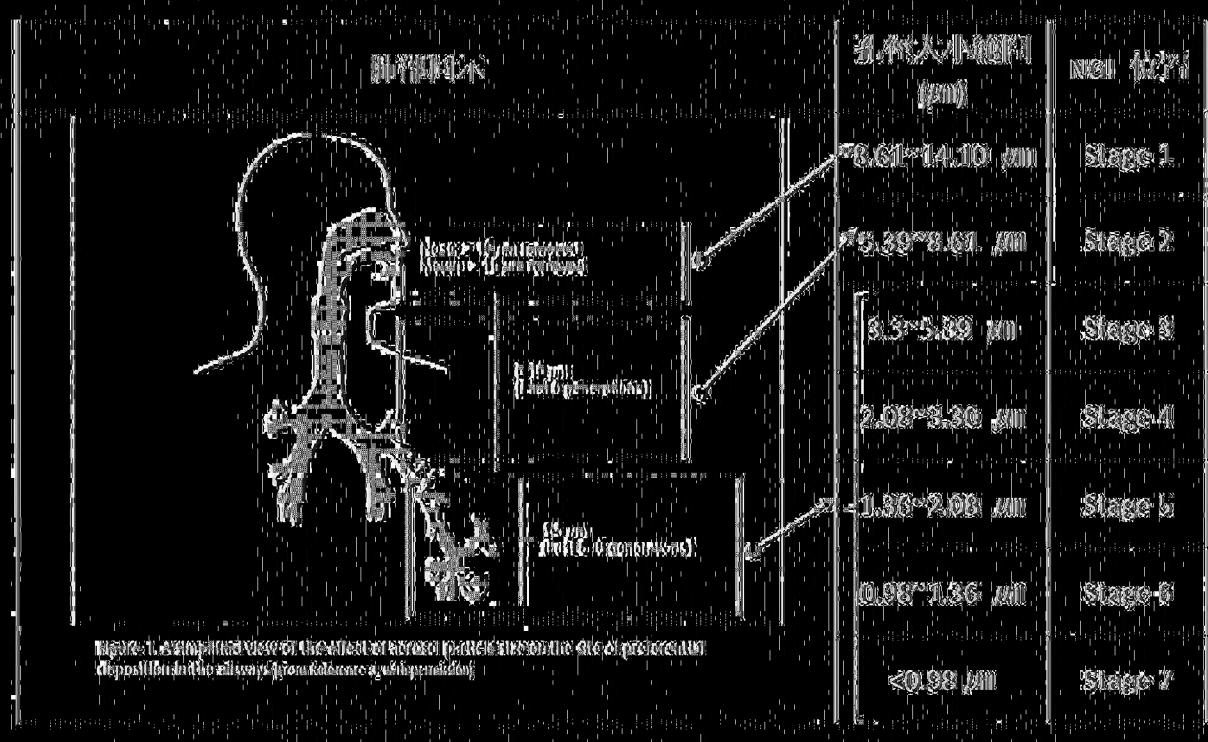


Figure 1. Schematic view of the effect of screen particle size on the site of pressure. (Applicable to all cases (from left to right, respectively))

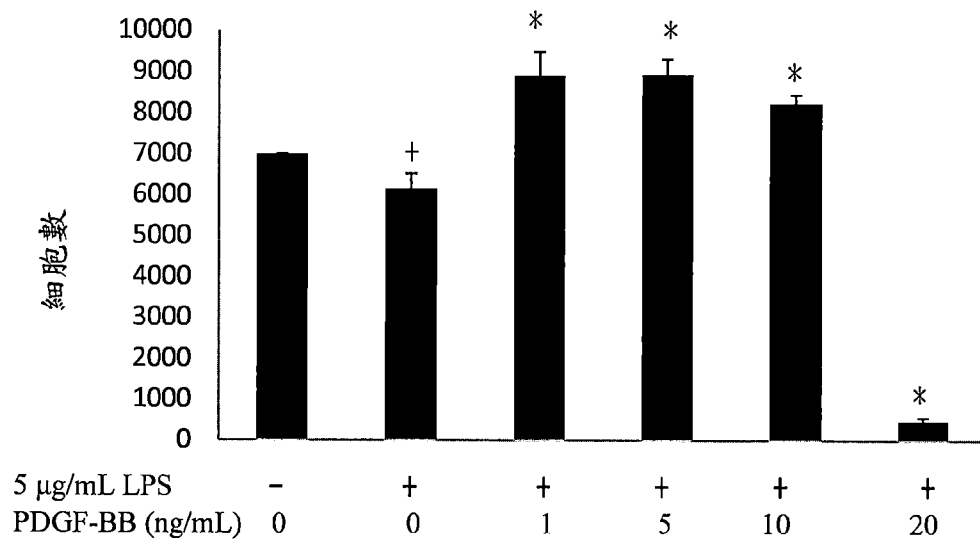


圖 7A

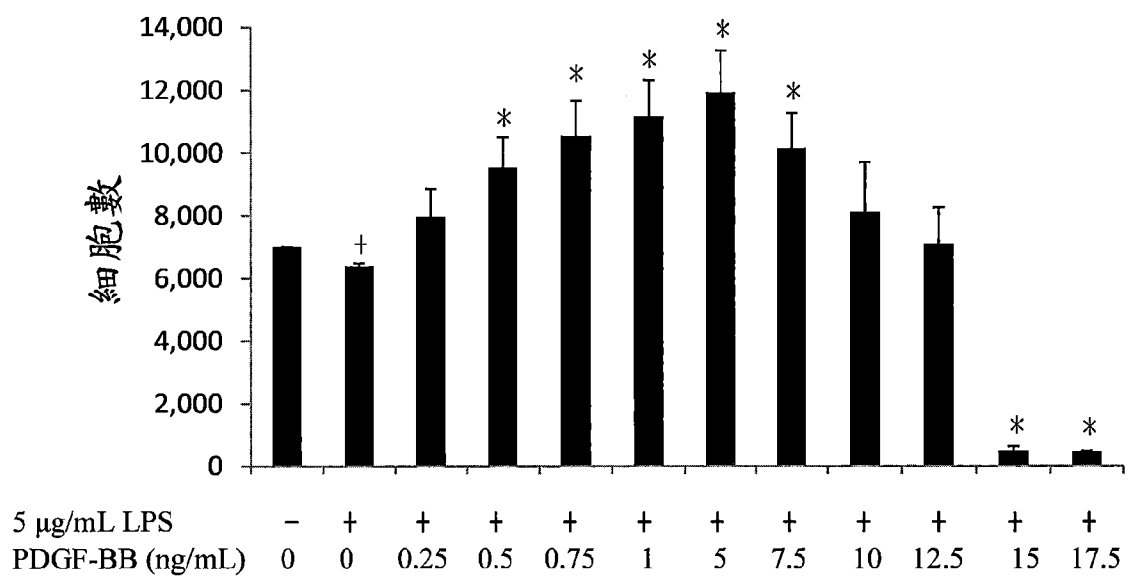


圖 7B