

Design of Site-Specific Delivery Capsule System Based on MEMS^{*}

LIU Hong-ying^{1,2,3}, PI Xi-tian^{1,2,3*}, ZHOU Cheng-wen¹,
ZHENG Xiaolin^{1,2,3}, HOU Wen-sheng¹, WEN Zhi-yu^{2,3}

1. College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China;
2. Key Laboratory of Optoelectronic Technology and Systems of the Education Ministry of China, Chongqing 400044, China;
3. Microsystem Research Center, Chongqing University, Chongqing 400044, China

Abstract: Site specific delivery capsule (SSDC) is a new method to realize non-invasive drug delivery to the selected sites of the human gut. With SSDC, non-invasive Regional Drug Absorption (RDA) studies are taken to provide the pharmacokinetics data for oral drug formulation development. In this research, a new SSDC system has been developed based on MEMS technology. A innovative drug release actuator was designed with simple and reliable structure, which include a micro-heater array, a elastomeric bellows and a piston. The power of the compressed elastomeric bellows driven the piston to expelled drug out of the capsule. Piston was adhibited to the micro-heater array by low melting point adhesive. The power consumption of the micro-heater array has been decreased to 450mJ by MEMS technology. A Magnetic Marker Monitoring (MMM) system was developed to monitor the location of the capsule inside the human gut by providing three-dimensional location data. We get the pharmacokinetic characteristics data of aminophylline (150mg) in the proximal small intestine of 12 healthy volunteers with the SSDC.

Key words: site specific delivery capsule (SSDC); MEMS; micro-heater array; regional drug absorption (RDA); magnetic marker monitoring (MMM)

EEACC:7230J

基于 MEMS 的消化道定点释药微系统研究^{*}

刘洪英^{1,2,3}, 皮喜田^{1,2,3*}, 周承文¹, 郑小林^{1,2,3}, 侯文生¹, 温志渝^{2,3}

1. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044; 2. 重庆大学光电技术及系统教育部重点实验室, 重庆 400044;
3. 重庆大学微系统研究中心, 重庆 400044

摘要: 消化道定点释药微系统是一种新型的无创医疗器械, 当前主要应用于制药领域中的局部药物吸收研究中, 通过无创的消化道内定点药物释放, 获得药物在消化道特定部位的药物吸收特性数据, 用于指导新型口服制剂的开发。本研究研制了一种新型的消化道定点释药微系统, 研制的定点释药电子胶囊采用了一种新型的释药驱动器, 该释药驱动器包括微发热阵列、微型弹性波纹管、活塞, 活塞和微发热阵列通过低熔点粘结剂固定, 压缩状态的弹性波纹管提供释放药物的驱动力, 利用 MEMS 工艺, 微发热阵列的功耗降低至 450 mJ, 本研究开发了一种磁标记跟踪系统, 通过获得信号源的三维位置数据而获得电子胶囊在消化道中的位置。利用本系统, 我们获得了氨茶碱在 12 例志愿者的近端小肠定点释放药物的药代动力学参数。

关键词: 定点释药电子胶囊; MEMS; 微发热阵列; 局部药物吸收; 磁标记跟踪

中图分类号: R912; TP212.3

文献标识码: A

文章编号: 1004-1699(2008)03-0381-04

消化道定点释药微系统是一种新型的微创医疗器械, 一般包括定点释药电子胶囊 (Site specific delivery capsule, SSDC)、定位系统、遥控系统三部分组成, 定位系统用于跟踪 SSDC 在消化道中的位置, 通过遥控系统控制 SSDC 在消化道内定点释放药物。消化道定点释药微系统的主要应用于以下两个领域: 临床治疗、制药领域。

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (30700160); 重庆市自然科学基金资助 (CSTC2006BA5005, 2006BB146); 中国博士后基金项目资助 (20070420718)

收稿日期: 2007-09-30 修改日期: 2008-01-07

在临床治疗方面,消化道定点释药可以在病患部位获得较高的药物浓度,从而提高治疗效果和减少副作用,在临床上具有重要价值,但目前定位技术、临床安全性、成本控制等方面,距离临床治疗仍有一定距离,尚未见相关文献报道。SSDC 当前实际上主要应用于制药领域,是局部药物吸收研究 (Regional Drug Absorption, RDA) 的重要工具^[1-2]。人体(或者动物)消化道各关键部位的药物吸收特性对于新药开发具有指导意义,例如判定一种新药成分是否可以研制为缓释型药物,其结肠部位的吸收数据具有重要的参考价值。插管或灌注是获得药物消化道吸收数据的传统方法,但这些方法均带来志愿者强烈的不舒适感甚至创伤,更重要的是,导管的存在改变了消化道的正常功能,如改变了肠道的吸收与分泌平衡,通过该方法获得数据的正确性得到了质疑。近年来,作为一种无创的 RDA 研究手段,SSDC 得到了广泛关注并逐步取代灌注或插管,利用 SSDC 进行药物吸收研究已经成为国际大型制药公司新药开发中的重要环节^[3-5]。

SSDC 系统的研究开始于 20 世纪 80 年代初,德国 Hugemann^[6] 等人于 1981 年率先研制了利用射频信号遥控的 SSDC 系统。法国 Lambert^[7] 等人开发的“Telemetric Capsule”,利用磁开关控制药物释放,结构复杂且可靠性较低。美国 Innovative Devices 公司开发的 InteliSiteTM 释药电子胶囊,利用外界能量触发形状记忆合金来释放药物,成功进入了临床应用,缺点在于遥控触发时间较长^[8]。Phaeton Research (Nottingham, UK) 研究开发的 EnterionTM 释药电子胶囊,利用高频磁场触发控制机构,采用闪烁扫描法 (Gamma Scintigraphy) 进行释药电子胶囊位置监测^[9],已经广泛应用于国际大型制药企业的新药开发中。国内在该领域的研究刚刚起步,在国家 863 计划项目支持下,重庆大学在国内较早地开展了定点释药微系统研究,截至 2006 年,研制出实用化产品,如图 1 所示,并成功进行了系列动物试验及临床试用,并获得了医疗器械准产证书 (RECOCATM, XDZ-A 型),成为国内第一个实用化的消化道定点释药微系统,下文将对本研究的主要内容进行简要介绍。

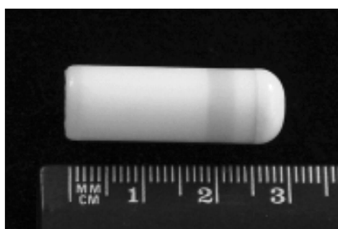


图 1 XDZ-A 型定点释药电子胶囊

1 系统设计

利用 SSDC 进行人体药物吸收研究的基本步骤为:定点释药电子胶囊中携带一定剂量的待研究药物,通过口服进入人体消化道,利用定位跟踪系统跟踪释药电子胶囊的位置,当释药电子胶囊到达感兴趣区域时,遥控释放药物;药物释放以后,按照临床药理学规定获得血液样本,根据血液样本中的药物浓度-时间曲线进行药代动力学分析。因此,消化道定点释药系统一般由定点释药电子胶囊、遥控装置、定位跟踪系统三部分组成,本系统主要由所述三个部分组成。

1.1 定点释药电子胶囊

定点释药电子胶囊是系统的核心,在释药电子胶囊的设计中,药物释放机制与遥控机制是关键。应用于局部药物吸收研究的 SSDC,其药物释放机制一般须满足以下要求:药物释放迅速、完全,适应多种剂型,具有高的药物空间占用率。InteliSiteTM 释药电子胶囊采用了一种内外套筒结构,当内套筒旋转一定的角度时,内外套筒上面的小孔对齐,内套筒中的药物从而释放出来,该结构适合液体药物,粉末药物的释放速度较慢。“Telemetry capsule”释药电子胶囊将药物密封于一个充分膨胀的气球囊中,遥控刺破气球囊而释放药物,释放速度快而可靠,但只适合液体药物。本研究采用了一种新型的药物释放机制:通过一种整体封装的释药驱动器来释放药物,药物封装在可脱离的 O 型硅橡胶密封环与释药驱动器之间的储药仓中,释药驱动器将药物及 O 型密封环一起推出储药仓。如图 2 所示。该设计结构简单,密封可靠性高,释放迅速,而且可以适应多种药物剂型,如溶液、悬浮液和粉末。

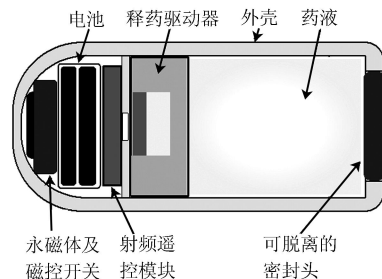


图 2 定点释药电子胶囊原理结构图

在研制的临床试验样机中,选用微型钮扣电池作为能源单元,外壳封装材料采用了具有良好生物相容性的聚碳酸酯。释药电子胶囊长度为 30 mm,直径为 10 mm,两端设计为圆滑的曲面结构,已经大量开展临床应用的 EnterionTM 释药电子胶囊的长度为 32 mm,直径为 11 mm,本研究的释药电子胶囊尺寸小于 EnterionTM,具有更好的临床安全性。

释药电子胶囊具有良好的空间利用率,药物容量可达 0.5 mL,能够满足一般化合物药物进行 RDA 研究的容量要求。但是,中药的 RDA 研究往往需要更大的药物剂量,因此,释药电子胶囊的空间利用率仍有待于大幅度的提高,事实上,药物空间利用率过低是许多同类研究成果不能进入实用化的主要制约因素。

本研究的释药驱动器采用了一种新型的结构,包括一个微加热器阵列、弹性波纹管、粘接层和活塞。其工作原理为:活塞和弹性波纹管粘接为一个整体,利用低熔点粘接剂,将活塞和微加热器阵列固定连接,弹性波纹管处于压缩状态,当药物释放动作指令发出后,微加热器阵列获得能量,迅速发热并软化粘接剂,活塞在弹性波纹管的推力作用下,向前运动,将药物推出储药仓,其原理结构如图 3 所示。微加热器阵列的研制是本研究的难点,我们采用 IC 工艺与深槽刻蚀等 MEMS 技术制作了微加热器阵列,通过缩小器件体积及增加绝热沟道的措施来减少控制系统的功率消耗,芯片键合后整体长度为 600 μm,宽度为 400 μm,厚度 200 μm,其工作功耗仅为 450 mJ,可以由微型纽扣电池供电。

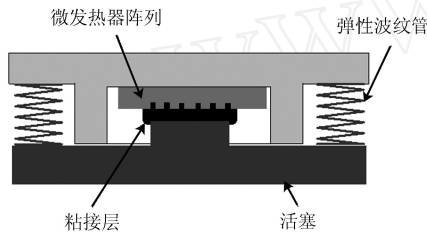


图 3 释药驱动器原理结构图

1.2 遥控系统

遥控系统由位于体外的遥控发射装置和位于定点释药电子胶囊中的遥控接收单元组成,本研究利用了高频电磁波作为遥控信号。具体过程为:释药电子胶囊接收到体外发射的高频遥控信号时,高频开关模块接通电源而触发释药驱动器。遥控发射装置由高频信号源、阻抗匹配系统及发射天线构成;遥控接收单元包括接收天线、高频开关模块及微型释药驱动器。本遥控装置为一个手持式遥控器,遥控发射电路以 MICRF102 和 LM555 为核心,工作在 UHF 频段 (300 ~ 470 MHz),由 9 V 直流电池供电工作。

1.3 定位跟踪系统

目前,电子胶囊的定位跟踪技术主要有超声定位、X 射线定位、放射性元素示踪等多种定位方法。其中,闪烁扫描法 (Gamma Scintigraphy) 因其定位准确、可实时跟踪、操作简单等优点而得到较多的应用^[10],但该方法需要长时间占用 ECT 或伽马相机等贵重设备,需要订购短衰期放射性元素,成本高、

使用不方便。磁标记跟踪技术 (Magnetic Marker Monitoring, MMM) 具有人体组织干扰小,可实时跟踪、成本低廉等特点,在此领域得到越来越广泛的应用,如 Weitschies^[10] 等人利用 MMM 技术进行了缓释胶囊消化道转运时间的研究。

本研究中采用了磁标记跟踪技术来获取 SSDC 在消化道中的位置信息,系统结构如图 4 所示。基本原理为:将微型永磁体作为定位标记源,置于释药电子胶囊中,在被测人体或动物腹部周围,布置一定数量的霍尔传感器阵列,传感器采集的信号通过数据采集单元传输到图像工作站,根据采集的信号计算出永磁体的空间位置并描绘三维轨迹。数据采集单元的基本结构是一个多路放大、多路 A/D 转换电路,主要包括采样保持、多路开关、减法放大电路、A/D 转换电路和单片机等部分。基于 Microsoft 公司提供的 Visual Basic (VB) 开发环境开发了磁标记跟踪系统的人机操作平台,软件界面如图 4 所示,主要功能为:采集霍尔传感器检测的数据,然后对数据进行滤波处理,整合,通过特定算法得到三维坐标值,在三维场景中将此坐标进行标注,并绘制体内装置的运动轨迹等。试验表明,该系统可以实时采集定位数据并实时显示三维轨迹,平均定位误差小于 12 mm,基本满足释药电子胶囊的定位跟踪要求。

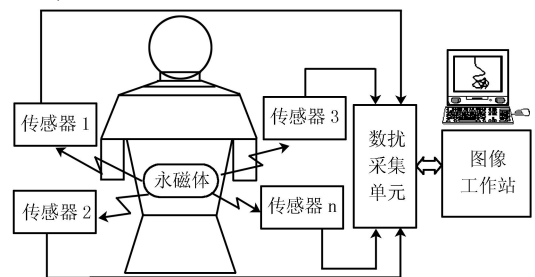


图 4 磁标记跟踪系统结构图

2 试验结果

我们进行了系列定点药物释放动物试验及志愿者临床试验。动物试验主要选择体重在 25 公斤左右的小香猪作为试验对象。为了可靠地判断释药电子胶囊在动物消化道中的具体位置,采用了磁标记跟踪与 X 射线透视相结合的办法,在吞入释药电子胶囊后的前期,主要利用磁标记跟踪释药电子胶囊在消化道内的位置;当释药电子胶囊进入小肠后,利用 X 射线透视确定释药电子胶囊的准确位置;遥控触发后,利用 X 射线透视判断触发是否成功。药物成功释放后,根据药代动力学要求采集血液样本,并测定血液样本的血药浓度。根据测定结果验证药物释放装置的密封性及药物释放的可靠性,并根据血药时间 - 浓度曲线进一步分析进行药物吸收研究的

可行性。在第三军医大学西南医院进行的多次动物实验表明,定点释药电子胶囊系统具有良好的可靠性,已经接近药物吸收研究动物试验实用水平。

2005年7月,研制的临床试验样机在第三军医大学附属医院共进行了74名志愿者临床试用,志愿者均为男性青年志愿者。两家临床试验单位的试验结果均表明本课题研制的XDZ-A型消化道定点释药系统的临床应用安全性良好,在所进行的74例试验中无任何不良事件发生。志愿者排出电子胶囊的时间和正常排泄时间没有明显差异,电子胶囊对人体自身生理无明显的影响,可以确保在不影响人体自身生理参数的情况下在消化道指定的部位释放药物,可以满足药物局部吸收研究试验的要求。

基于研制的SSDC,本研究开展了氨茶碱在健康人近端小肠内定点吸收的药动学特征研究。将150 mg氨茶碱定位释放于12名青年男性志愿者的近端小肠内,用TDX(荧光偏振免疫药物浓度分析仪)测定氨茶碱的血药浓度,计算机拟合房室模型并计算药动学参数。其结果表明氨茶碱于近端小肠内定点吸收的时效曲线符合一室模型,近端小肠定点吸收的药动学参数与直接口服吸收参数基本一致,其获得的药物浓度曲线如图5所示,为开发长效型氨茶碱制剂应提供了部分参考数据。

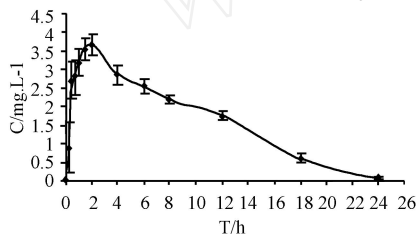


图5 利用消化道定点释药微系统获得的12名健康志愿者单剂量小肠定点释放氨茶碱150 mg后平均血药浓度-时间曲线

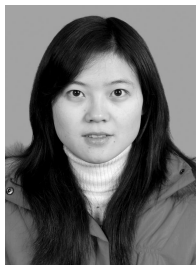
3 结束语

本研究在国内率先开发出实用化的消化道定点释药微系统,为国内新药研发领域提供了一种新手段,具有良好的研究意义与应用前景。本研究利用微机电技术设计了结构简单、高可靠性释药驱动

器,在定点释药电子胶囊的尺寸方面,略优于国外同类技术。进一步提高释药电子胶囊的药物容量、并进一步降低系统的功耗,是本研究的后续研究方向。

参考文献:

- [1] Ian R. Wilding, David V. Prior, Remote Controlled Capsules in Human Drug Absorption (HDA) Studies[J]. Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2003, 20(6): 405-431.
- [2] 刘洪英、郑小林、皮喜田、彭承琳等. 消化道定点药物释放技术及其在新药开发中的应用[J]. 中国药学杂志. 2005, 40(13): 970-972.
- [3] Martin NE, Read KA, Martin LL, Tardif SJ, Wilding IR, Wray H, Barrett JS. Pharmacoscintigraphic Assessment of the Regional Drug Absorption of the Dual CE/NEP Inhibitor, M100240, in Healthy Volunteers[J]. J Clin Pharmacol 2003; 43:529-538.
- [4] Oo C, Snell P, Barrett J, Dorr A, Liu B, Wilding IR. Pharmacokinetics and Delivery of the Anti-Influenza Prodrug Oseltamivir to the Small Intestine and Colon Using Site-Specific Delivery Capsules[J]. Int J Pharm 2003; 257:297-299.
- [5] Connor AL, Wray HA, Voith B, Voigt U, Nagelschmitz J, Kuhlmann J, Wilding IR. Using the Enterion Capsule to Investigate the Absorption of Faropenem Daloxate Delivered in Particulate Form From Different Sites in the Gastrointestinal Tract[J]. Pharm Sci 2001; 3(3).
- [6] Hugemann, Berthard, Schuster, Otto. Device for the Release of Substances at Defined Locations in the Alimentary Tract [P]. US Patent 4,425,117. 1984.
- [7] Lambert A. et al. Autonomous Telemetric Capsule to Explore the Small Bowel [J]. Med. Biol. Eng. Comput. 1991; 29: 191-196.
- [8] Casper RA. et al. Medical Capsule Device Activated by Radio-Frequency (RF) Signal [P]. US patent 5170801. 1992.
- [9] Ian Wilding, Peter Hirst, Alyson Connor. Development of a New Engineering-Based Capsule for Human Drug Absorption Studies[J]. PSTT. 2000;3(11):385-391.
- [10] Mummaneni V. et al. Gamma Scintigraphic Evaluation of the Intestinal Absorption of Stavudine in Healthy Male Volunteers Using InteliSite Capsule[J]. Pharm. Sci. 1999; 9(1):608-611.
- [11] Weitschies W, Kotitz R, Cordini D, Trahms L. High Resolution Monitoring of the Gastrointestinal Transit of a Magnetically Marked Capsule [J]. J. Pharm. Sci. 1997; 86(11): 1218-1222.



刘洪英(1982-),女,博士研究生,主要研究方向为生物医学微系统,liu_hongying @163.com



皮喜田(1976-),副教授,硕士生导师,主要研究方向为生物医学微系统、消化道给药微系统及智能胶囊,pxitian @163.com