

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93138869

※申請日期：93-12-15

※IPC 分類：A61K 51/2, G01N 33/497

一、發明名稱：(中文/英文)

胃排空檢測用套組

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

行政院原子能委員會-核能研究所 / ATOMIC ENERGY
COUNCIL - INSTITUTE OF NUCLEAR ENERGY
RESEARCH

代表人：(中文/英文)

住居所或營業所地址：(中文/英文)

桃園縣龍潭鄉佳安村文化路 1000 號 / No.1000,
Wunhua Rd., Longtan Township, Taoyuan County
325, Taiwan (R.O.C.)

國籍：(中文/英文)

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 李瑞成

2. 王美惠

3. 江東權

4. 樊修秀

國籍：(中文/英文)

1. 中華民國

2. 中華民國

3. 中華民國

4. 中華民國

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☐ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係提供一胃排空檢測用套組，特別是本發明係利用一試驗餐包及一同位素藥物碳-13 甘胺酸混合加熱製成固體試驗餐後食用，再以碳-13 呼氣試驗法或閃爍圖譜分析法測量出半排空時間，可應用於各類相關胃排空功能異常之醫療用途上。

【先前技術】

目前國內相關胃排空之檢測，大多採用核子醫學的閃爍圖譜分析法，係以鎝-99m硫膠質（Tc-99m sulfur colloid）注入雞蛋作成炒蛋讓病患服用。該鎝-99m硫膠質之藥物分布欠均勻，同一病患不同日檢測變異係數超過20%，且原料為生鮮品，保存期短，該原料雖現製現用，但製作不便且無法定量，且病患受檢時必須長時間（至少三小時）佔用昂貴之核醫儀器，不僅受限於稀有的醫療資源，且檢測成本相當高，非常不符合成本效益。西元 1993 ～ 1994 年文獻中（Ghoos et al., Gastroenterology 1993；1640-1647. Maes et al., J Nucl Med 1994;35:824-831.）提及相關碳-13呼氣試驗法檢查胃排空之方法，該方法使用無放射性的天然穩定同位素碳-13標幟於辛酸化合物中，經與蛋黃結合製成試驗餐，讓病患口服入胃後，採取病患由口腔自然呼出的

氣體樣品，再經儀器分析並計算出半排空時間（Half-Emptying Time）與延遲時間（Lag Phase）等胃排空數據，但由於使用的各類原料皆為生鮮品，胃排空之檢測時僅部分原料與碳-13藥物結合製成部分試驗餐，造成分佈不均及其重量與質量不易控制，計量誤差高達20%以上，且保存期短。該辛酸化合物與蛋黃結合製成的試驗餐，結合度並不佳，且具異味與毒性，在常溫下會呈現黏稠液狀，準確度差，成本又很高。

為解決上述之問題，Peter DK（US5707602,1998）與Spathe（Isot. Environ. Health Stud.,1998）與Meiler（WO02/062399A1）提出利用碳-13螺旋藻或碳-13醋酸鈉與麵粉或糖漿等材料，預製好密封儲存的餅，但在測定胃排空時，其半排空時間之測定變異係數（Coefficient of Variation）值大於10%，顯示其碳-13與麵粉的結合度也不好，影響準確度，且由於碳-13醋酸鈉化學穩定性差、在熟食內不易保存，有效保存期限受限制，而且品管困難，不易取得藥品上市執照。

2001年Ghoos（WO01/72342A1）使用碳-13辛酸（ ^{13}C -octanoic acid）與預製蛋餅原料粉之混合物，檢測胃排空前用微波爐製作成新鮮試驗餐，立即供受試者使用。而2003年Wagner（US6548043B1）將上述之方法

做出修正提出一即溶即製的方法，將食品原料與藥品分開保存，檢測胃排空前再將藥物與食品粉末快速均勻混合，用烤箱製作成新鮮試驗餐，立即供受試者使用。該即溶即製的方法，碳-13 藥物分布均勻，食品原料與藥品分開保存，有效期很長且容易品管，且藥物與食品分開，較易符合上市法規，取得上市執照較容易，但由於碳-13 辛酸具有只能用於固體胃排空、藥物成本相當高、在體內吸收與代謝速率很慢，檢測時間長等缺點，該即溶即製的方法所製之試驗餐，雖接近真實食物但口味不佳、具毒性、製備時間很長且使用不便。利用該碳-13 辛酸 (^{13}C -octanoic acid) 檢測胃排空時，其檢查結果之可靠性與再現性皆欠佳，其半排空時間之測定變異係數 (Coefficient of Variation) 常大於 20%，而該碳-13 辛酸由於非水溶性，無法用以測定液體或半固體胃排空。故，一般習用者無法符合使用者於實際使用時之所需。

【發明內容】

因此，本發明之主要目的係在於提供一製作方便快捷、吸收代謝快且可用於固體或半固體之胃排空檢測用套組。

本發明之另一目的係在於可提供快速檢測胃排空時間且成本低之檢測步驟。

為達上述之目的，本發明係提供一胃排空檢測用套組，係利用蛋粉中的白蛋白，於至少 75°C 以上的溫度可凝聚（coagulate）成不溶性固體的原理，可與一同位素藥物製成結合度良好的固體試驗餐，且該固體試驗餐可於檢測胃排空前快速製作完成。該胃排空檢測用套組之固體半排空時間測定之變異係數為 10% 以下，且由於不含有或可迅速分解成葡萄糖之成分，可使糖尿病患者服用後之血糖值不會急速升高。該同位素藥物可為碳-13 甘胺酸（C-13 Glycine）、碳-14 甘胺酸、鎔-99m-植酸（phytate）、鎔-99m 硫膠質或鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸（DTPA）。該碳-13 甘胺酸之劑型為內服結晶粉末、膠囊、錠劑、顆粒或溶液，且因分子量小，使成本比上述之碳-13 辛酸低，且由於水溶性佳，使吸收與代謝速率相當快，該同位素藥物亦配合不同試驗餐，可於短時間內檢測出胃排空情形，並以碳-13 呼氣法或閃爍圖譜分析法計算出半排空時間，且提供一成本低之檢測步

驟，該檢驗步驟係包含：

- (a)於9分鐘內快速製成含有該同位素藥物之固體試驗餐；
- (b)受試者於口服該固體試驗餐前，先以氣樣採瓶及吸管收集受試者之呼氣樣品；
- (c)受試者於10分鐘內口服完該固體試驗餐，該同位素藥物在胃內不被吸收與分解；
- (d)該同位素藥物若為該碳-13甘胺酸或該碳-14甘胺酸，以碳同位素呼氣試驗法來測定計算出半排空時間；該同位素藥物若為該鎔-99m-植酸、該鎔-99m硫膠質或該鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸，則以閃爍圖譜分析法來測定計算出半排空時間。

本發明之固體試驗餐製作方便快捷又簡便，口味口感佳，接近真實食物，且具有成本低、保存期長、藥物品管容易、試驗餐均質定量等優點。

【實施方式】

請參閱『第1～2圖』所示，係本發明之胃排空檢測套組示意圖、本發明之胃排空檢測用套組之結合穩定試驗結果圖。如圖所示：本發明胃排空檢測用套組係包含一試驗餐包1、一同位素藥物2及一氣樣採瓶組3，

該試驗餐包 1 係包含一蛋粉，且該蛋粉為蛋經冷凍乾燥磨粉形成，內含一白蛋白，該蛋粉之白蛋白在至少 75°C 以上加熱凝聚成一不溶性硬塊狀固體，並將該同位素藥物 2 包結於固相中，形成一固相結合度良好之固體試驗餐，該固體試驗餐之結合穩定度高，在 35~39 (37±2) °C 下與人工胃液接觸至少 3 小時以上，仍有至少 90% 以上之固相結合度，該同位素藥物 2 可為碳-13 甘胺酸 (C-13 Glycine)、碳-14 甘胺酸 (C-14 Glycine)、鎔-99m-植酸 (phytate)、鎔-99m 硫膠質或鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸 (DTPA)，該蛋粉與該碳-13 甘胺酸結合成固體試驗餐時，在 35~39 (37±2) °C 下與人工胃液接觸 4 小時之固相結合度仍在 93% 以上；若該蛋粉與該鎔-99m-植酸結合成固體試驗餐時，在 35~39 (37±2) °C 下與人工胃液接觸 4 小時之固相結合度仍在 98% 以上；而若該蛋粉與該鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸結合成固體試驗餐時，在 35~39 (37±2) °C 下與人工胃液接觸 3 小時之固相結合度仍在 90% 以上。該試驗餐包 1 之組成份比例為蛋粉 (7.4%)、中筋麵粉 (19.6%)、糯米粉 (3.9%)、全脂奶粉 (35.7%)、果糖粉 (8%)、泡打粉 (3%)、奶油粉 (22%)、奶油香料粉 (0.2%) 及鹽 (0.2%)。總熱量為 289.5±12.5 大卡。該試驗餐包 1 除可為固體，亦可為半固體 (如：稀飯)，可與該同位素藥物 2 結合可用於固體或半固體胃排空時間檢測，且該試驗餐包 1 以

果糖代替蔗糖，不含有或可迅速分解成葡萄糖之成分，適合糖尿病患長期追蹤檢驗使用。上述之碳-13甘胺酸為最小胺基酸藥劑，可使吸收與代謝速率最快，檢測時間短即可測出胃排空時間，且成本低及化學穩定性佳，保存期至少5年以上。

本發明之胃排空檢測用套組係可提供一以碳13呼氣試驗法或閃爍圖譜分析法及可供快速檢驗固體胃排空時間且成本低之檢測步驟，該檢測步驟如下：

(a) 將該試驗餐包1與該碳-13甘胺酸於9分鐘內均勻混合，並注入至少75°C以上之高溫熔鐵，製成該固體試驗餐。該碳-13甘胺酸以碳-13呼氣試驗法測定胃排空時間（如第5圖所示）；若是更換為該鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸、該鎔-99m硫膠質或該鎔-99m-植酸，則以閃爍圖譜分析法來測定，該閃爍圖譜分析法以佔用雙頭加馬造影儀器來觀察胃排空情形。

(b) 於口服該固體試驗餐前，以氣樣採瓶及吸管收集受試者之呼氣樣品。

(c) 該受試者於10分鐘內口服完一100毫升之白開水與該固體試驗餐後，開始計時。

(d) 於計時後每15分鐘採取呼氣一次，共計4小時，每次取樣時連續採取呼氣2支氣樣採瓶。

(e) 將口服該固體試驗餐前後收集的呼氣樣品，經質譜儀或紅外線光譜儀進行碳同位素比值分析，以橫座標標示採樣時點，以縱座標標示呼出之碳-13/碳-12比值增加量，得碳-13/碳-12比值增加曲線圖（如第6圖所示），而在醫學檢驗上，碳-13/碳-12比值（R）之測定以 $\delta^{13}\text{C}$ 值表示，其關係式為：

$$\delta^{13}\text{C} = \frac{R_s - R_{\text{PDB}}}{R_{\text{PDB}}} \times 1000 \text{ (per mil)}$$

其中，該 R_s 為待測樣品中碳-13/碳-12之比值，該 R_{PDB} 為國際標準物質PDB中碳-13/碳-12之比值，該 R_{PDB} 之值為0.0112372。

(f) 碳-13/碳-12比值增加曲線數據，經輸入該受試者之身高、體重並進行數學處理，可換算成碳-13之呼出速率（每小時之呼出率，單位為 %C-13 dose/hr）（如第7圖所示）。

(g) 碳-13呼出速率曲線圖經導入時間積分，可得各時點之累計呼出碳-13劑量，並數學轉換成累計呼出碳-13曲線圖（第8圖所示）。

(h) 累計呼出碳-13曲線圖經非線性回歸分析，根據半排空時間與延遲時間之定義，求得其半排空時間與排空延遲時間。

由於該試驗餐包 1 以果糖代替蔗糖，適合糖尿病患者長期追蹤檢驗使用，且長期食用不會影響呼氣試驗之基準值，變動率在 0.27% 以下（如第 3 圖所示），且該試驗餐包 1 與該碳-13甘胺酸分開保存，其有效期長，程序方法製作簡便，可滿足快速檢驗之要求，且其成分無異味口感佳，接近真實食物，病患普遍接受度高。而該碳-13甘胺酸為藥劑，並配合該試驗餐包 1 與碳-13呼氣試驗法，經胃到小腸後，該碳-13甘胺酸會進入血液循環，其吸收代謝速率非常快，檢測 4 小時內即可測出胃排空情形，在等待時間病患可自由行動不須長時間佔用檢驗儀器，可同時多人受試，且同一受試者不同日之固體胃排空時間測定之變異係數為 5~10%，可改善固體胃排空測定之再現性（如第 4 圖所示）。

為進一步說明本發明，本發明係進一步以數個較佳實施例說明如後：

[實施例 1] 胃排空檢測用固體試驗餐之製作：

請參閱『表 1』所示，係本發明之試驗餐包 1 之組成成份比例表。如表所示：該試驗餐包 1 之重量為 70 ± 3 克，總熱量為 289.5 ± 12.5 大卡，碳-13/碳-12 比值經質譜儀（ANCA-NT System, Europa Scientific, UK）測定為 -25.5 ± 0.2 per mil，接近人體一般日常飲食習慣所呼出之碳-13/碳-12 比值（ -24 ± 4 per mil, $n=663$ ），符合真實食物之成分與熱量，可室溫貯存期限一年，而該碳-13 甘胺酸可於室溫下貯存至少 5 年。本發明之固體試驗餐之製作，係將上述之試驗餐包 1 置於一容器中，再將以溶於純水中之該碳-13 甘胺酸（50 毫克/50 毫升）加入，攪拌成麵團狀後，再置入烙鐵中加熱 5 分鐘即完成。而本發明之固體試驗餐亦可利用鎔-99m-植酸或鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸製作固體試驗餐，係取 1mCi 之鎔-99m-植酸或鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸注入上述裝有該試驗餐包 1 的容器中，攪拌成麵團狀，將該麵團移入烙鐵中，加熱 5 分鐘，即完成鎔-99m-植酸或鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸固體試驗餐。

【實施例 2】胃排空檢測用固體試驗餐與鎔-99m-植酸、鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸及碳-13 甘胺酸於人工胃液中之結合穩定度試驗：

請參閱『第 2 圖』所示，係將上述之固體試驗餐咬

碎，並裝入半透膜之囊袋（Spectra/Por Membrane MWCO 3,500，54mmx150mm）後，再置入2000毫升之容器中，並於該半透膜之囊袋之內外各倒入人工胃液（食鹽0.2%、胃蛋白酶0.32%、鹽酸84mM，pH1.2）600毫升，將該容器置於水浴槽中，以溫度35～39（ 37 ± 2 ）℃，震盪28-30次/分，模擬胃部活動，時間4小時，且每間隔60分鐘取該半透膜之囊袋之外液5毫升，以加馬計數器測定放射活度或以液相層析質譜儀測定碳-13甘胺酸濃度。由該外液之鎔-99m放射活度除以總試驗餐之鎔-99m放射活度，或由該外液之碳-13甘胺酸總量除以總試驗餐之碳-13甘胺酸總量，求得百分率P%，（100-P）%即為核研固體胃排空檢測用標準試驗餐包1與鎔-99m-二乙烯基三胺基五醋酸、鎔-99m-植酸或碳-13甘胺酸等之同位素藥物2之結合度，本發明之固體試驗餐在35～39（ 37 ± 2 ）℃下與人工胃液接觸4小時仍有87%、98%、93%以上之化學結合穩定度。

[實施例3] 胃排空檢測用固體試驗餐呼氣試驗基準值測定：

先讓已禁食12小時之受試者先以該氣樣採瓶採取呼氣樣品後，於10分鐘內將該固體試驗餐以100毫升白開水伴服食用後開始計時，每隔15分鐘採取呼氣樣品一次，

共計4小時。該呼氣樣品經質譜儀進行碳同位素比值分析，以橫座標標示採樣時點，以縱座標標示呼出之碳-13/碳-12比值 ($\delta^{13}\text{C}$)，繪出本發明之碳-13甘胺酸呼氣試驗基線變化圖(如第3圖所示)，其變異係數僅有0.27%，由該基準值之變化曲線接近日常飲食所呼出之 $\delta^{13}\text{C}$ ，表示本發明之固體試驗餐食用後不會影響呼氣試驗之基準值，對胃排空檢測過程，不會造成干擾與誤差。

[實施例4] 半排空時間與排空延遲時間之定量分析：

取該碳-13甘胺酸50毫克，溶於50毫升之純水中後，注入上述裝有該試驗餐包1的容器中，攪拌成麵團狀，再移入鬆餅製作器中，加熱約5分鐘，即成為該固體試驗餐。讓已禁食12小時之受試者先以該氣樣採瓶採取呼氣樣品後，於10分鐘內將該固體試驗餐以100毫升白開水伴服食用後開始計時，每隔15分鐘採取呼氣樣品一次，共計4小時。測定受試者之身高 (cm)、體重 (kg) 及呼氣樣品中之碳-13/碳-12比值 ($\delta^{13}\text{C}$) 後，利用上述之累計呼出碳-13曲線圖，並使用非線性回歸分析法，計算出 m, k 及 β 等參數，並依據胃排空半排空時間 (half gastric emptying time, $t_{1/2}$) 公式及排空延遲時間 (lag phase, t_{lag}) 公式，計算出半排空時間 (min) 及排空延遲時間 (min)，其計算方式如下：

$$t_{1/2}=(-1/k)\ln(1-(2^{-1/\beta})) \quad \text{-----公式 1}$$

$$t_{lag}=1/k \ln \beta \quad \text{-----公式 2}$$

結果：

(1)受試者:X

(2)體重(W):60kg

(3)身高(H):164cm

(4)全身表面積(BSA)： $(W^{0.5378} \times H^{0.3964}) \times 0.024265 \text{ m}^2 = 1.6566 \text{ m}^2$

(5)二氧化碳產量 = $300(\text{mmol}/\text{m}^2 \times \text{hr}) \times \text{BSA}(\text{m}^2)$
 $= 300 \times 1.6566 = 496.99988 \text{ mmole/hr}$

(6)碳-13甘胺酸劑量(m)=50 mg

(7)碳-13甘胺酸之豐度(A)=99 atom%

(8)碳-13甘胺酸之分子量(M)=76.06

(9)碳-13甘胺酸每分子之碳-13標幟原子數(n)=1

(10)紀錄呼氣樣品之碳-13/碳-12比值測定結果($\delta^{13}\text{C}$ per mil)

(11)紀錄各採樣時點之碳-13/碳-12比值增加數據($\Delta \delta^{13}\text{C}$, per mil)，由各採樣時點之 $\delta^{13}\text{C}$ 值減去基準 $\delta^{13}\text{C}$ 值而得，並繪製碳-13/碳-12比值增加曲線(如第6圖所示)。

(12)紀錄各採樣時點之碳-13呼出速率($\%^{13}\text{C}$ dose/hr)，並繪製碳-13呼出速率曲線(如第7圖所示)，該碳-13呼出速率曲線之數據係根據定義將上述(2)至(11)之數據代入公式3計算而得：

$$\%^{13}\text{C dose/h} = \frac{\text{mmol } ^{13}\text{C excess in breath (a)}}{\text{mmol } ^{13}\text{C excess administered (b)}} \times 100 \text{----- 公式 3}$$

上式中之(a)與(b)定義如下：

$$(a) \text{ mmol } ^{13}\text{C excess in breath} = \left(\frac{\%^{13}\text{C}_t - \%^{13}\text{C}_{t0}}{100} \right) \times \text{CO}_2 \text{ production}$$

$$\%^{13}\text{C}_t = \frac{\left(\frac{\delta t}{1000} + 1 \right) \times 0.0112372}{\left(\left(\frac{\delta t}{1000} + 1 \right) \times 0.0112372 \right) + 1}$$

0.0112372 is ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ of PDB

$\%^{13}\text{C}_t$ and $\%^{13}\text{C}_{t0}$: concentration ^{13}C at time t , and t_0 (i.e. time zero)

$\delta t = \delta ^{13}\text{C}$ value at time t

$(\%^{13}\text{C}_t - \%^{13}\text{C}_{t0})$ is also called " ^{13}C -atom percent excess"

$$(b) \text{ mmol } ^{13}\text{C excess administered} = \left(\frac{\%^{13}\text{C}_{\text{substr.}} - \%^{13}\text{C}_{t0}}{100} \right) \times \frac{m}{M} \times n$$

$\%^{13}\text{C}_{\text{substr.}}$ = $\%^{13}\text{C}$, present in substrate

M = molar mass of substrate

m = amount of substrate

n = number of atoms, ^{13}C -labelled

(13)紀錄各採樣時點之累計呼出碳-13劑量百分率數據，並繪製累計呼出碳-13曲線圖（如第8圖所示），該累計呼出碳-13曲線圖之數據係根據以下公式4，將上述(12)之數據代入運算而得：

$$\%^{13}\text{C}_{\text{cumul. dose } t_{i+1}} = \%^{13}\text{C}_{\text{cumul. dose } t_i} + \left(\frac{\%^{13}\text{C}_{\text{dose } t_i} + \%^{13}\text{C}_{\text{dose } t_{i+1}}}{2} \right) \times 1/n$$

n = number of samples/h

n=4, if breath sample has been taken every 15 minutes

t_i=time i

-----公式4

其碳-13呼氣法檢查胃排空之實驗數據與結果如表2所示。

(14)非線性回歸分析數據：使用Sigmaplot套裝軟體，將上述之碳-13呼出速率曲線 $CD=m(1-e^{-kt})^\beta$ ，進行非線性迴歸分析，可得m，k，及 β 數值如下：
 $m=22.844$ ， $k=0.0101$ ， $\beta=2.8256$ ，依該半排空時間($t_{1/2}$)之定義，取 $CD=m/2$ 代入 $CD=m(1-e^{-kt})^\beta$ 運算可得：

$$T_{1/2}=(-1/k)\ln(1-(2^{-1/\beta}))\text{-----公式5}$$

以 $k=0.0101$ ， $\beta=2.8256$ 代入上述之公式5計算可得 $t_{1/2}=151.0$ min

代入排空延遲時間(t_{lag})之公式

$$t_{lag} = (1/k) \ln \beta \text{-----公式6}$$

可得 $t_{lag}=102 \text{ min}$ 。

[實施例5] 同一受試者不同日之固體胃排空時間測定之再現性研究：

讓已禁食12小時之受試者先以該氣樣採瓶採取呼氣樣品後，於10分鐘內將該固體試驗餐以100毫升白開水伴服食用後開始計時，每隔15分鐘採取呼氣樣品一次，每次採連續取樣2支氣樣採瓶，共計4小時。該呼氣樣品利用13毫升的Exetainer管收集，並由Europa自動碳氮分析儀分析 $^{13}\text{CO}_2$ 的含量，所收集的資料以曲線適合度分析（curve-fitting analysis）求取適當的曲線方程式及重要胃排空參數，並根據上述之公式5及公式6，得到半排空時間 $T_{1/2}$ 及延遲時間 T_{lag} ，上述之測定可計算同一受試者不同日之固體胃排空時間之變異係數小於10%（如第4圖所示）。

綜上所述，本發明之具胃排空用之碳-13甘胺酸呼氣試驗套組，以「檢驗步驟方便快捷」及「可用於固體或半固體之胃排空檢測」作為主要策略，可有效改善習用之種種缺點，使其具有成本低、保存期長、藥物品管容易、試驗餐均質定量等優點，進而使本發明之產生能更進步、更實用、更符合使用者之所需，確已符合發明專

利申請之要件，爰依法提出專利申請，尚請 貴審查委員撥冗細審，並盼早日准予專利以勵發明，實感德便。

惟以上所述者，僅為本發明之較佳實施例而已，當不能以此限定本發明實施之範圍；故，凡依本發明申請專利範圍及發明說明書內容所作之簡單的等效變化與修飾，皆應仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

【圖式簡單說明】

第 1 圖，係本發明之胃排空檢測套組示意圖；

第 2 圖，係本發明之結合穩定試驗結果圖；

第 3 圖，係本發明之試驗餐包 1 不含同位素藥物 2，於服用後之呼氣試驗基線變化圖；

第 4 圖，係本發明之碳-13 甘胺酸呼氣試驗檢驗胃排空功能之再現性圖；

第 5 圖，係本發明之碳-13 甘胺酸呼氣試驗檢驗胃排空功能之原理示意圖；

第 6 圖，係本發明之試驗餐含碳-13 甘胺酸，於服用後之碳-12/碳-13 比值增加曲線圖；

第 7 圖，係本發明之碳-13 呼出速率曲線圖；

第 8 圖，係本發明之累計呼出碳-13 曲線圖；

↓ 表 1，係本發明之試驗餐包 1 之組成份比例表；

↑ 表 2

表 2，係本發明之碳-13 甘胺酸呼氣試驗檢查胃排空之實驗數據與結果表；

↑

附件一～附件六，係本發明之實際使用照片說明；

↑ 附件七，係本發明與前案新穎性與進步性之比較分析表。

【主要元件符號說明】

試驗餐包 1

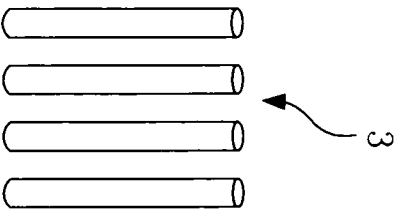
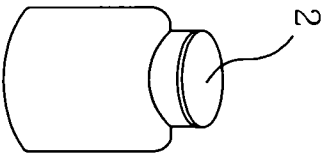
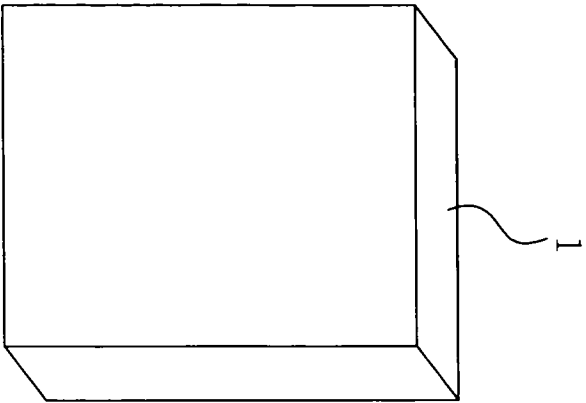
同位素藥物 2

氣樣採瓶組 3

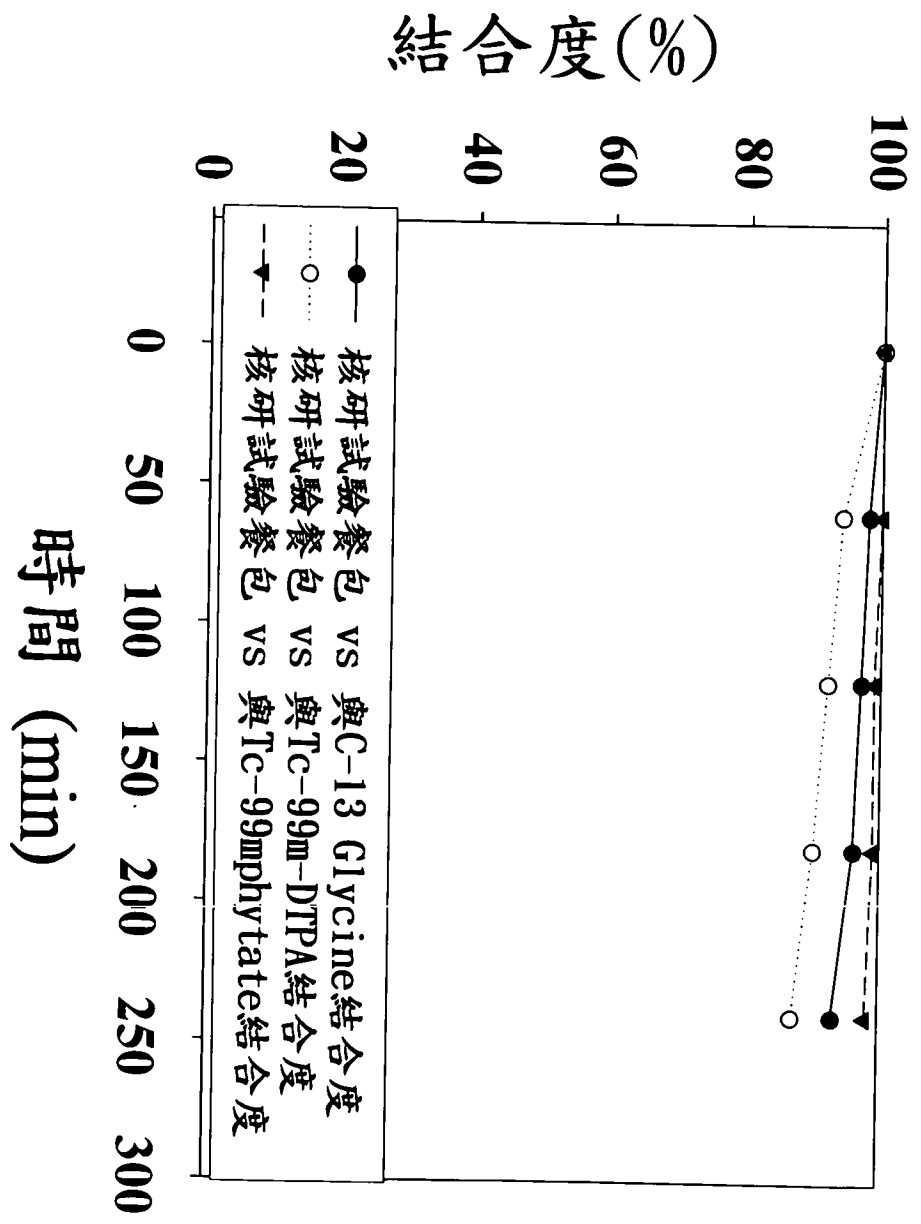
五、中文發明摘要：

本發明利用蛋經冷凍乾燥磨粉製成之蛋粉中的白蛋白與碳-13 甘胺酸混合食用，再配合碳-13 呼氣試驗法可用以測量出半排空時間，其製作方便快速又簡便，口味口感佳，接近真實食物，且具有成本低、保存期長、藥物品管容易、試驗餐均質定量等優點，適用於各類胃排空功能異常患者之臨床診斷及療效驗證與追蹤。

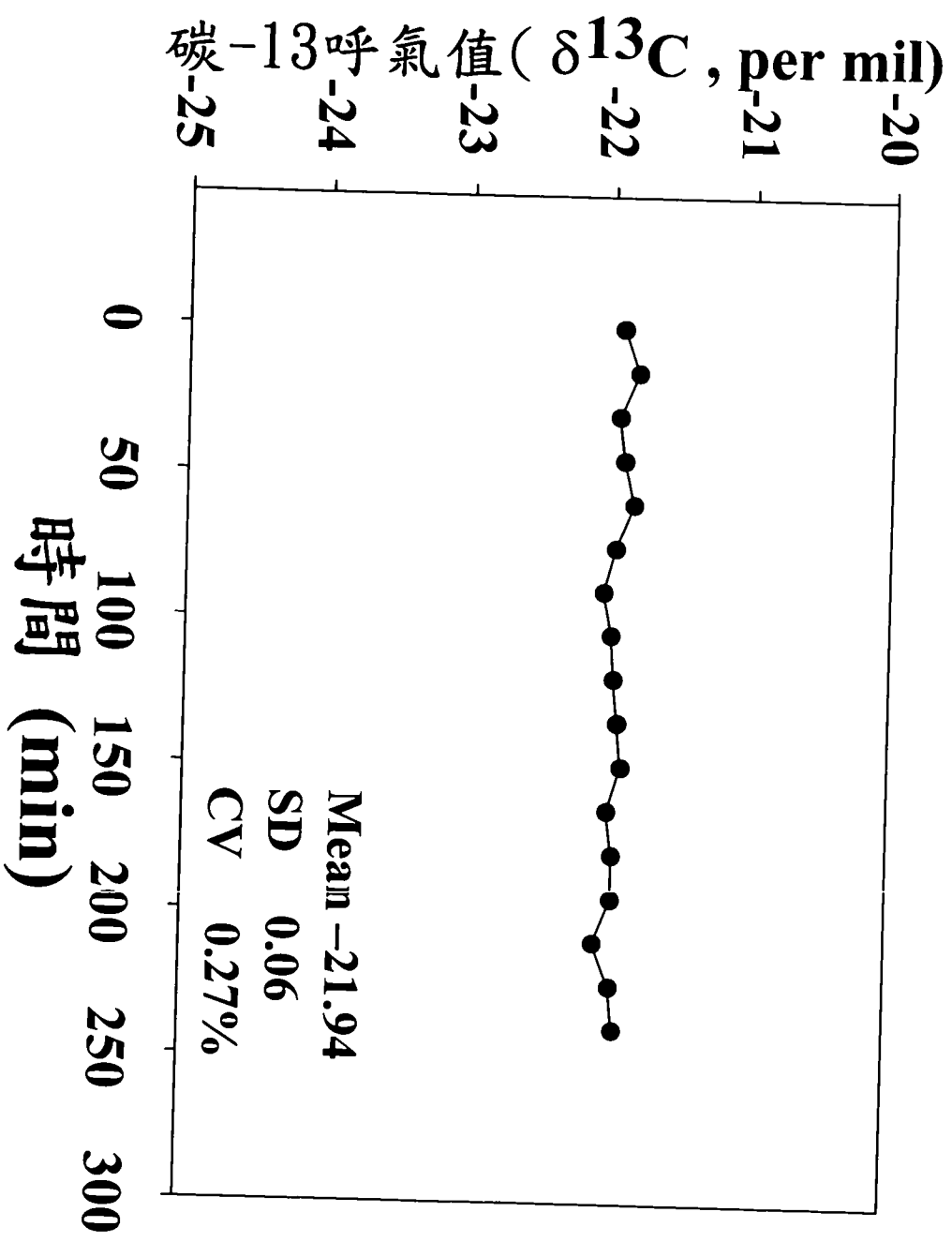
六、英文發明摘要：



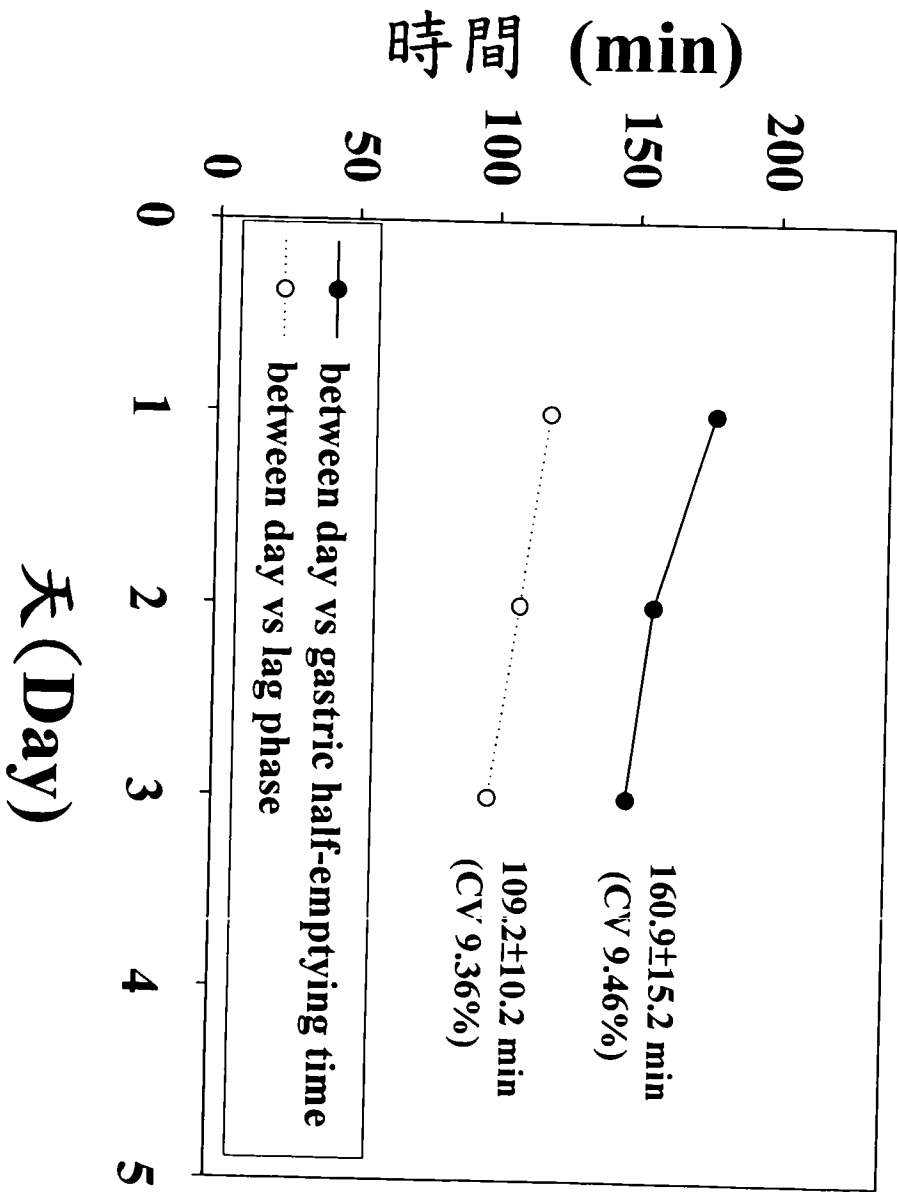
第1圖



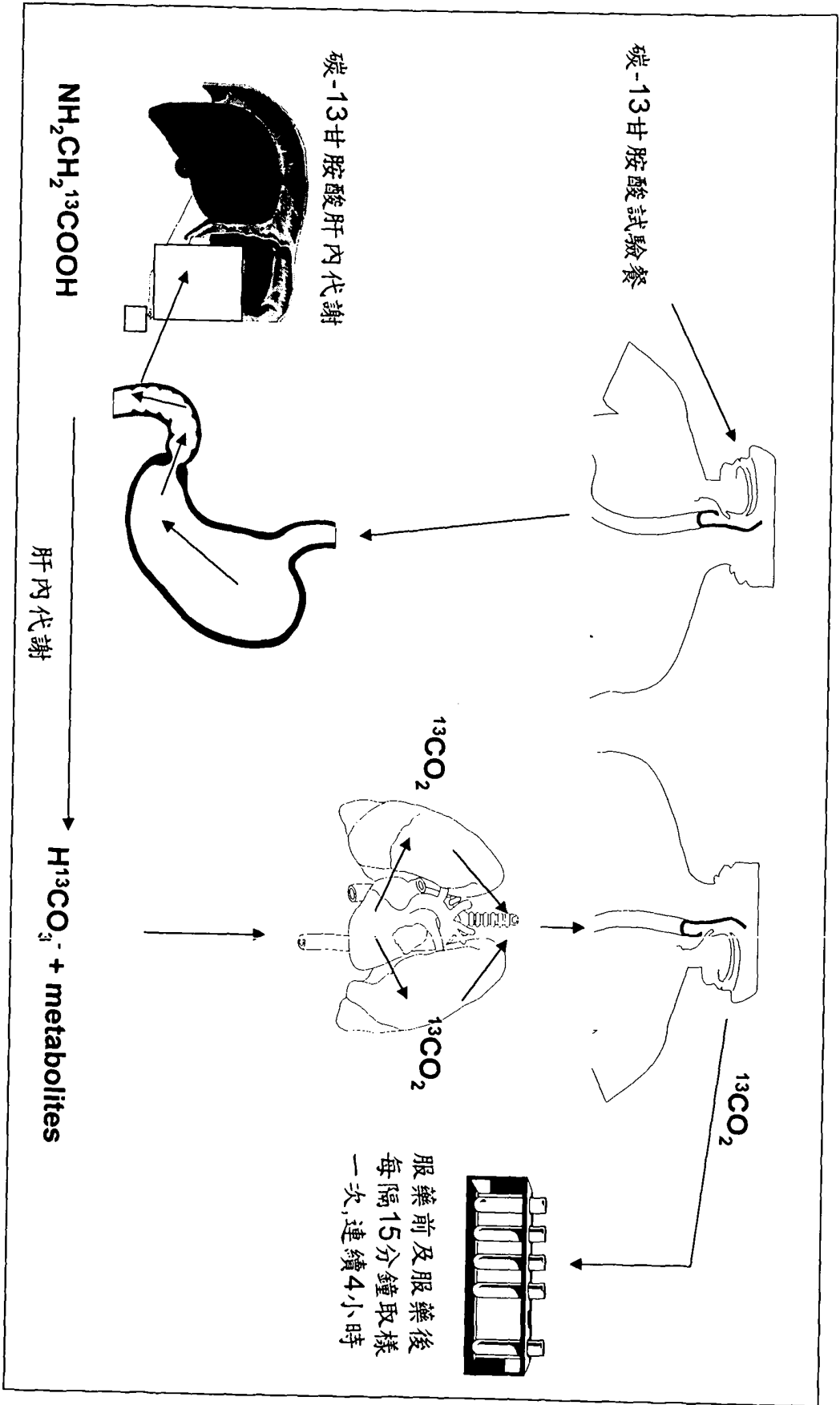
第2圖



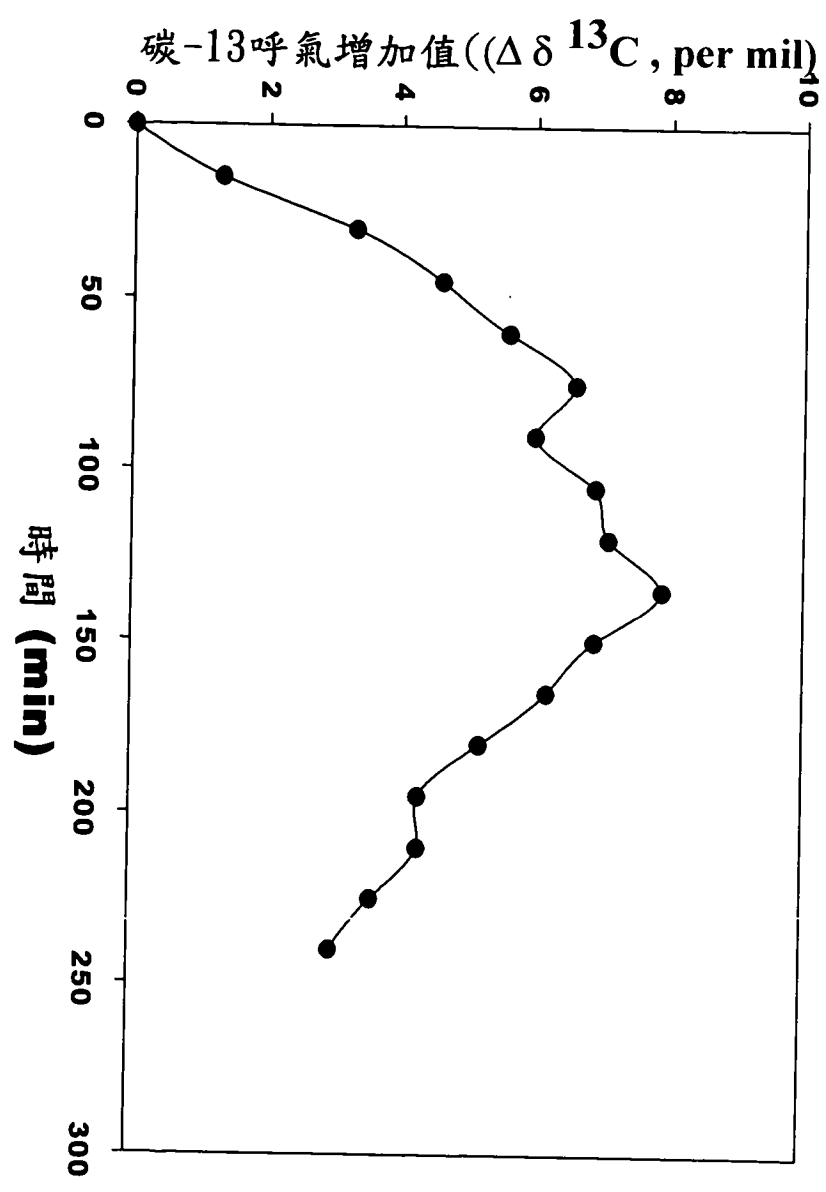
第3圖



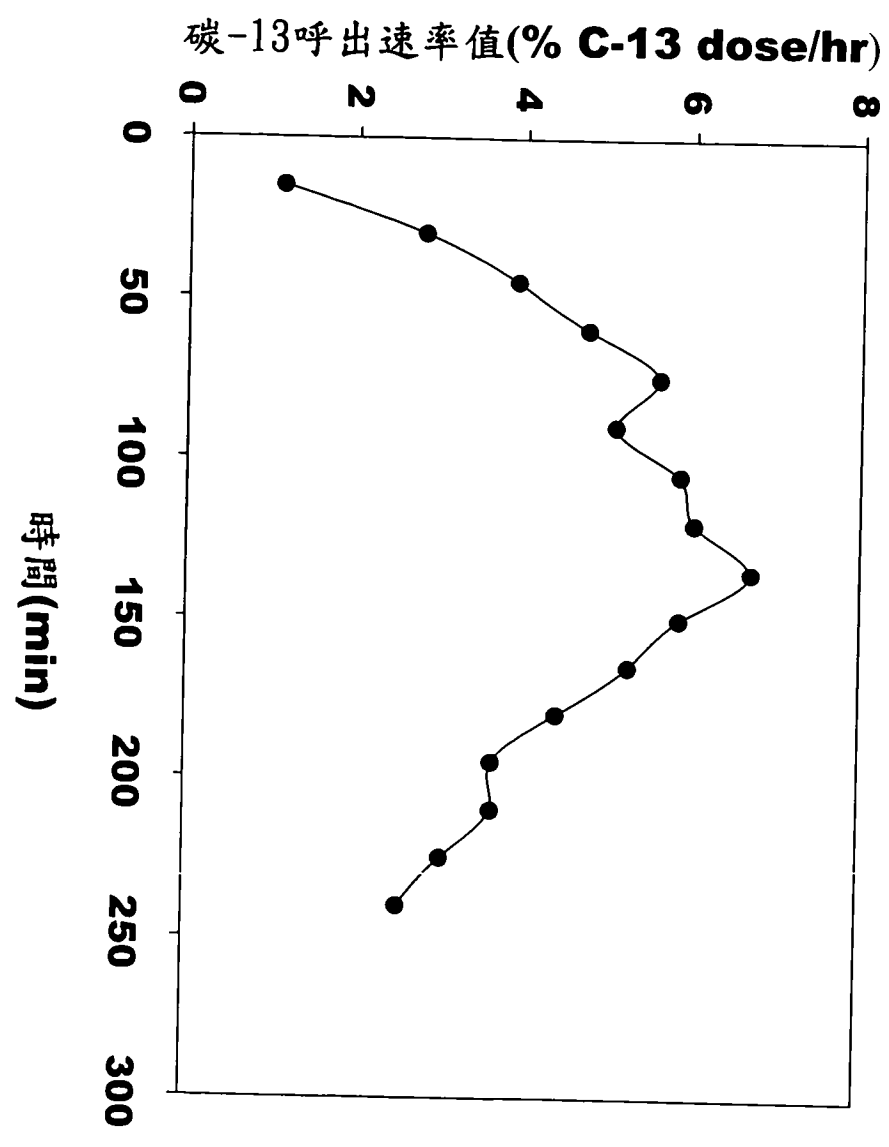
第4圖



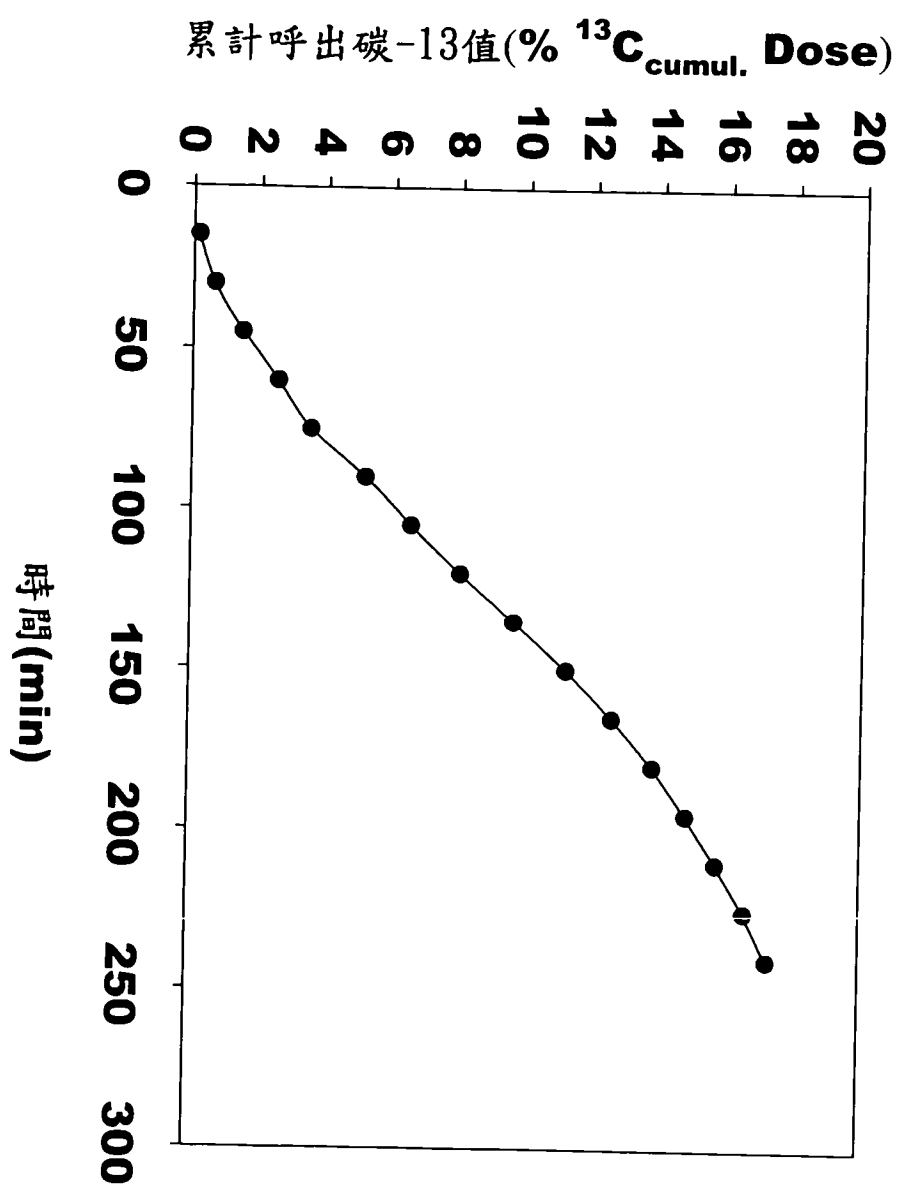
第5圖



第6圖



第7圖



第8圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

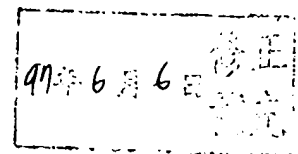
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

試驗餐包 1

同位素藥物 2

氣樣採瓶組 3

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

1. 一種胃排空檢測用套組，係至少包含：

一試驗餐包，係含果糖但不含葡萄糖或蔗糖，包含一蛋粉，該蛋粉利用蛋經冷凍乾燥磨成粉，並內含一白蛋白；及

一碳-13 甘胺酸，其同位素含量為 -25.5 ± 0.2 per mil；

其中，該蛋粉之白蛋白在至少 75°C 以上利用凝聚反應凝聚成不溶性硬塊固體，並將該碳-13 甘胺酸包結於固相中，形成一固體試驗餐，而該胃排空檢測用套組在 $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下與人工胃液接觸 4 小時之固相結合度為 93% 以上，且該胃排空檢測用套組之固體半排空時間測定之變異係數為 10% 以下。

2. 依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該胃排空檢測用套組之製作時間為 9 分鐘以內。

3. 依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該胃排空檢測用套組係為碳同位素呼氣試驗套組。

4. 依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該碳-13 甘胺酸之劑型為內服結晶粉末、膠囊、錠劑、顆粒及溶液中擇其一。

5. 依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其

中，該碳-13 甘胺酸之定量儀器為質譜儀或紅外線光譜儀。

6.依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該碳-13 甘胺酸可改為碳-14 甘胺酸。

7.依據申請專利範圍第 6 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該碳-14 甘胺酸之定量儀器為 β 閃爍計數器。

8.依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該碳-13 甘胺酸之較佳保存期限至少 5 年以上。

9.依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該試驗餐包為固體及半固體中擇其一。

10.依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該試驗餐包之總熱量為 289.5 ± 12.5 大卡。

11.依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該試驗餐包係包含蛋粉、中筋麵粉、糯米粉、全脂奶粉、果糖粉、泡打粉、奶油粉、奶油香料粉及鹽。

12. 依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該胃排空檢測用套組之呼氣試驗基準值變異係數為 0.27%。
13. 依據申請專利範圍第 1 項所述之胃排空檢測用套組，其中，該胃排空檢測用套組之檢驗步驟，係至少包含：
- (a) 在 9 分鐘內將該試驗餐包與該碳-13 甘胺酸均勻混合，並注入至少 75°C 以上之高溫烙鐵製作成一具胃排空時間檢測用之固體試驗餐。
 - (b) 於口服該固體試驗餐前，以氣樣採瓶及吸管收集受試者之呼氣樣品；
 - (c) 受試者於 10 分鐘內口服完一 100 毫升之白開水與該固體試驗餐後，開始計時；
 - (d) 於計時後每 15 分鐘採取呼氣一次，共計 4 小時，每次取樣時連續採取呼氣 2 支氣樣採瓶；及
 - (e) 將口服該固體試驗餐前後收集之呼氣樣品進行分析及換算，求得碳-13/碳-12 之增加值、碳-13 之呼出速率、累計呼出碳-13 劑量、半排空時間及排空延遲時間。