



(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 201005277 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 01 日

---

(21)申請案號：098111338 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 06 日  
(51)Int. Cl. : **G01N21/35 (2006.01)** **G01N21/33 (2006.01)**  
**A61C17/00 (2006.01)** **A61Q11/00 (2006.01)**  
**G01N1/28 (2006.01)**  
(30)優先權：2008/04/04 美國 61/042,558  
(71)申請人：美國棕欖公司(美國) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)  
美國  
(72)發明人：古朗德 珍妮佛 GRONLUND, JENNIFER (US)；徐國鋒 XU, GUOFENG (CN)；  
培盧 黛伯拉 PERU, DEBORAH A. (US)；塞伯蘭岩 拉維 SUBRAMANYAM,  
RAVI (US)  
(74)代理人：林秋琴；何愛文  
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：15 共 46 頁

---

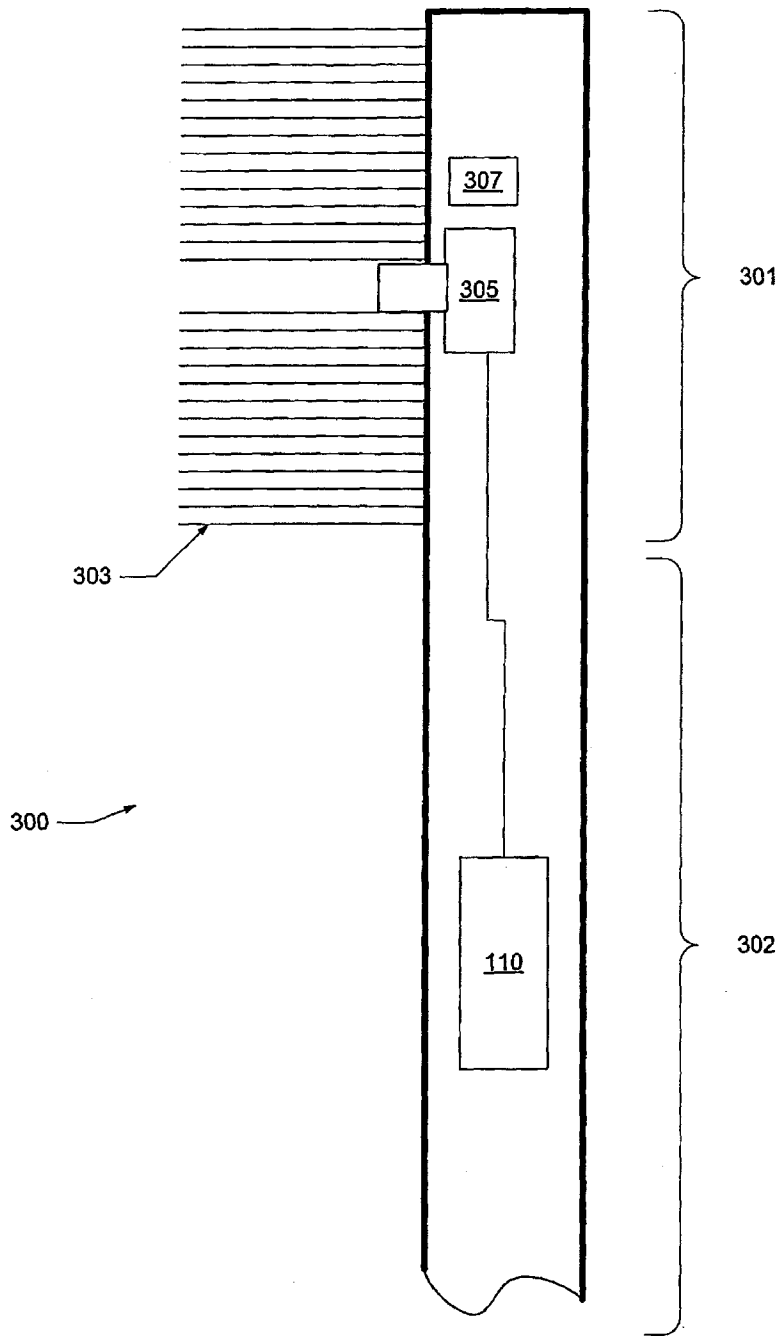
(54)名稱

具有藥劑於其上之基材的分析

ANALYSIS OF SUBSTRATES HAVING AGENTS DEPOSITED THEREON

(57)摘要

本發明揭露一種分析、診斷，與監控之改良方法(以及其相關裝置)，其用以評估基材上之藥劑沉積程度。示範方法能夠用來監控患者的口腔健康，或者當用於在牙齒表面沉積口腔活性物質時，有效率地快速篩選以及/或者了解化學式的特徵。本方法包涵使用近紅外線頻譜分析儀(Near-IR spectroscopy)以及/或紫外線頻譜分析儀(UV spectroscopy)，來進行基材的直接分析或原位(in situ)分析，其中之基材上具有沉積於其上之藥劑。



- 110 : 中央處理器
- 300 : 牙刷/探針
- 301 : 刷頭
- 302 : 握把
- 303 : 潔牙元件
- 305 : 診斷性感測系統
- 307 : 光照裝置



(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 201005277 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 01 日

---

(21)申請案號：098111338 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 06 日  
(51)Int. Cl. : **G01N21/35 (2006.01)** **G01N21/33 (2006.01)**  
**A61C17/00 (2006.01)** **A61Q11/00 (2006.01)**  
**G01N1/28 (2006.01)**  
(30)優先權：2008/04/04 美國 61/042,558  
(71)申請人：美國棕欖公司(美國) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)  
美國  
(72)發明人：古朗德 珍妮佛 GRONLUND, JENNIFER (US)；徐國鋒 XU, GUOFENG (CN)；  
培盧 黛伯拉 PERU, DEBORAH A. (US)；塞伯蘭岩 拉維 SUBRAMANYAM,  
RAVI (US)  
(74)代理人：林秋琴；何愛文  
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：15 共 46 頁

---

(54)名稱

具有藥劑於其上之基材的分析

ANALYSIS OF SUBSTRATES HAVING AGENTS DEPOSITED THEREON

(57)摘要

本發明揭露一種分析、診斷，與監控之改良方法(以及其相關裝置)，其用以評估基材上之藥劑沉積程度。示範方法能夠用來監控患者的口腔健康，或者當用於在牙齒表面沉積口腔活性物質時，有效率地快速篩選以及/或者了解化學式的特徵。本方法包涵使用近紅外線頻譜分析儀(Near-IR spectroscopy)以及/或紫外線頻譜分析儀(UV spectroscopy)，來進行基材的直接分析或原位(in situ)分析，其中之基材上具有沉積於其上之藥劑。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明關於用以測量基材(例如，模擬牙齒表面的氫氧磷灰石)上之藥劑(例如，口腔活性物質)之沉積或攝入程度的方法或裝置。使用近紅外線頻譜分析儀以及/或紫外線頻譜分析儀，能夠有效率地判定一基材(例如，皆為固態的藥劑與基材)上的藥劑的量或濃度。

### 【先前技術】

用以分析藥劑(例如，用在牙齒保健的口腔活性物質)之沉積的習用方法，包含製造具有一基材的活性物質；洗淨已製成的基材；以及進行溶劑萃取法。之後，使用高效液相層析技術(high-performance liquid chromatography, HPLC)來分析萃取物，而間接提供沉積之藥劑的量化資料。在此類分析的特殊類型中，無論是一次性溶液或牙膏配方之型態的口腔活性劑(例如，三氯沙(Triclosan))，皆會使用以唾液覆蓋的氫氧磷灰石盤狀物製造之，這之後則在此盤狀物上執行溶劑萃取，其中之盤狀物係用以塑造硬組織基材。

然而，溶劑萃取/HPLC 法有其限制。例如，該方法依賴萃取物的間接分析，而非直接分析有藥劑沉積的表面。由於萃取與後續的 HPLC 步驟，這樣的分析通常相當費時。再者，本方法依賴萃取劑的使用，其中之萃取劑不一定會與給定的藥劑/基材系統相容(例如，可能會分解或產生反效果，例如，藉由與待分析的藥劑產生反應，否則就會影響藥劑的形式)。

因此，能夠有效率地分析一基材上之藥劑沉積速率或沉積量或的了解其特徵的方法是必須的。理想上，能夠藉由直接分析藥劑/基材系統來執行這樣的方法並提供快速的解決方法。

### 【發明內容】

本發明有關於的有效率可靠的方法係例如篩選用以了解表面上所沉積之藥劑(例如，口腔活性劑)的特徵的方法。這樣的方法能夠用來取得並比較不同的成分，其包括待沉積的藥劑以及用於該藥劑的不同傳送系統。該方法亦可用來評估或診斷患者或其他使用者的目的，且能夠因此而應用在生物體內，例如，用來分析在患者的牙齒表面上沉積口腔活性劑。本方法亦適於個人使用，例如，由欲監控牙齒特殊保健法之效能的使用者所用。

本文描述的直接方法可在短時間內獲得分析的結果，例如，在數分鐘內(例如，5-10分鐘)或甚至數秒鐘內(例如，少於60秒或10-45秒鐘)。根據某些實施例，分析方法判定不同藥劑在一表面上的分佈，例如，能夠用來判定是否均勻地分佈。

因此，本發明之觀點有關於一種用以測量在一基材上沉積之口腔劑(例如，口腔保健活性劑)的方法。該方法包括使基材接觸口腔劑，而在其上沉積某個量的口腔劑，並使用近紅外線頻譜分析儀以及/或紫外線頻譜分析儀來分析基材。

本發明的其他觀點有關於一種用以診斷患者之口腔條件的方法。本方法包括使用近紅外線頻譜分析儀以及/或紫外線頻譜分析儀，來測量一口腔劑在患者樣本內的存在。

本發明的其他觀點有關於一種用以評估口腔傳送系統之有效性的方法。本方法包括在一基材上使用牙科器械沉積一口腔劑，且額外使用近紅外線頻譜分析儀以及/或紫外線頻譜分析儀來分析基材。

本發明的其他觀點有關於用以執行上述任一方法的裝置或器械。

本發明的其他觀點有關於至少一具體電腦可讀媒體所儲存之可執行指令，當執行該等指令時，會使資料處理系統執行一方法，其包括之步驟有，分析儀根據上述方法所產生的近紅外線頻譜分析儀或紫外線頻譜；使用的數學方法係從由一階與二階導數、峰值面積積分、部份最小平方迴歸(PLS)、庫比爾凱-芒克轉換(Kubelka-Munk conversion)、多元線性迴歸，以及頻譜刪減法(例如，為了減去背景信號)所組成之群中選出。

上述之方法以及裝置能夠用來獲得基材上所沉積之藥劑的量或濃度的絕對測量值。或者，該等方法能夠用來獲得這些藥劑之量或濃度的相對值(例如，用在監控的應用程式中)。本方法能夠用來將一藥劑之沉積程度作為其初始組成(例如，牙膏後用來製造根據上述方法的基材)之濃度的函數，作為使用相異系統(例如，膏狀物相對於膠狀物之系統)的函數，或作為數個其他參數中之任何函數，其中之參數係為該業內技術人員所熟悉，且係與本發明相關。

由下文的詳細敘述能夠了解本發明的種種觀點。

## 【實施方式】

本發明的觀點有關於用以偵測在一基材(例如, 口腔中之基材, 好比是牙齒或軟組織)上釋放與沉積之藥劑(例如, 口腔劑)的方法與裝置。其他的基材包括體液, 例如血液與唾液, 這能夠根據本文所述之用以分析攝入或沉積藥劑(例如, 藥學化合物)的方法來進行分析。這些方法允許基材攝入藥劑的量產生量化, 故因此這些方法有助於(例如)比較在不同的條件之下, 藥劑的攝入速率以及/或藥劑沉積的總量。本方法亦有助於了解藥劑與基材間之交互作用的本質的特徵。

例如口腔劑的藥劑包括用在口腔保健者, 以及/或者用作離型口腔劑。這些範例包括磷酸鹽、胺基酸、鉀鹽, 以及錫化物。三氯沙以及烷基硫酸鈉為用在口腔保健之活性藥劑的代表範例。在口腔劑中, 以上兩者能夠以純化合物用於方法與裝置中, 但亦常以水溶液或有機溶液的形式作用。溶液典型上都是生理上可接受的, 以為了達到實際使用條件的最佳模擬效果。亦可以牙膏的形式來使用口腔劑, 例如, 膏狀物、膠狀物或漿狀物。

藥劑通常能夠與基材產生接觸, 因而導致能夠使用本文述及的方法來分析含藥劑的基材, 以判定在基材上攝入或沉積的藥劑。在口腔劑中, 共用的基材係氫氧磷灰石(HAP)樣本, 例如用來塑成牙齒表面的 HAP 盤狀物。例如, 以唾液覆蓋的 HAP 盤狀物(scHAP)在能夠導致於基材上沉積至少些許口腔劑的條件之下, 以口腔劑處理或與之接觸。「唾液」代表自然唾液, 或者是經過純化以及/或其他處理的唾液, 或甚至是設計成模擬自然唾液效能以方便分析的合成唾液。

根據其他實施例, 基材能夠是真實組織, 例如, 牙科患者

或牙膏使用者的牙齒或軟組織，期望能更了解在牙齒表面上沉積口腔劑的程度。這些資訊與接受口腔保健專家操作之保健處理的患者相關或與患者本身所操作的保健處理相關。

在代表性的實施例中，例如 scHAP 盤狀物的基材會以一口腔劑處理或與之接觸，其中之藥劑例如液體潔牙溶液或漿狀潔牙物之形式的三氯沙。接著，會使用近紅外線頻譜分析儀或紫外線頻譜分析儀或是兩方法之組合法，來分析所得的藥劑覆蓋之基材(即，具有沉積於其上的口腔劑)。分析的結果顯示出，基於與涵括溶劑萃取法之習用方法的比較，能夠精確測量沉積物，其中習用的方法會比較麻煩與耗時。

在其他實施例中，本文描述的方法應用於診斷口腔條件(例如，口腔活性藥劑的沉積、生物膜的沉積，或是牙齒美白或牙齒光澤的程度)，其包括患者的口腔療程的程序(例如，為了促進口腔健康、美白牙齒，或是提供牙齒光澤)。在另外實施例中，該方法應用於判定口腔保健釋放系統的有效性。這亦考量到用以執行這些方法的裝置，這取決於使用目的而會改變裝置的複雜度。例如，當實驗室裝置能夠分析對廣泛程度之波長的吸收度(或反射度)，由牙科專家所使用的較簡單裝置會具有更有限的的能力，且僅能量到某明確波長或波長範圍的吸收度，其中之波長特徵即所欲知的口腔劑/基材系統(例如，某特殊的口腔活性/牙齒系統)。

更簡單的裝置應用於消費者的居家用途，以藉由判定不同時間的藥劑相對沉積量，來監控(例如)進行中的口腔療程。這樣的裝置能夠單獨使用，或亦能夠併入牙刷或其他的口腔保健

裝置中。該裝置有利於使用者獲得快速的解決方法，於是有效地監控口腔療程。並且，使用者能夠回應這樣的解決方法，而適當地調適療程（例如，藉由更頻繁或更持久地刷牙以及/或者使用牙線）。

依此方式，本文述及的方法有助於用在監控所欲之藥劑（例如，有助益的口腔活性藥劑，例如三氯沙）的程度或經時變化的趨勢。然而，該等方法亦能夠應用在了解非期望的沉積藥劑之特徵，例如，有害的牙齒薄膜的增長，因而採取適應的措施。若必須充分了解特定藥劑/基材系統的特徵，則該等方法亦能夠與其他方法（例如，螢光）結合使用。

其上沉積有藥劑之基材的分析，係使用紫外線頻譜分析儀中之近紅外線頻譜分析儀來執行。通常，頻譜分析儀調適成輔助固態測量，以為了執行直接測量基材上所沉積之藥劑（的量或濃度）。在近紅外線頻譜分析儀或紫外線頻譜分析儀的狀況中，固態測量輔助可以分別是快速成分分析器（rapid content analyzer, RCA）或積分球（integrating sphere）。在積分球的狀況中，待分析的含藥劑之基材的樣本會（例如，使用一光束而置放於中央）置於一反射碟盤上，例如，市面上可購得的Spectralon®所出產之白瓷盤。

用以製備沉積有藥劑之基材樣本的示範技術涵蓋，（例如）使樣本乾燥到預設的水溶液濃度，以將結果所得的每一樣本間之變異變得最小，而這並非導因於所考慮的參數。所慮及的代表參數包括在控制條件之下所沉積的藥劑量，其可作為（i）藥劑濃度的函數，例如，起初出現在溶液或牙膏成分中的藥劑濃度，

或是作為(ii)藥劑傳送強化劑或藥劑傳送阻礙劑之濃度的函數(例如，在溶液或牙膏成分中起初的濃度)。

含藥劑之樣本的近紅外線或紫外線分析會產生對應的頻譜(例如，近紅外線頻譜或紫外線頻譜)，其特徵為樣本吸光度與採用波長間之關係，其中之樣本上方的至少部份之藥劑係起初出現在溶液或牙膏中。在紫外線頻譜的狀況中(例如，使用積分球所獲得固態測量輔助)，起初的頻譜特徵為反射與波長間之關係。然而，藉由轉換操作，例如庫別爾塔-孟克(Kubelka-Munk)轉換，反射值能夠轉換成對應的吸收頻譜。

由根據本文敘述之方法所獲得的近紅外線或紫外線頻譜的狀況中，通常希望消除因為材料(例如，含藥劑之溶液中所出現的習知添加物)而產生的背景或參考信號。因此，資料分析方法通常需要執行頻譜刪減，以得到目標藥劑之頻譜的較佳解析(例如，藉由消除一參考頻譜而獲得解析頻譜，例如，僅由唾液獲得的解析頻譜)。有助益的額外資料操作技術包括判定近紅外線或紫外線頻譜的一階或二階導數(在紫外線的狀況中，這能夠如上述般地進行轉換以及/或解析)，以促進峰值清晰度(例如，藉由分辨樣本峰值與目標峰值)。當使用這些技術(且選擇性採用其他資料操作技術)而令峰值清晰度達到所欲的程度時，所得目標峰值下方的面積能夠由積分判定，而其面積則對應於目標沉積藥劑的濃度或絕對量。

在某些實施例中，其他的資料操作技術能夠用來降低干擾峰值的程度，例如，來自於材料(例如，添加物、雜質或甚至額外藥劑)者，其沉積量或攝入量的測量係使用本文述及的方法。

在呈混合物的沉積藥劑中，例如，多重線性迴歸或部份最少最小平方迴歸有助於校正混合物中，來自於不同藥劑之峰值的干擾或重疊。

本文述及之近紅外線以及紫外線分析法中的採用波長範圍較廣，涵蓋電磁波頻譜。這些波長能夠是紫外線真空波長範圍、近紫外線範圍、可見光範圍、近紅外線範圍，以及/或者紅外線範圍。通常，會修改用以分析的波長(或波長範圍)成某一特殊藥劑，或藥劑/輔劑之組合(即，藉由分析射線，波長以有特徵的方式被吸收或反射，因而能夠用來作為目標藥劑的「指紋」)。

在一特定系統中，僅最恰當的選取波長(例如，僅三或四個特徵波長)有助於降低頻譜儀器的複雜度以及/或成本。分析採用的波長之選取程序能夠關於藥劑的濃度，其以不同的類別樣本(即，含已知量或參考量的藥劑)來測量，而基於(例如)峰值積分面積對於候選波長的線性迴歸或最少平方分析。選取法亦涵括吸收波長的判定，其中特殊目標藥劑(例如，基於從純溶液或純粉末狀之藥劑所得的頻譜)的吸收波長是獨特的，或是與其他材料的峰值具有最小的重疊。選取程序的使用，例如，能夠判定對於三氯沙之近紅外線分析的最適波長範圍包括1604-1804nm以及2190-2300nm。用於口腔活性劑、烷基硫基鈉之近紅外線分析的適用波長範圍包括1192-2198nm、1626-1814nm以及2250-2400nm。使用紫外線分析之適用波長範圍包括200-500nm。

近紅外線以及紫外線能夠分離使用，或甚至組合使用，來獲得關於藥劑傳送的所欲資訊，其中之藥劑例如口腔活性藥

劑、主要成分，以及添加物(例如輔劑)。根據某些實施例，近紅外線分析能夠提供沉積藥劑的總量，且紫外線分析能夠判定藥劑混合物中個別成分的濃度，或含至少一藥劑以及至少一添加物的混合物中個別成分的濃度。

因此，本文述及的方法及裝置能夠在不同的應用中提供數個可能的優點。例如，在快速分析方法的發展中，有助於在口腔表面上傳送活性藥劑的直接量化。代表性方法允許直接在HAP 基材上測量口腔活性藥劑的沉積。該等方法另外有關於檢查牙膏基材中之口腔活性藥劑的原始狀態，以及用以分析最終的產品。在本發明中可見，能夠達到其他的優點，且能夠獲得其他有助益的結果。而亦能夠了解的是，上述的方法與裝置能夠與習用方法與裝置一起使用或執行。在不違背本發明的範圍之下，上述的裝置以及方法能夠有許多的變異，這僅是為了闡述在本案中所含的所有問題。

### 電腦資料處理環境

本發明的各種觀點能夠實作的背景為在電腦實作環境中執行的資料結構、程式模組、程式以及電腦指令。因此，有助於簡短討論一般用途的電腦環境。因此，本發明的至少一觀點能夠實作在至少一電腦系統中，例如圖 13 中所繪示者。在圖 13 中，電腦 100 包括中央處理器 110、一系統記憶體 112 以及一記憶體匯流排 114，其耦合許多系統零件，包括系統記憶體 112 耦合至中央處理單元 110。系統匯流排 114 可以是數個任何型式的匯流排結構，其包括一記憶體匯流排或記憶體控制器，一

周邊匯流排，以及使用數個匯流排構造中數者的一局部匯流排。系統記憶體 112 的結構為該業內從業人員所習知，且包括儲存在一唯讀記憶體(ROM)中的一基本輸出/輸入系統(BIOS)，以及至少一程式模塊，例如操作系統、應用程式以及儲存在隨機存取記憶體(RAM)中的程式資料。

電腦 100 亦包括數個介面單元以及驅動器，用以讀取以及寫入資料。尤其是，電腦 100 包括一硬碟介面 116 以及一可裝卸記憶體介面 120，其分別耦合一硬碟機 118 以及一可裝卸記憶體驅動器 122 至系統匯流排 114。可裝卸記憶體驅動器的範例包括磁碟驅動器以及光碟驅動器。這些驅動器以及其相關電腦可讀媒體(例如，軟磁片 124)提供電腦可讀指令、資料結構、程式模塊以及其他電腦 100 用之資料的永久性儲存。單一磁碟機 118 以及單一可裝卸記憶體驅動器 122 僅因解釋用途而繪示，且應了解，電腦 100 包括數個此類這樣的驅動器。再者，電腦 100 包括用以作為其他類型之電腦可讀媒體之介面的驅動器。

使用者能夠使用數個輸入裝置而與電腦 100 產生互動。圖 13 顯示一序列埠介面 126，其耦合一鍵盤 128 以及一指向裝置 130 至系統匯流排 114。指向裝置 130 的實作能夠使用一滑鼠、軌跡球、筆狀裝置、或類似的裝置。當然，能夠將其他的至少一個輸入裝置(未示，例如，搖桿、遊戲墊、天線接收器、掃描器、觸控螢幕等)連接至電腦 100。

電腦 100 包括用以連接裝置至系統匯流排 114 的其他介面。圖 13 顯示一通用序列匯流排(USB)介面 132，其耦合一視

訊或數位相機 134 至系統匯流排 114。一 IEEE 1394 介面 136 用來耦合額外裝置至電腦 100。

再者，介面 136 配置成使用製造廠商的特殊介面，例如，由蘋果電腦公司(Apple Computer)所開發的 FireWire 以及新力公司(Sony)所開發的 i.Link。輸入裝置亦能夠經由一平行埠、一遊戲埠、一 PCI 板或其他能夠用來耦合一輸入裝置到的電腦的任何介面，而耦合至系統匯流排 114。

電腦 100 亦包括一顯示卡 140，其耦合一顯示裝置 142 至系統匯流排 114。顯示裝置 142 包括一陰極射線管(CRT)、液晶顯示器(LCD)、場效應顯示器(FED)、電漿顯示器或其他能產生能夠讓使用者觀看之影像的任何裝置。額外的輸入裝置(未示，例如印刷裝置)能夠連接至電腦 100。

使用一麥克風 144 以及一揚聲器 146 能夠記錄以及製造音效。一音效卡 148 能夠用來耦合麥克風 144 與揚聲器 146 至系統匯流排 114。該業內人員應了解，圖 13 顯示的裝置連接僅用以解釋，且數個週邊裝置皆能夠經由其他介面而耦合至系統匯流排 114。例如，視訊相機 134 連接至 IEEE 1394，且指向裝置 130 連接至 USB 介面 132。

電腦 100 能夠使用邏輯連接在網路環境下操作，而連接到至少一遠端電腦或其他裝置，例如，一伺服器、一路由器、一網路個人電腦、一同位體裝置(peer device)或其他共同網路模式、一無線電話或無線個人數位助理。

電腦 100 包括一網路介面 150，其耦合系統匯流排 114 至一區域網路(LAN)152。網路環境在辦公室、企業層次電腦網路

以及家庭電腦系統中都是司空見慣的。

電腦 100 亦可存取一廣域網路(WAN)154(例如，網際網路)。圖 13 顯示連接至序列埠介面 126 以及連接至 WAN 154 的數據機單元 156。數據機單元 156 位於電腦 100 內部或是外接，且可以是任何類型的習用數據機，例如電纜數據機或衛星數據機。LAN 152 亦可以用來連接至 WAN 154。圖 13 顯示一路由器 158，其可依習用方式而將 LAN 152 連接至 WAN 154。

可了解的是，所示的網路連接是示範性的，而亦可使用其他方式來建立電腦間之通信連結。能夠假定存在有許多習知的通訊協定當中的任一者，例如，TCP/IP、訊框傳送(Frame Relay)、乙太網路(Ethernet)、FTP、HTTP 等，且電腦 100 能夠在用戶端-伺服器組態下操作，以允許使用者檢索來自於網路伺服器的網頁。再者，許多習用網路瀏覽器中的任一者能夠用來顯示並操縱網頁上的資料。

藉由許多不同的程式模塊能夠控制電腦 100 的操作。程式模塊的範例為常式、程式、目標、元件、資料結構、庫(library)等，其執行特殊任務或實作特殊抽象的資料類型。本發明亦能夠與其他的電腦系統組態一起實作，其中之組態包括手持裝置、多處理器系統、微處理器或可設定之消費電子器材、網路 PCS、迷你電腦、個人數位助理、行動電話等。再者，本發明亦能夠在分散式運算環境中實作，其中能夠藉由經由連上無線或有線之通信網路的遠端處理裝置來執行任務。在分散式的運算環境中，程式模塊位於區域以及遠端的記憶儲存裝置中。

如上述，許多的發明方法已實作在電腦可讀指令中而儲存

在一或多個電腦可讀媒體，例如軟磁片、CD-ROM、可拆卸式儲存裝置、硬碟、系統記憶體、嵌入式記憶體，或者其他的資料儲存媒體。電腦可讀媒體儲存電腦可執行元件，或軟體模塊。能夠替代性地使用較多或較少的軟體模塊。各元件可以是一可執行的程式、一資料連結庫、一組態檔案、一資料庫、一圖像、一二進位資料檔案、一文件資料檔案、一物件檔案、一根源程式碼檔案等。當至少一電腦處理器執行至少一軟體模塊時，該等軟體模塊會互動，而令至少一電腦系統執行根據本發明的教示。

#### 牙刷/探針環境

如圖 14 以及圖 15 中所繪示般，使用者會握著牙刷/探針 300 來刷牙 401。偶爾，使用者亦會刷洗舌頭 402。在操作中，牙刷/探針 300 能夠藉由判定不同時間的藥劑相對沉積量，採用診斷性感測系統 305，並合併處理器 100，而將獲致的許多樣本供予家用消費者，以監測(例如)進行中的口腔療程。這樣的牙刷/探針裝置能夠單獨使用，或者併入牙刷或其他的口腔保健裝置。這有利於裝置的使用者來獲得快速的結果，而允許有效監控口腔保健療程。亦，使用者能夠回應這樣的結果，而適當地調適療法(例如，藉由更頻繁地或更長時間地刷牙以及/或使用牙線)。

參照圖 14 以及圖 15，牙刷/探針 300 具有一刷頭 301 以及握把 302。刷頭 301 包括一口腔保健區，其包括至少一潔牙元件 303，例如刷毛。刷頭 301 與握把 302 能夠以所欲的材料製

成，例如，硬式塑膠、樹脂、橡膠(例如，聚丙烯)等。

本文所採用之專有名詞「潔牙元件」或「清潔元件」包括常用或適於提供口腔健康(例如，潔牙、牙齒美白、按摩、促進生長)的任何類型結構，令其與部份的牙齒與牙齦接觸。這樣的潔牙元件包括(但不限於)能夠形成具有數個不同形狀與大小的刷毛簇，以及形成為具有數個不同尺寸與大小的彈性清潔構件，或者刷毛簇與彈性清潔構件的組合。

牙刷/探針 300 包括一光照裝置 307，例如發光二極體(LED)，或是任何所欲類型的視像輸出，以提供電磁波頻率來供頻譜分析。例如，光照裝置 307 可以是有機 LED，其可調適成提供例如色彩、溫度、強度、電磁波長等所欲的特徵。OLED 技術能夠嵌入牙刷鑄模，或應用於牙刷體的表面。該業內從業人員應了解，本發明未限於用來分析的任何特殊類型之光線。

牙刷/探針 100 亦包括一診斷性感測系統或生物感測系統 305。診斷性感測系統 305 包括一個或以上的個人化感測器或感測套件，於是能夠根據包括提供關於近紅外線(Near-IR)頻譜或紫外線(UV)頻譜之光線的上述方法，來偵測許多特徵。例如，診斷性感測系統 305 包括一感測器，其配置成呈現樣本中的某化學物質或活性劑，或本文中述及的任何所欲特徵。

上述的感測器系統 305 可以是以電的方式或通信方式耦合至一中央處理器 110，例如，一嵌入式處理器。處理器 110 通常會操控感測系統 305 所產生的資訊，並將資訊的分析回報給使用者，而幫助告知使用者其口腔內之狀況。例如，牙刷/探針 300 處理器 110 可以回報偵測到在使用者牙齒的上方左側部份

有些許的三氯沙。

以下範例係提出作為本發明的代表。這些範例不應視為本發明的範圍限制，而在考量本文之後會更明白許多的等效實施例。

#### 範例 1

為了評估與發展出活性物質在口腔表面模型上傳送是直接量化之快速分析法，而執行了一個研究，來有效使用近紅外線頻譜，以分析三氯沙在塗有氫氧磷灰石碟狀物上的傳送，並了解結果與習知的溶劑萃取法的相關程度。近紅外線頻譜能夠測量分子的振動。 $-CH$ 、 $=NH$ 、 $-OH$  以及  $-SH$  信號是很強的。近紅外線的倍頻會顯示出利於分析的獨特頻帶。儀器能夠測量廣大的表面積。

以下收集並測量了人類唾液。以石蠟膜刺激健康成人而收集其完整唾液在無菌離心管中。完整唾液的淨化係以 10,000RPM 經過 10 分鐘的離心(Sorvall SS-34 轉子)。唾液懸浮物以紫外線光進行至少 45 分鐘的殺菌。接著，淨化的無菌唾液可以用來形成薄膜。在 HAP 上形成薄膜，需要在 37°C 的振盪式水浴槽中，將 1 毫升的淨化無菌唾液置入 14 毫升的無菌圓底試管，來製備 HAP 盤狀物(直徑 0.5" x 厚度 0.05"，由 Clarkson Chromatography 責任有限公司所製造)達 20 小時。唾液以抽氣方式移去。包覆唾液的 HAP 盤狀物再以 1 毫升的三氯沙處理液處理(每次三個盤狀物)。處理過的盤狀物以蒸餾水洗 3 次，置入 37°C 的爐中乾燥 1 個小時。處理完畢的盤狀物直接以近紅外

線來進行量測，每一批處理液皆有三個盤狀物。各側都測量三次。接著，盤會物會以(使用乙醇的)溶劑萃取物以及 HPLC 來測量。

本研究的結果得知，近紅外線頻譜可用來直接測量 scHAP 基材上的三氯沙沉積物。但，較先進的方法則用來快速評估鮮不同的活性傳送系統所達成的沉積效果。

## 範例 2

### 以近紅外線以及紫外線/可見光進行活性分析的直接方法

#### 1)分析規則(樣本製備以及資料蒐集)

空白樣本的製備係用於所有的測量，以確保安慰品樣本與處理過之樣本間之差異。

#### 2)波長選擇(以數種方式執行)

純質材料以粉末型式或液體型式來測量，並且測量其特徵減去空白之值。檢視所關注之組合物的頻譜特徵，辨識面積與波長中呈現無干擾的成分。在某些案例中，一階或二階導數的預處理會應用在強混合物中之成分間之分離。

用以辨別所選波長的其他方法包括 1)使用採取其他方法(例如，遠紅外線)的二維迴歸頻譜，來幫助界定近遠紅外線與紫外線兩者所需的波長。含有以一活性濃度範圍製備之樣本的二維資料組合的使用，這個隨濃度改變的範圍能進行相關分析，以助於使用中紅外線來精確地指認近紅外線以及紫外線範圍內的頻帶，而引導其解讀。2)另一用來選擇波長的方法係，

使用簡單的線性迴歸法來發現與濃度呈高度相關的個別頻帶。一旦辨別出精確的波長，即會應用量化的方法，其包括(但不限於)峰值面積積分、多元線性迴歸以及部份最小平方迴歸。3) 用以選擇波長的最後方法係，使用遺傳學演算法(Genetic algorithm)。這是一種發現波長正確組合的方法，能夠用來提升相關統計值，並將使用部份最小平方迴歸或多元線性迴歸分析的迴歸誤差減到最小。

### 3)測試裝置

含 Rapid Content Accessory(RCA)的 FOSS™ Dispersive Near IR Model XDS

含 UV Winlab5 Enhanced Security 軟體的 Perkin Elmer Lambda 650 UV Vis Spectrophotometer。樣本附件係由一 60mm 的 L650 積分球(L650 Integrating Sphere 60mm)所構成。

### 4)資料蒐集

在近紅外線分析的狀況中，樣本會放在 RCA 測量窗的頂端。使用從 400 奈米到 2500 奈米的 32 鈷摻雜掃描來進行測量。測量的平均值會儲存起來。對於 HAP 盤狀物的分析，各處理會應用在 3 個獨立的 HAP 盤狀物。各側上的近紅外線測量值會進行三次，故每一盤狀物共有六個測量值，而每次處理則有 18 個測量值。為了判定沉積的活性物或佐劑(例如 SLS)的濃度，會採用各頻譜的二階導數。峰值面積會使用峰值積分軟體(其市面上由 Thermo Galactic 公司所販售)來進行積分。採用的波

長取決於先前辨識的分離範圍。三氯沙包括 1604-1804 奈米以及 / 或者 2190-2300 奈米。就 SLS 而言，近紅外線範圍包括 1192-1298 奈米；1626-1814 奈米以及 2250-2400 奈米。在紫外線，對於活性分析所採用的範圍包括 200-400 奈米。各盤狀物的結果平均值的評估，能夠確保採用相同的處理能夠在盤狀物之間取得相同的結果。

在紫外線分析的狀況中，會使用雙側線帶在反射率 99% 的 Spectralon® 出產之盤狀物的中央處固定樣本。以 1 奈米間距的間隔從 200 奈米到 400 奈米來測量樣本。紫外線偵測的結果記錄成百分比反射率與波長的關係。百分比反射率會轉換成庫比爾凱-芒克 (Kubelka-Munk) 吸收單位，其再進行相關處理而對應到濃度。接著，重覆  $n$  次的平均值會減去  $n$  次安慰品盤狀物的平均值。採用 10 個點數之平滑函數的二階導數。在此處，執行目標頻帶的任一峰值面積，或使用從 262 奈米到 324 奈米的 PLS 迴歸。

因此，關於上述範例的整體步驟會以三氯沙作為口腔活性藥劑的樣本來評估分析的技術。分析結果則使用近紅外線以及紫外線頻譜來處理。所利用的許多資料操作之方法包括峰值面積判定、多元線性迴歸 (MLR)、部份最小平方 (PLS) (計量化學)。在這些實驗中，新的分析技術會與習用的溶劑萃取法進行相關比較。

本文描述與闡示的方法能夠應用在新藥劑 (例如，口腔活性藥劑) 的特徵判定上。這些方法在發展用來在口腔表面上傳送並持留活性藥劑的進階方法是很有用的。這些方法應用於當欲量

化表面之沉積物(攝入物)之量之時。在上述的實驗範例中，這些方法利用氫氧磷灰石(HAP)盤狀物作為硬組織基材的樣本。所發展出來的方法能夠克服習用溶劑萃取/HPLC 方法的重重限制，包括對於本性的間接分析、耗時的步驟，以及藥劑-基材交互關係之潛在資訊的缺乏。

基於分子振盪的測量，近紅外線分析技術的優點在於能夠直接且快速地分析固態與液態之基材以及成品，且亦適用於新形成的藥劑物，例如混合物狀態的口腔活性藥劑。因此，能夠進行多成分的分析(例如，分析三氯沙與烷基硫酸鈉的混合物)。

基於在能階之間的電子轉換，紫外線分析技術亦能夠直拉且快速地分析固態與液態的基材。許多的優點與好處皆與本文所述的直接分析法有關，包括能夠了解藥劑之特徵，例如，位於牙膏 matrix 中處於原始狀態的口腔活性藥劑，增加處理能力，以及促進新的分子式的篩檢與分析測試。

上文的詳細敘述以方塊圖、流程圖以及範例的方式，提出了許多關於裝置以及/或程序的實施例。至此，方塊圖、流程圖以及範例本身含有至少一功能以及/或操作，該界內從業人員應了解，藉由硬體、軟體、韌體或以上之任意組合，能夠獨立實作，且能夠/或者合併實作這些方塊圖、流程圖或範例的各功能以及/或操作。在一實施例中，這些觀點能夠採用專用積體電路(Application Specific Integrated Circuit, ASIC)來進行實作。然而，該界內從業人員該認知到，就整體或部份而言，本文揭露的實施例能夠等效地在標準積體電路中實作，以電腦裡執行的一電腦程式、在處理器裡執行的程式、韌體、或以上之

任何組合等型式，且該界內從業人員應能夠按照本文來設計電路系統以及/或者將程式碼寫入軟體或韌體。

### 【圖式簡單說明】

參照上文以及後附圖式，能夠對於本發明以及其優點有更完整的了解，這皆應視為呈現本發明種種觀點以及/或所牽涉之原理的繪示，且其中：

圖 1 係電磁波頻譜，包括適用於近紅外線或紫外線頻譜分析儀的波長；

圖 2 係近紅外線頻譜分析儀，顯示口腔活性劑(三氯沙)的頻譜指紋圖譜；

圖 3 係三氯沙之近紅外線頻譜分析儀的二次導數；

圖 4 繪示的三氯沙峰值面積間之關係是使用近紅外線頻譜分析儀所測得的，以及使用 HPLC 所測得的三氯沙濃度(單位 ppm)；

圖 5 繪示在近紅外線分析法有效期間所獲得的資料；

圖 6 繪示一實驗性步驟，其中 HAP 盤狀物置入於近紅外線頻譜分析儀或紫外線頻譜分析儀；

圖 7 繪示藉由一程序所得的近紅外線分析法與習知溶劑萃取法/HPLC 法的相關性；

圖 8 繪示資料分析技術的使用所獲得的近紅外線分析法與習用溶劑萃取法/HPLC 法間之相關性；

圖 9 繪示資料分析技術的使用，包括部份最小平方迴歸，來獲取近紅外線分析法與習用之溶劑萃取/HPLC 法的相關值；

圖 10 繪示資料分析技術的使用，包括部份最小平方迴歸以及多元線性迴歸，來獲取近紅外線分析法與習用之溶劑萃取/HPLC 法的相關值；

圖 11 繪示使用紫外線頻譜分析儀所獲得的含有二成分之混合物的紫外線頻譜，其具有以輔助積分球改良的頻譜儀；

圖 12 繪示不同樣本的紫外線頻譜，包括安慰劑樣本以及以三氯沙製備 5 分鐘以及 30 分鐘的基材；

圖 13 繪示實作本發明至少一觀點的代表性電腦系統環境；

圖 14 繪示實作本發明至少一觀點的代表性口腔保健實作環境；以及

圖 15 係實作本發明至少一觀點的牙刷/探針代表物。

#### 【主要元件符號說明】

100	電腦
110	中央處理器
112	系統記憶體
114	記憶體匯流排
116	硬碟介面
118	硬碟機
120	可裝卸記憶體介面
122	可裝卸記憶體驅動器
124	軟磁片
126	序列埠介面
128	鍵盤

130	指向裝置
132	通用序列匯流排介面
134	數位相機
136	IEEE 1394 介面
140	顯示卡
142	顯示裝置
144	麥克風
146	揚聲器
148	音效卡
150	網路介面
152	區域網路
154	廣域網路
156	數據機單元
158	路由器
300	牙刷/探針
301	刷頭
302	握把
303	潔牙元件
305	診斷性感測系統
307	光照裝置
401	刷牙
402	刷洗舌頭

# 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：4811338

G01N 21/35 (2006.01)

※申請日：98.4.6

※IPC 分類：

G01N 21/33 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61C 17/00 (2006.01)

具有藥劑於其上之基材的分析

A61B 1/00 (2006.01)

ANALYSIS OF SUBSTRATES HAVING AGENTS

DEPOSITED THEREON

G01N 1/38 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明揭露一種分析、診斷，與監控之改良方法(以及其相關裝置)，其用以評估基材上之藥劑沉積程度。示範方法能夠用來監控患者的口腔健康，或者當用於在牙齒表面沉積口腔活性物質時，有效率地快速篩選以及/或者了解化學式的特徵。本方法包涵使用近紅外線頻譜分析儀(Near-IR spectroscopy)以及/或紫外線頻譜分析儀(UV spectroscopy)，來進行基材的直接分析或原位(*in situ*)分析，其中之基材上具有沉積於其上之藥劑。

三、英文發明摘要：

Improved analytical, diagnostic, monitoring, and other methods (and their associated devices) for evaluating the extent of deposition of an agent onto a substrate are described. Exemplary methods may be used in

the monitoring of the dental health of patients or in the fast, efficient screening and/or characterization of formulations in terms of their use for depositing oral actives onto tooth surfaces. The methods involve the direct or *in situ* analysis of substrates, onto which agents are deposited, using Near-IR spectroscopy and/ or UV spectroscopy.

七、申請專利範圍：

1. 一種用以測量沉積在一基材上之口腔劑的方法，該方法包括：
  - (a)令該基材接觸該口腔劑，以在其上沉積某一量的口腔劑，以及
  - (b)使用近紅外線(Near-IR)頻譜或紫外線(UV)頻譜來分析該基材。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該口腔劑係一口腔保健活性物質。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該基材包括氫氧磷灰石(HAP)。
4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該基材係以唾液包覆。
5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，更包括：在步驟(a)之後以及步驟(b)之前，乾燥在步驟(a)中所得之含口腔劑的基材。
6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中之在步驟(a)中所得之含口腔劑的基材，係乾燥至一預設之水濃度。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該口腔劑係一溶液。
8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該溶液包括該口腔劑以及一傳送促進劑。
9. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中之口腔劑係一牙膏配方。
10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該基材係使用具有一固態測量輔助器的一近紅外線頻譜儀或一紫外線頻譜儀來分析。

11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該基材係使用一近紅外線頻譜儀來分析，且該固態測量輔助器係一快速成分分析器(RCA)。
12. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該基材係使用一紫外線頻譜儀來分析，且該固態測量輔助器係一積分球輔助器。
13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，更包括：在步驟(a)之後以及步驟(b)之前，將在步驟(a)中所得之含口腔劑的基材置放於該積分球輔助器中的一反射盤狀平板上。
14. 如申請專利範圍第 1 項之方法，更包括：在步驟(b)之後，應用一數學方法，而從步驟(b)之近紅外線頻譜或紫外線頻譜中獲得量化的資訊。
15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該數學方法係從以下方法所組成之群中選出：一階與二階導數、峰值面積積分、部份最小平方迴歸(PLS)、庫比爾凱-芒克轉換(Kubelka-Munk conversion)、以及頻譜刪減法。
16. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟(b)中採用的波長係該口腔劑所特有。
17. 一種診斷患者口腔狀況之方法，該方法包括使用近紅外線頻譜或紫外線頻譜，來測量一患者樣本中出現之口腔劑。
18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該患者樣本係一唾液樣本、一牙齒樣本、或一牙齦樣本。
19. 一種評估一口腔傳送系統之有效性的方法，該方法包括：
  - (a)使用牙科器械在一基材上沉積一口腔劑；以及
  - (b)使用近紅外線頻譜或紫外線頻譜來分析該基材。

20. 一種用以執行如申請專利範圍第 1、17 或 19 項之方法的裝置。

21. 一種或多種儲存可執行指令之電腦可讀取媒體，當執行該等指令時，會使得一資料處理系統執行包括以下步驟之一方法：

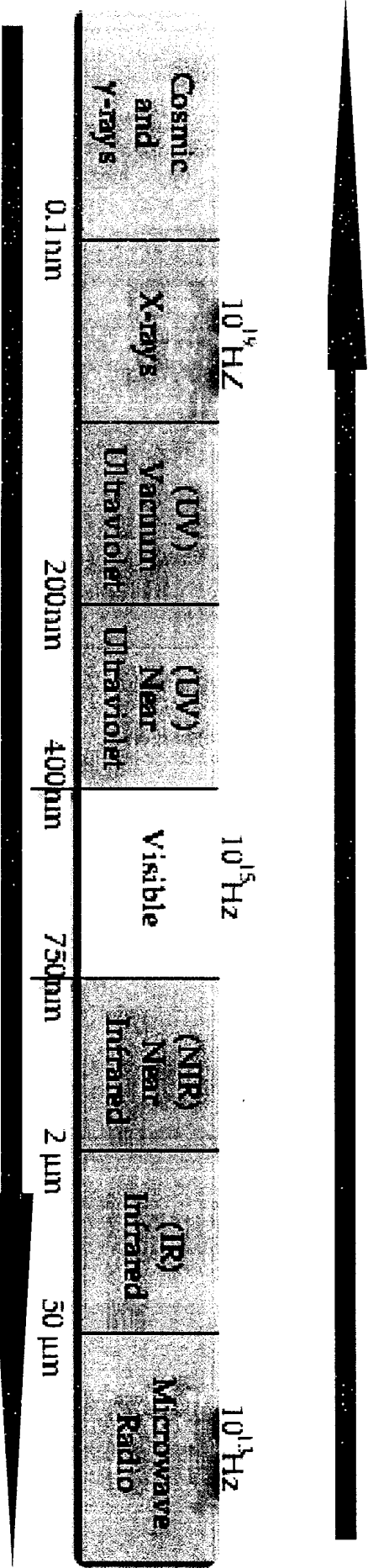
使用一數學方法來分析根據如申請專利範圍第 1 項之方法所產生之一近紅外線頻譜或一紫外線頻譜，該數學方法係從以下方法所組成之群所選出：一階與二階導數、峰值面積積分、部份最小平方迴歸、庫比爾凱-芒克轉換、多元線性迴歸、以及頻譜刪減法。

22. 如申請專利範圍第 21 項之電腦可讀取媒體，其中該方法包括對近紅外線頻譜執行頻譜刪減法，以獲得關於該沉積的口腔劑的一分辨近紅外線頻譜；判定該分辨近紅外線頻譜的二階導數；以及對該分辨近紅外線頻譜之二階導數的至少一相對峰值進行面積積分。

23. 如申請專利範圍第 21 項之電腦可讀取媒體，其中該方法包括執行庫比爾凱-芒克轉換，以將該紫外線頻譜轉換成一對應之紫外線吸收頻譜；針對該對應之紫外線吸收頻譜執行頻譜刪減法，來獲得關於該沉積的口腔劑的一對應之分辨紫外線吸收頻譜；判定該對應之分辨紫外線吸收頻譜的二階導數；以及對於該對應之分辨紫外線吸收頻譜之二階導數的至少一相對峰值進行面積積分。

# 電磁波頻譜

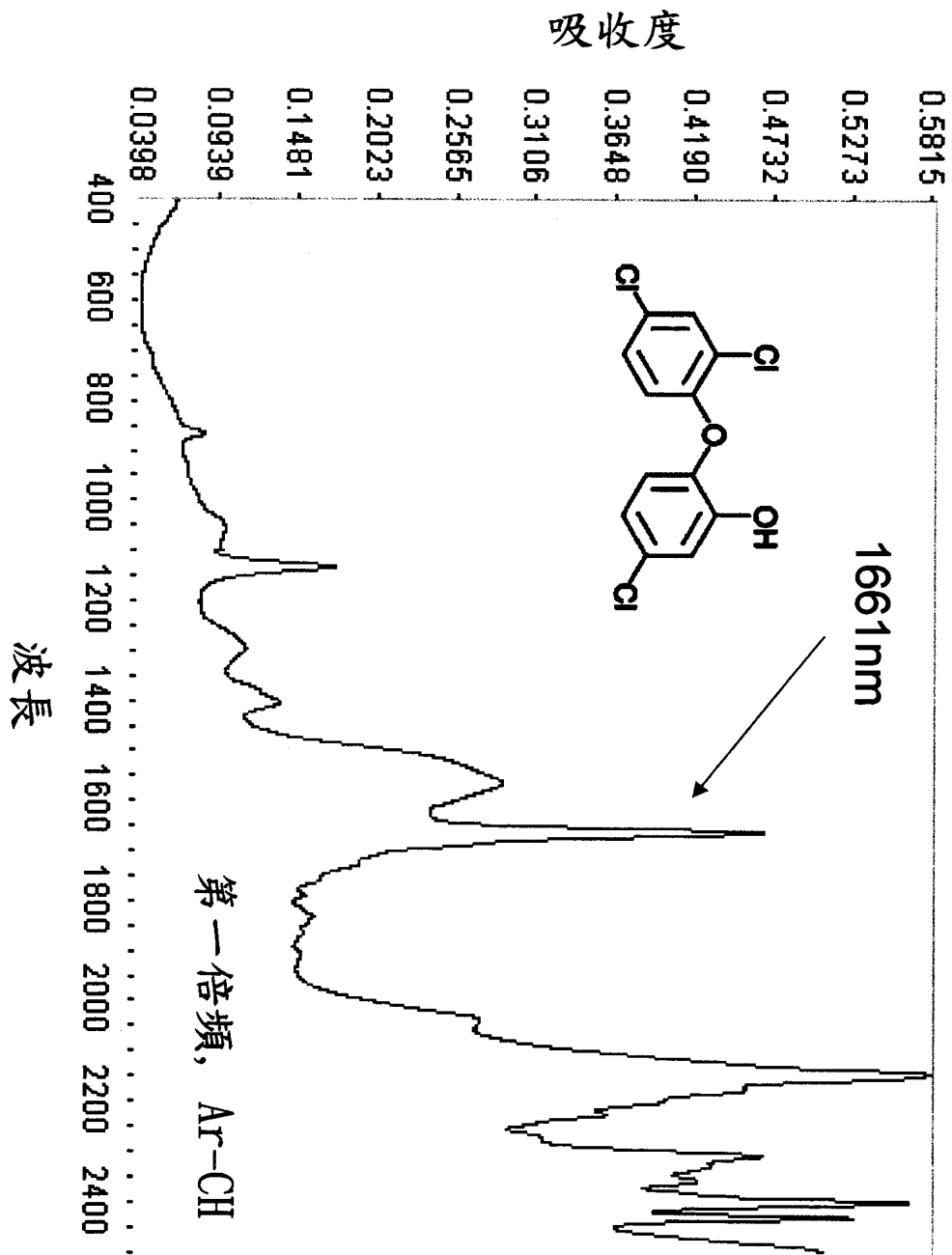
頻率漸增



波長漸增

圖 1

# 三氯沙的近紅外線指紋圖譜



201005277

圖2

# SCHAP上的三氣沙沉積物

## 近紅外線頻譜的二次導數

0010

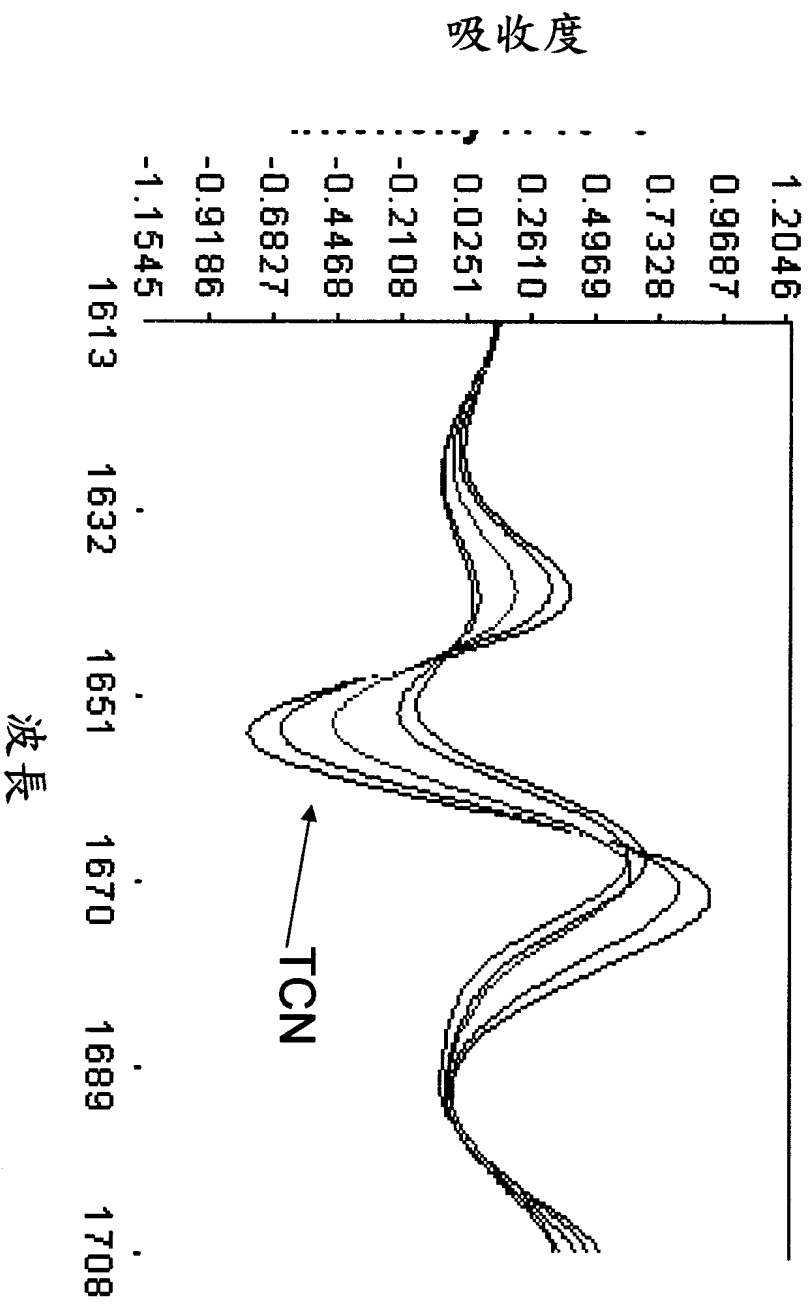
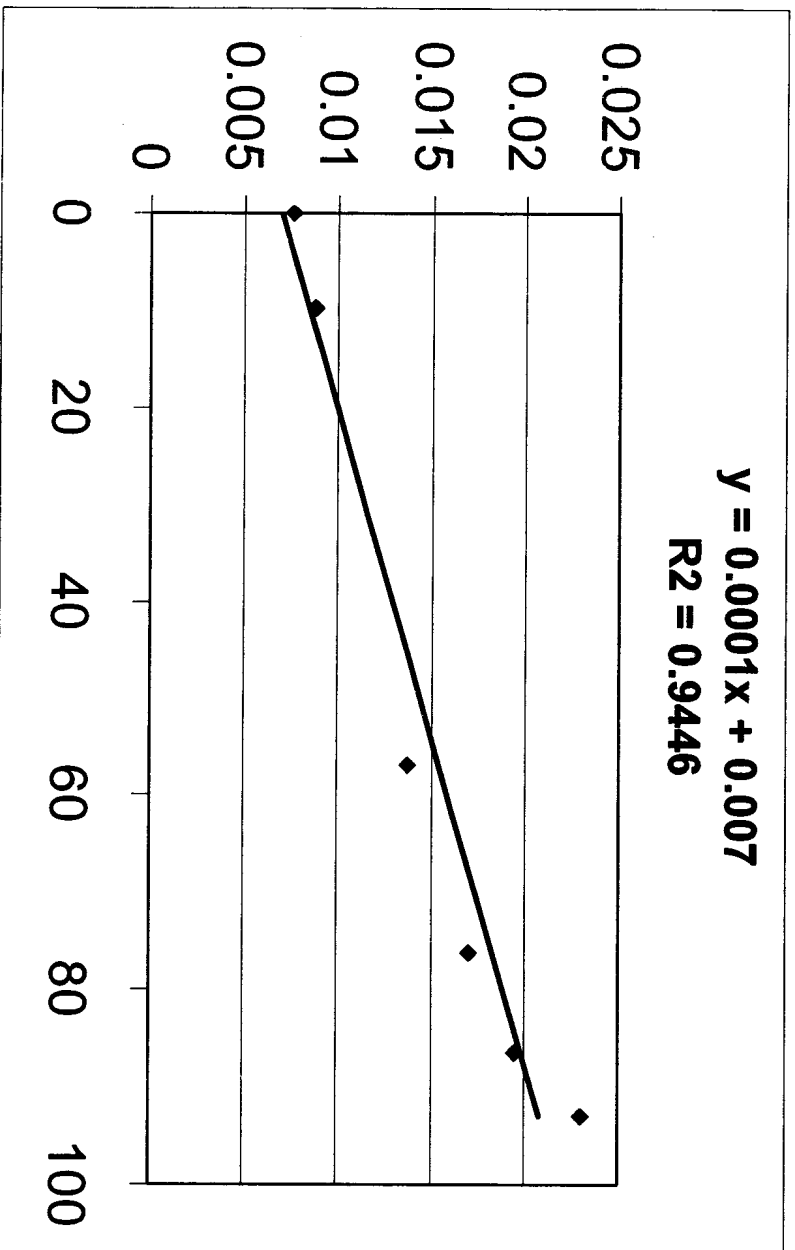


圖 3

# 三氣沙峰值面積法：

## 積分範圍1645nm-1661nm

### 三氣沙峰值面積



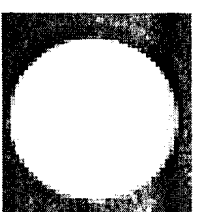
HPLC濃度 (ppm)

# 近紅外線法之儀器驗證

樣本	沉積的三氯沙濃度 (ppm)
傳送系統1, 盤狀物1	30.7
傳送系統1, 盤狀物2	35.0
傳送系統1, 盤狀物3	35.1
傳送系統2, 盤狀物1	94.3
傳送系統2, 盤狀物2	80.0
傳送系統2, 盤狀物3	85.1

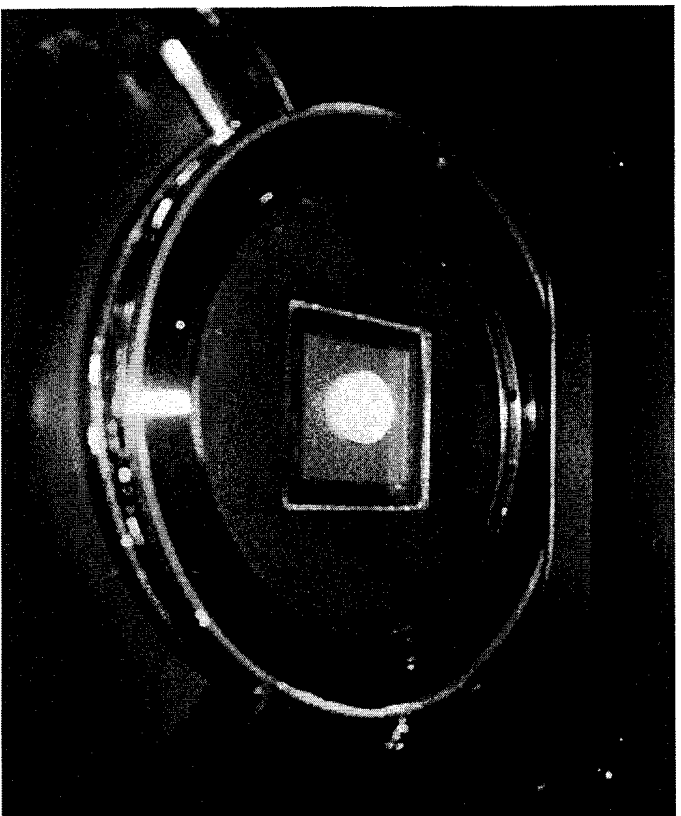
圖5

# 實驗步驟



- 氫氧磷灰石盤狀物以含活性物質的溶液處理，並進行測量：
- 以近紅外線與紫外線直接測量
  - 以萃取物以及HPLC進行測量

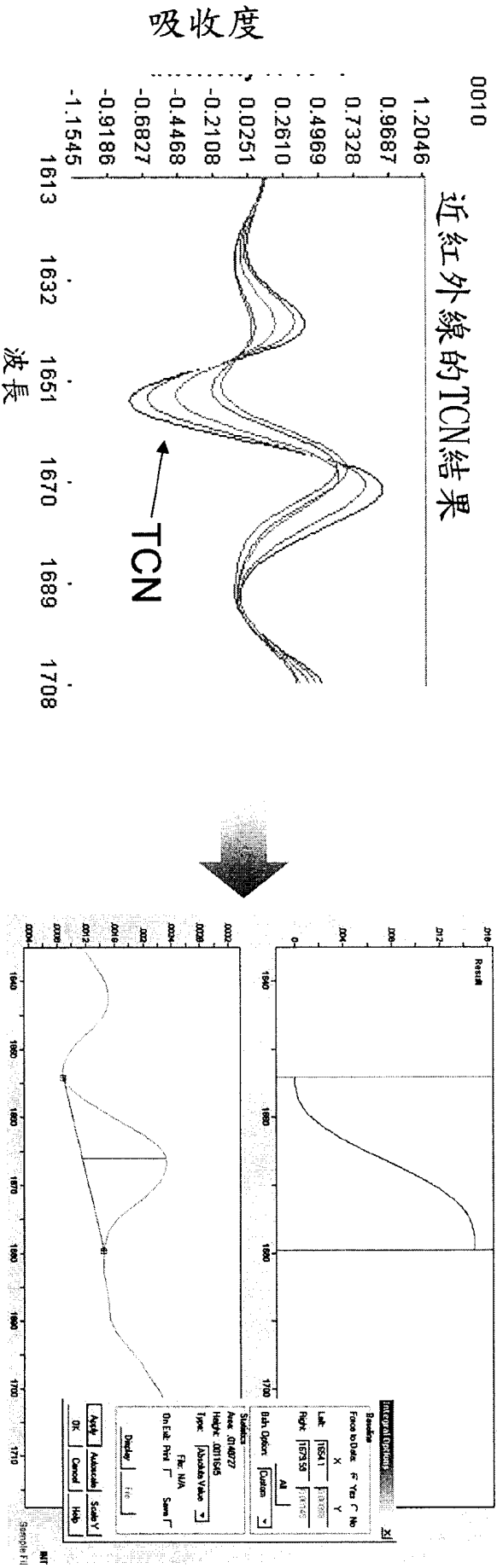
Near IR



UV

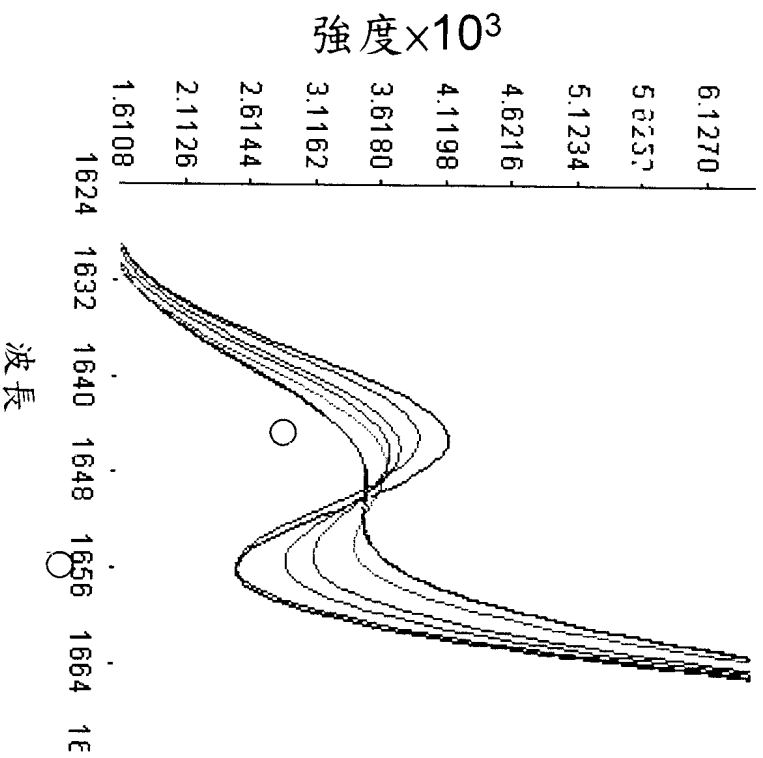


# 近紅外線分析法與習知溶劑萃取法/HPLC 法的相關性

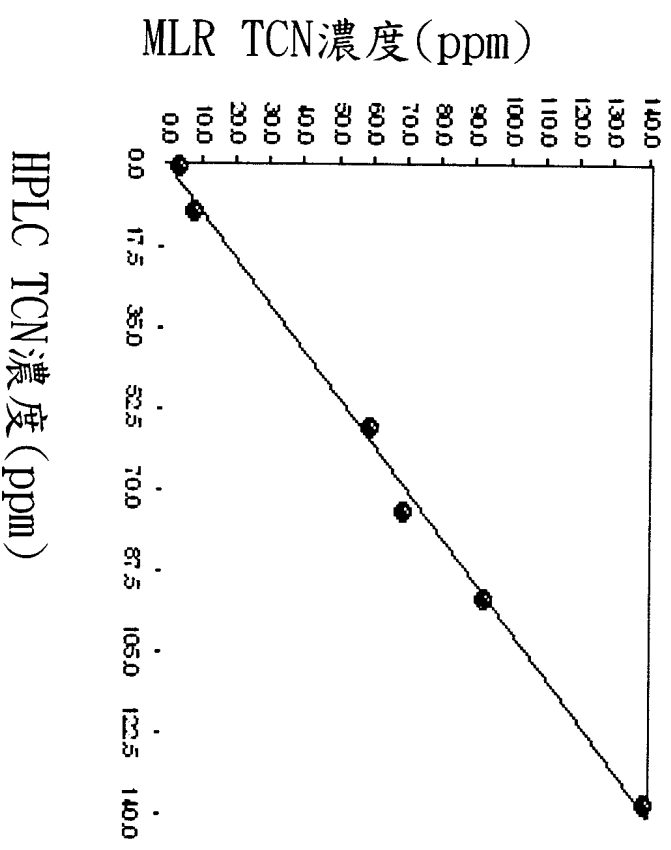


# 使用多元線性迴歸(MLR)之資料分析

近紅外線的TCN結果



校準組合：計算值與實驗資料

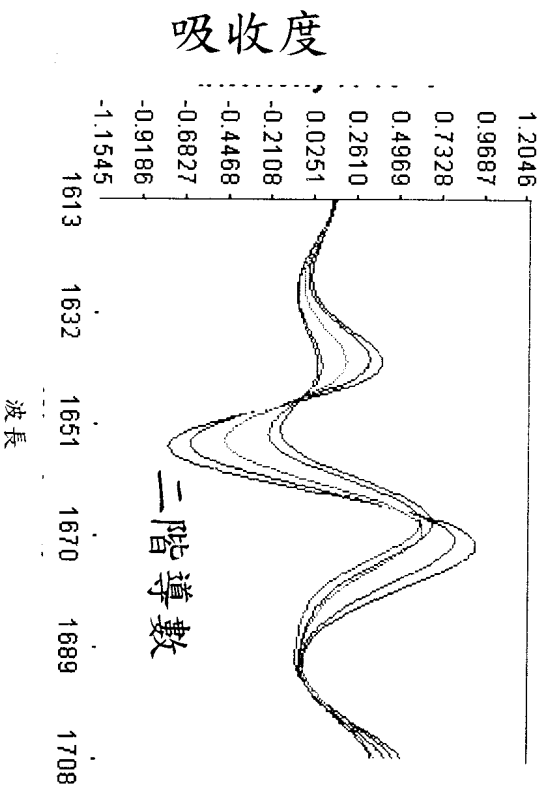


MLR使用一個或以上的波長

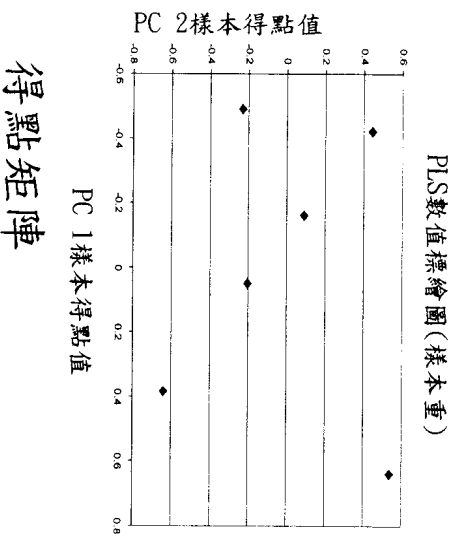
圖8

# 使用部份最小平方(PLS)迴歸之資料分析

0010 近紅外線的TCN結果



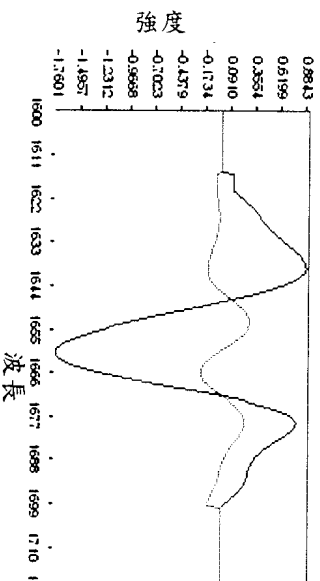
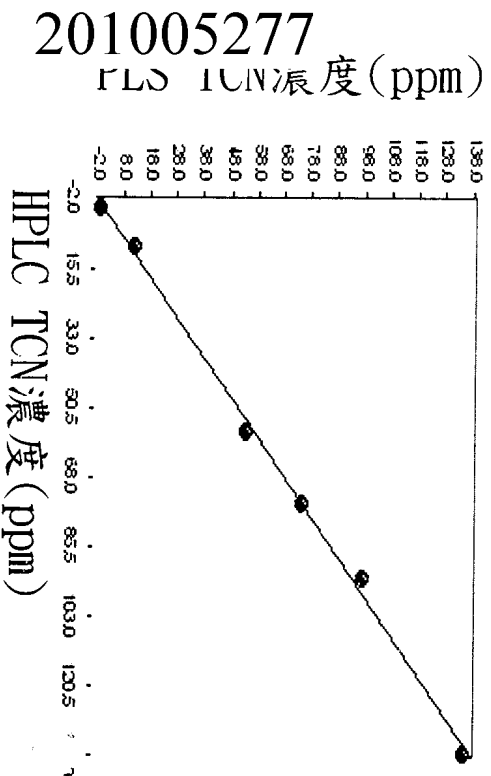
PC 2樣本得點值



PLS的優點

- 處理頻譜非線性
- 以X及Y變數處理誤差
- 當 $n < X$ 時可被使用
- 隔離干擾(數學層析法)

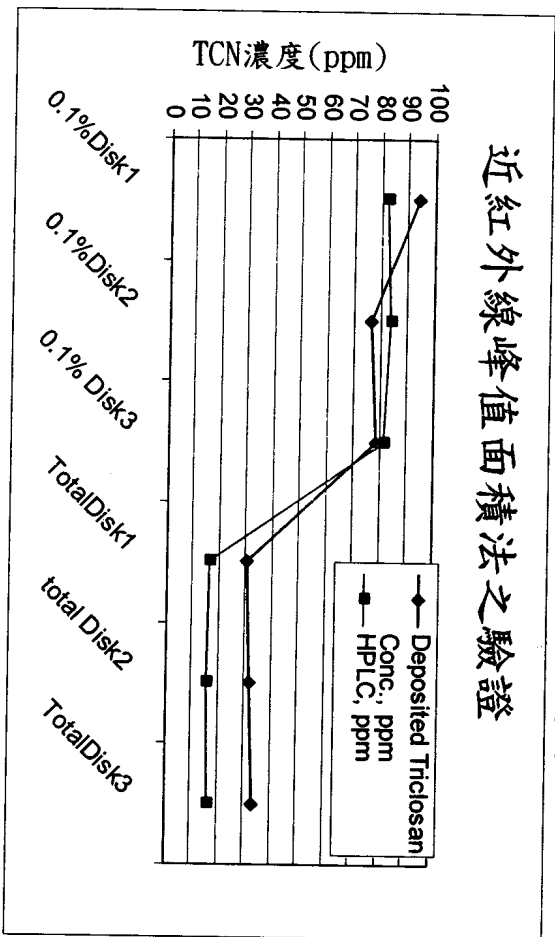
校準組：計算與實驗資料



負荷矩陣

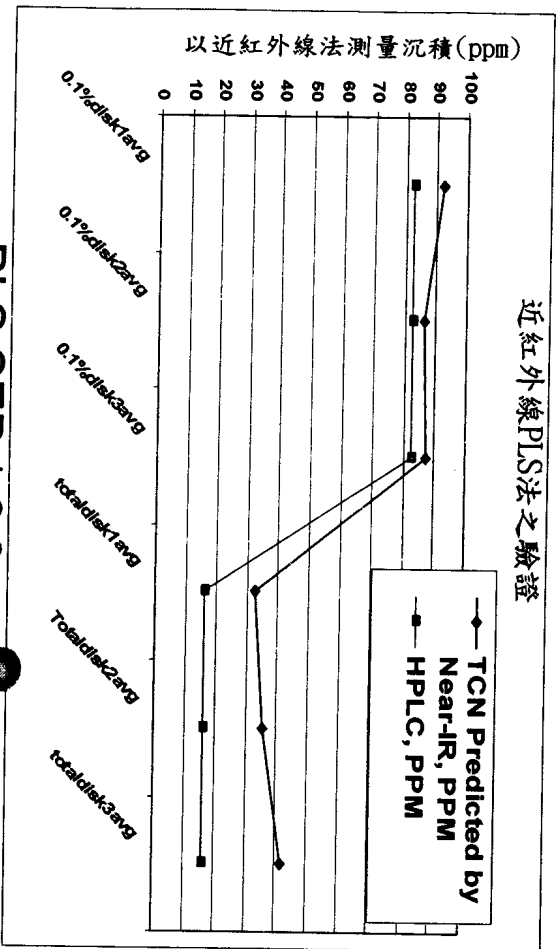
# 近紅外線法之儀器驗證 相較於PLS與面積法，MLR是更有效的方法

近紅外線峰值面積法之驗證



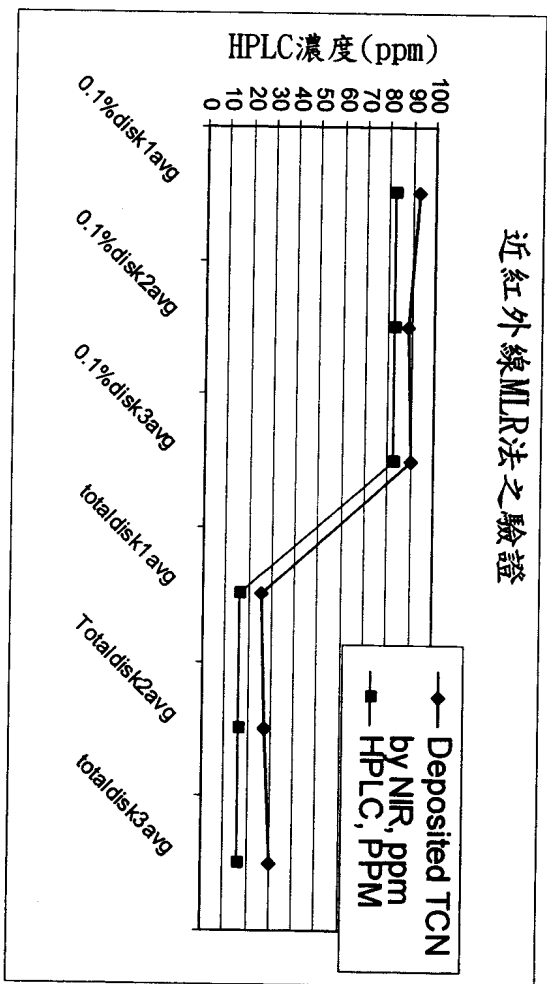
峰值面積SEP±10.5ppm

近紅外線PLS法之驗證



PLS SEP ± 8.6ppm

近紅外線MLR法之驗證

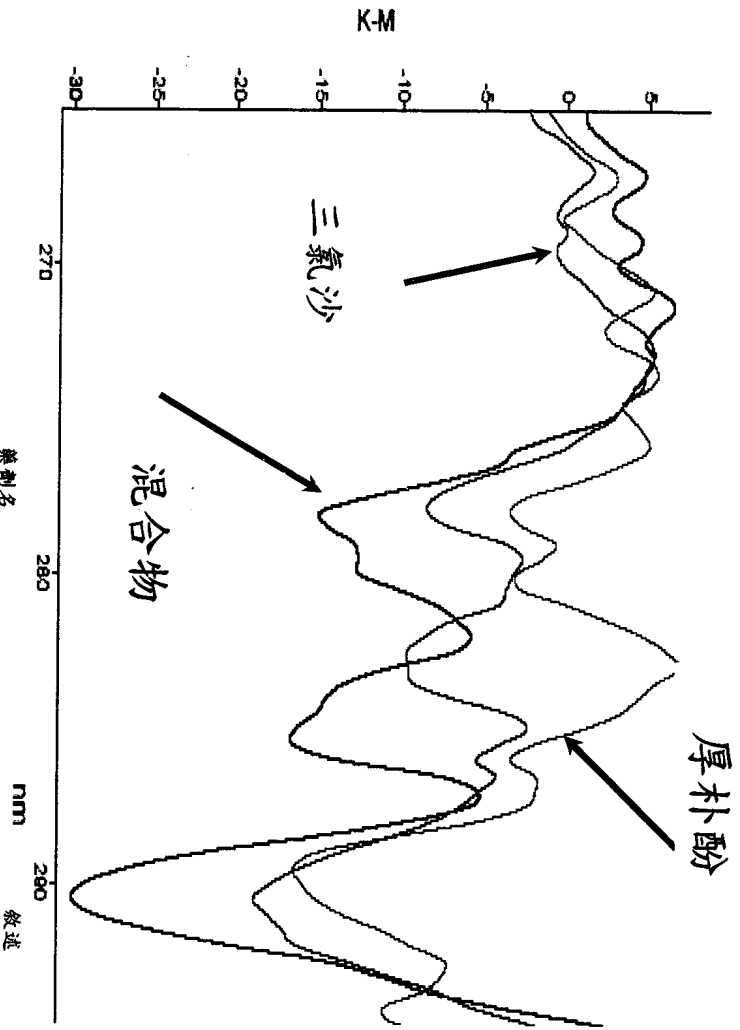


MLR SEP ± 2.8ppm

圖10

# 積分球 UV

處理過之頻譜



樣本	三氣沙峰值面積	混合之活性物質 (1:1)	
5分	4.4單位面積	52% 三氣沙	48% 厚朴酚
30分	18.1單位面積		

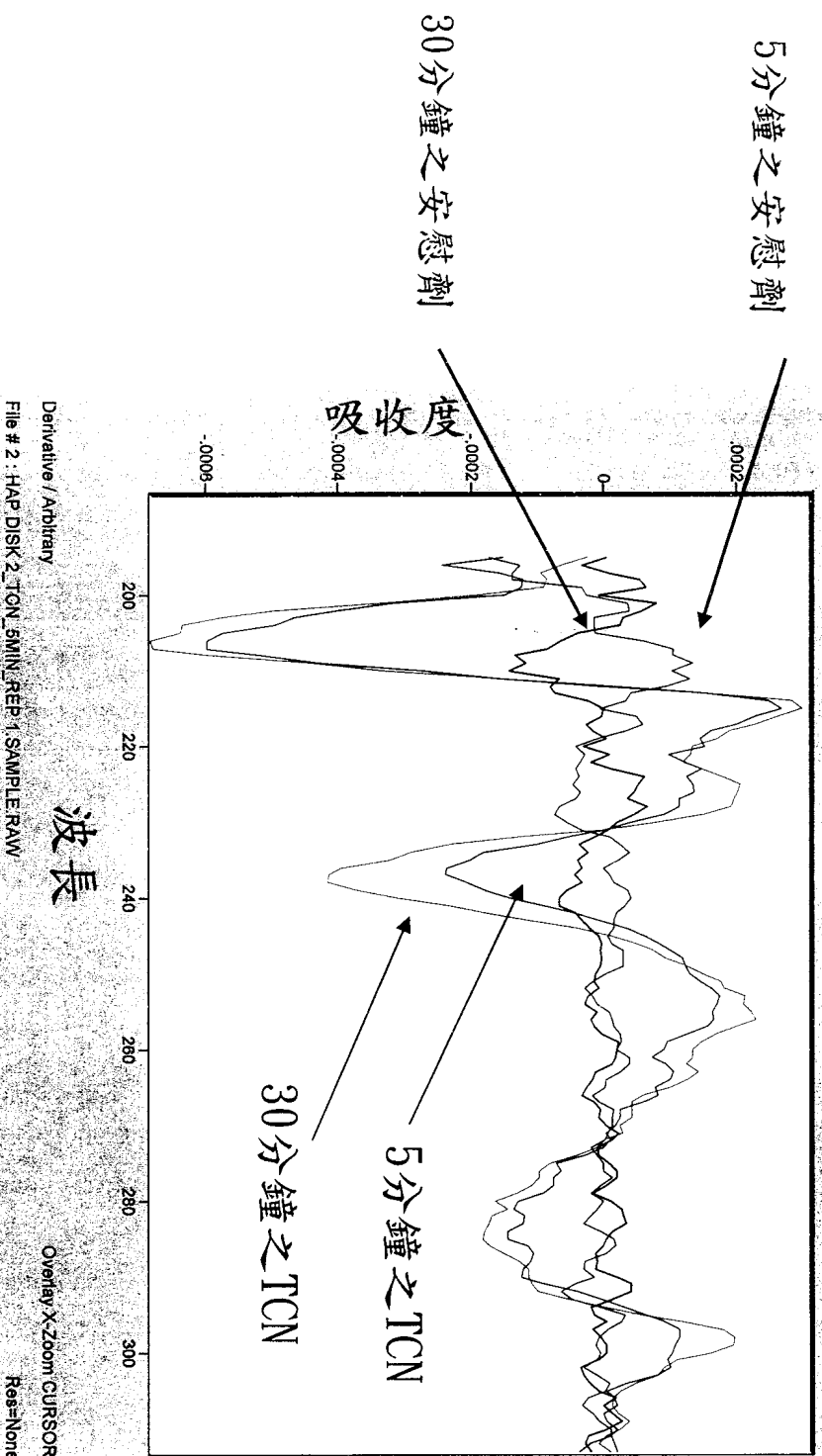
三氣沙厚朴酚混合物之樣本  
三氣沙樣本  
厚朴酚混合物之樣本

PerkinElmer  
User: Jeffrey L. Taylor  
Template: Default-Scan  
Date: 05/15/2006 09:44 Eastern Daylight Time

201005277

圖 11

# TCN的沉積量隨著時間而增加



固態之紫外光運作

圖12

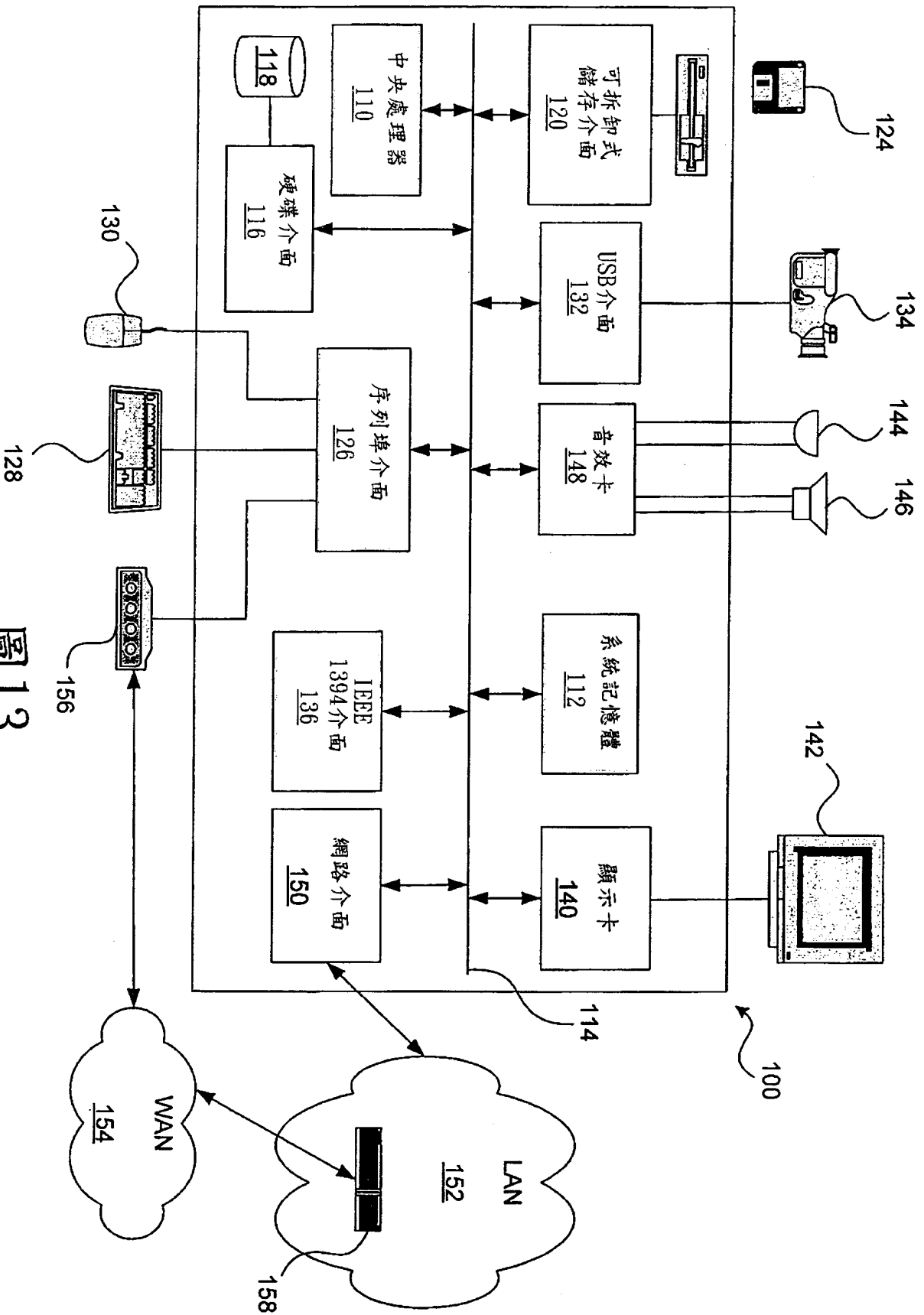
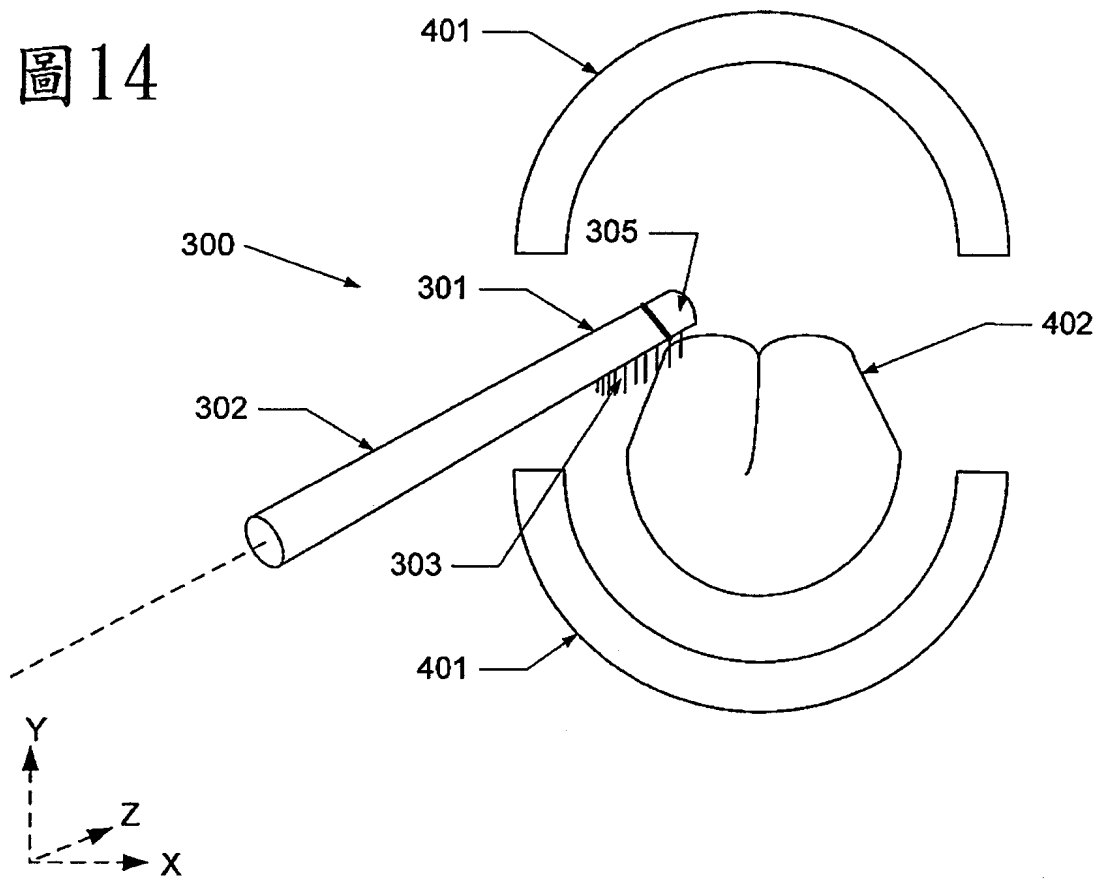


圖 13

圖 14



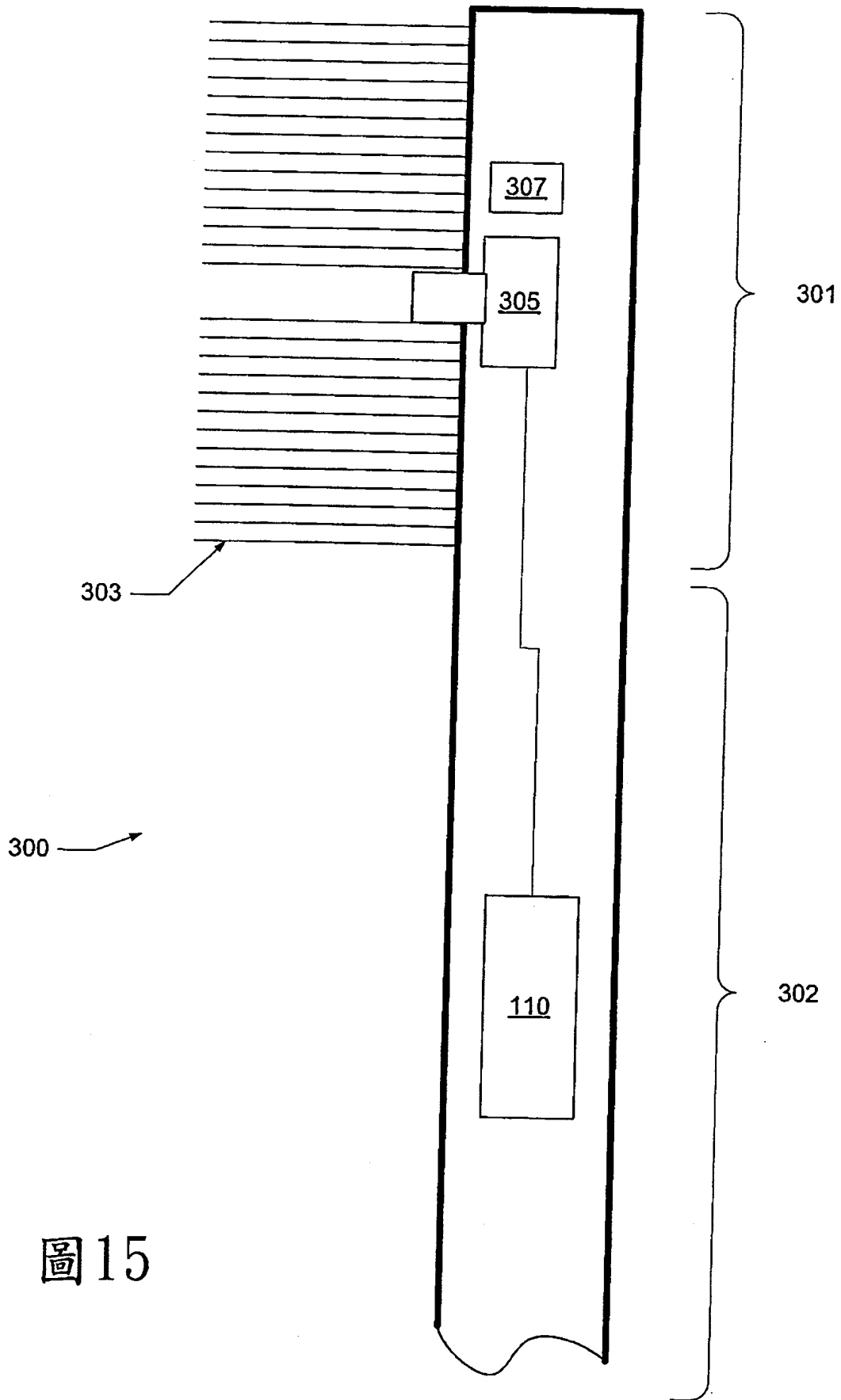


圖 15

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 15 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

110	中央處理器
300	牙刷/探針
301	刷頭
302	握把
303	潔牙元件
305	診斷性感測系統
307	光照裝置

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