

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2017.03.012

医学信号处理与医学仪器

胶囊遥控给药装置多次施药方法

许堂成, 郭旭东, 秦锐华

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】为对病灶处实现快速、可靠、可控的药物输送,研究适用于胃肠道药物释放的遥控施药方法。本文提出一种施药驱动力智能可调的多次施药方式,施药剂量、施药次数、施药平均速度均可由上位机设定,并通过射频传输方式将施药触发指令和施药参数无线发送至施药胶囊;施药胶囊根据内置的六轴姿态角传感器获取当前的空间角度,并结合施药参数计算当前施药所需的驱动力,由微控制器智能控制与电磁-永磁式施药驱动模块相连的激磁时间调节电路、激磁强度调节电路输出相应时间和强度的激磁电流,从而使电磁-永磁式驱动模块产生所需的驱动力,由此实现施药剂量、施药平均速度的可控,达到多次药物释放。基于上述原理,设计开发了给药装置的驱动模块与传感控制模块的软硬件电路,并完成了实验验证。由实验可知:所设计的施药方法可实现施药次数、施药剂量的可控。

【关键词】施药胶囊;多次施药;施药驱动力可调;给药方式

【中图分类号】TP273.5

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)03-0276-06

Multiple administrations of capsule's remote delivery mechanism

XU Tangcheng, GUO Xudong, QIN Ruihua

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: A remote administration method for the gastrointestinal site-specific drug delivery is studied to achieve fast, reliable and controllable drug delivery in the lesions. The paper proposes a multiple administration method with intelligent and adjustable driving force. The host computer sets the dosage, times and average speed of drug delivery. Trigger instructions and drug delivery parameters are transmitted to capsule by radiation frequency (RF) transmission. The drug delivery capsule obtains present space angle according to the built-in six-axis attitude sensor, which is combined with drug delivery parameters to calculate the driving force needed for releasing drug. The micro controller intelligently controls exciting time regulating circuit and exciting strength regulating circuit connected with electromagnetic-permanent driving module to output the corresponding time and strength current, which make the electromagnetic-permanent driving module produce needed driving force. Finally, the controllability of dosage, average speed of drug delivery is realized and the drugs can be released repeatedly. Based on the above principles, the software and hardware circuits of the driving module and the sensor control module of drug delivery mechanism are designed, and experimental verification is completed. The results show that the designed delivery method can control the times and dosage of drug delivery.

Keywords: drug delivery capsule; multiple drug delivery; adjustable driving force; administration

前言

作为治疗胃肠道疾病的重要手段,胃肠道遥控施药胶囊逐渐成为国际生物医学工程领域的一个研究热点^[1-2]。当胶囊到达病变部位,由无线遥控模块发出指令给胶囊,再经施药驱动装置推动药物释出,

与传统的药物吞服方式相比,能够直接在炎症、创面、病灶处高效地进行靶向给药治疗,减少药物流经消化道时不必要的损耗,提高药物的利用率。其中控制施药方式是一项关键技术^[3]。

国内外学者对无线遥控施药进行大量的研究^[4-7]。国外方面,英国 Houzego 等^[8]研发的“Enterion™ capsule”智能药物释放胶囊利用闪烁扫描法进行定位,利用外部高频磁场为胶囊供能,加热熔断保险丝释放弹簧将药液放出,优点是定位准确、携药量大,将近 1 mL,缺点是造价昂贵、成本高,且需要一些非

【收稿日期】2016-11-17

【基金项目】国家自然科学基金(61001164);上海市自然科学基金(15ZR1428200)

【作者简介】许堂成,硕士在读,研究方向:精密工程与智能微系统研究,E-mail: 1649297116@qq.com

常稀缺的放射性元素。Yim等^[9]于2013年开发了磁力驱动药物释放软胶囊,利用外部磁场驱动胶囊内部的两个永磁体,实现压缩储药仓释药功能,优点是释药速度快、定位精确,但胶囊内部功能模块的空间分配不实用。国内方面,崔建国、刘洪英等^[10]提出了一种基于电化学原理的药物释放胶囊,利用电化学反应产生氢气来推动活塞释放药物,优点是释放药量可控,但释药速度缓慢,通常需半小时才可将药物完全释放。华南理工大学陈扬枝等^[11]推出一种基于超声波触发控制醋酸和碳酸钠反应生成二氧化碳,推动释放药物,释放速度可控,但是不能多次施药。

本文研究的智能施药方式,是基于电磁线圈-永磁体的驱动方式提出的。首先,由上位机设定给药的参数,将施药指令经串口通信传送给体外微处理芯片PIC16F767,体外的无线射频模块将施药指令发送给体内胶囊,体内电子胶囊根据射频收发器收到的触发指令,并结合胶囊姿态角,相应改变电磁线圈的电流大小和通电时间,从而达到施药次数、施药剂量和施药平均速度可控。

1 胃肠道施药系统的总体结构设计

整个胃肠道施药系统分为3个模块:上位机施药参数设置平台、施药参数无线传输模块、施药胶囊。其中上位机提供了人机交互的胶囊施药参数设置界面,可设置施药胶囊的施药次数,以及每次施药剂量、施药平均速度。

待施药胶囊进入施药目标区域,上位机通过串口将界面设置的施药参数下传给体外的施药参数无线传输模块^[12-13],由施药参数无线传输模块再将指令通过射频通信传给体内的施药胶囊。

施药胶囊的整体结构如图1所示。主要由外壳、施药单向阀、储药仓、电磁-永磁式施药驱动模块、微型电源、传感控制模块和射频收发模块构成。

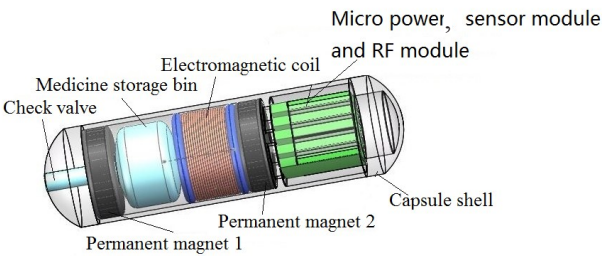


图1 施药胶囊结构简图
Fig.1 Structure of drug delivery capsule

如1图所示,施药驱动模块采用一对永磁体同轴线固定布置,再与可动式电磁线圈组合的结构,电磁

线圈可以在两个永磁铁形成的梯度磁场中运动。为了使药剂从储药仓中顺利释放,在永磁铁1中心开一个直径为2 mm的小孔。当在线圈中通设定方向的电流,可以保证永磁铁1吸引电磁线圈而永磁铁2排斥电磁线圈,另外调节电流的大小,使电磁线圈受到合适的驱动力从而挤压药剂仓,将药通过单向阀释放,控制通电时间的长短可以改变施药剂量,达到多次施药的目的。

施药胶囊的微控制器读取到射频收发模块收到的数据后,先根据当前六轴姿态角传感器测出的胶囊姿态角^[14],计算电磁线圈和药液的总重力沿磁场驱动力的分力,并结合施药剂量和施药平均速度参数,求出所需的激磁强度和激磁时间,由激磁时间调节电路、激磁强度调节电路输出相应时间和强度的激磁电流至电磁线圈,产生合适的驱动力来控制施药。

2 胃肠道施药系统的关键技术设计

2.1 上位机施药参数设置平台

当上位机把施药参数通过串口传给单片机PIC16F767时,为保证单片机正确执行PC机发送的指令,必须设置合理的通讯协议^[15],数据包的格式如表1所示。

表1 施药指令数据包
Tab.1 Drug delivery instruction packet

Description	Number of bytes
Frame header	2 bytes
Data length	1 byte
Dose	3 bytes
Average speed	1 byte
Mode	2 bytes
Frame trail	1 byte

其中以0x55,0xAA为数据帧的帧头,0x0D为帧尾停止位。数据长度代表数据包的总字节数。参数施药平均速度,有3种平均速度可以选择,用0x01、0x02、0x03表示。参数施药剂量的值精确到小数点后两位,为了保证疗效,每次施药剂量一般在0.25~0.75 mL,总剂量为0.75 mL,最多施药3次。为了方便存储,施药剂量的传输值是实际值的100倍。

施药剂量3个字节对应3次施药的剂量值,如果剂量值相等,表示平均施药,施药次数对应有效字节数,剩余的字节为0。施药方式的第1个字节代表即时施药还是预约施药,即刻施药的意思是当施药次

螺仪相结合的方法,选用MPU6050六轴传感器。如图4所示,图中轴2的方向为胶囊中心轴线沿出药口向胶囊外部的方向,轴1方向竖直向上,将MPU6050传感器按照图所示的方法安装在胶囊内部,传感器的Z轴与轴2的方向一致,轴1与轴2的夹角 θ 就是胶囊姿态角。

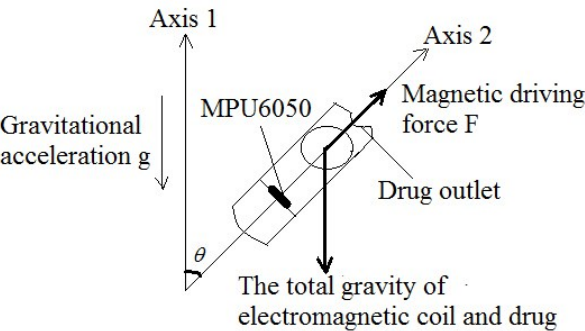


图4 胶囊受力分析示意图
Fig.4 Diagram of capsule force analysis

当施药胶囊的姿态发生变动时,MPU6050传感器会输出X、Y、Z 3轴的角速度和加速度信息,利用MPU6050内置的DMP数字运动处理器可将这些信息转换为四元数,经过公式计算即可得出欧拉角,再经推导计算求出施药胶囊的姿态角。定义X1Y1Z1为初始位置,依次绕Z轴旋转角度 α ,绕Y轴转角度 β ,绕X轴旋转角度 γ 到达最终位置X4Y4Z4,角度 α 、 β 、 γ 分别对应欧拉角中的Yaw、Pitch、Roll,旋转示意图如图5所示。

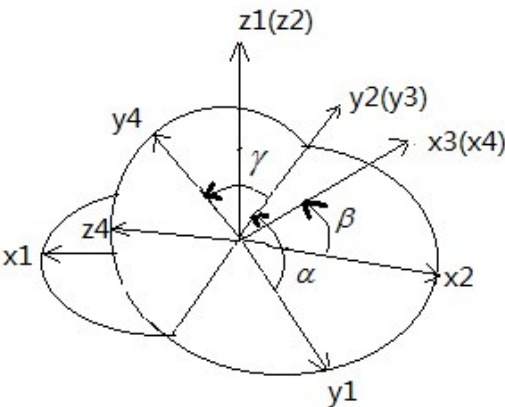


图5 旋转示意图
Fig.5 Rotation diagram

初始位置轴Z1竖直向上,轴Z4与轴Z1之间的夹角为胶囊姿态角,即 $\angle Z_4OZ_1 = \theta$,如图6所示。

图6中点A为点Z4在初始水平面X1OY1上的投影,AB垂直轴Y2,那么根据三正弦定理有 $\sin \angle Z_4OA =$

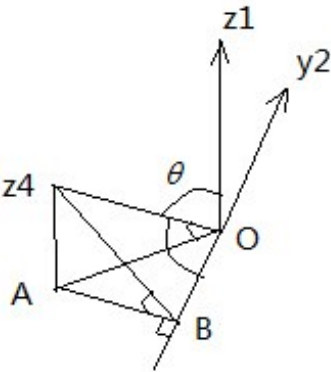


图6 三正弦定理构造分析图
Fig.6 Structural diagram of three sine theorem

$\sin \angle Z_4BA \cdot \sin \angle Z_4OB$,由图可知 $\angle Z_4OA = \frac{\pi}{2} - \theta$,
 $\angle Z_4BA = \frac{\pi}{2} - \beta$, $\angle Z_4OB = \frac{\pi}{2} - \gamma$,结合以上四式可得
 $\cos \theta = \cos \beta \cdot \cos \gamma$,即:

$$\theta = \arccos(\cos \angle Pitch \cdot \cos \angle Roll)$$
 (1)

由(1)式就可以求解出胶囊的姿态角 θ ,如图4所示,由于永磁铁固定,G为电磁线圈和药的重力之和,G沿磁场驱动力方向的分力为:

$$G_z = G \cdot \cos \theta$$
 (2)

若设计可动线圈的外径略小于胶囊外壳的内径,且在缝隙处涂满润滑剂,则可忽略可动线圈与胶囊外壳之间的摩擦力。当驱动装置的驱动力大于单向阀的开启压力值 F_s ,可实现药物释放,施药所需克服的阻力大小为:

$$f = F_s + G_z$$
 (3)

再根据磁场驱动力F与激磁电流强度I,取不同的电流值,测出相应的驱动力,得出曲线关系可拟合出两个参数之间的函数关系:

$$F = g(I)$$
 (4)

结合上位机设置的施药剂量Q(单位mL)和施药平均速度v(单位mL/s),求出所需的激磁时间t为:

$$t = Q/v$$
 (5)

设胶囊横截面的半径为r,则施药可动线圈的加速度a为:

$$\frac{Q}{\pi r^2} = \frac{1}{2} \cdot a \cdot \left(\frac{Q}{v}\right)^2$$
 (6)

设可动线圈的质量为m,则:

$$F - (F_s + G_z) = m \cdot a$$
 (7)

将式(6)代入式(7),得出电磁线圈所需的磁场驱动力F。

施药胶囊微处理器PIC16F767根据上位机设定的释药剂量Q和释药平均速度v,并结合公式(2)~

(7)计算出磁场驱动力 F , 再根据磁场驱动力 F 与激磁电流 I 拟合的函数关系, 得出所需的激磁电流 I , 然后由激磁时间调节电路、激磁强度调节电路输出相应的电流至电磁线圈, 从而驱动电磁线圈完成施药工作。

2.3.2 施药胶囊可调驱动力的设计 通过软件控制电磁线圈的电流大小, 间接控制线圈所受到的磁场驱动力, 基于此设计激磁强度调节电路。该电路通过 PIC16F767 输出占空比可调的 PWM 波, 改变电磁线圈电流值^[16]。为了实现电磁线圈通电时间的长短, 设计激磁时间调节电路。由于 PWM 波占空比为 0 时, 电路不工作, 所以使用单片机定时器控制输出占空比为 0 的 PWM 波, 可实现激磁时间的调节。电路如图 7 所示。

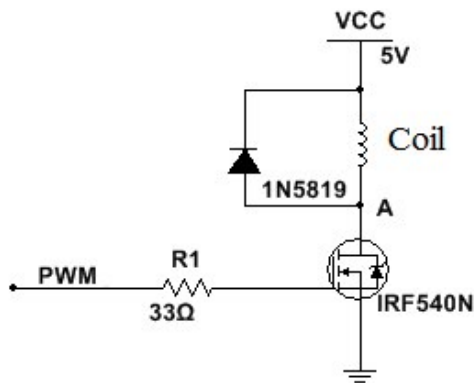


图 7 激磁强度调节电路
Fig.7 Excitation strength regulating circuit

采用 N 沟道增强型 MOS 管 IRF540N 作为电路开关, 当 PWM 波是低电平时, MOS 不导通, 反之 MOS 导通, A 点的电势是一个矩形波, 调节 PWM 波占空比控制电磁线圈电流值大小。由于电磁线圈是感性元件, 当通电时, 会在其两端产生感应电动势, 在线圈两端并联一个 1N5819 肖特基二极管, 当流过线圈中的电流消失时, 线圈产生的感应电动势通过二极管和线圈构成的回路做功而消耗掉。

3 实验验证与分析

当 PWM 占空比发生改变时, 电磁线圈上的电流发生改变。按照原理图图 7 搭建实物平台, 如图 8 所示。PWM 的占空比从 0% 到 100% 变化采样取点, 为了提高曲线拟合优度, 按照均匀间隔取 21 点, 测量出线圈电流, 每组数据测量 3 次后取平均值, 得出 PWM 波与线圈电流 I 的关系, 如图 9 所示。使用推拉计测出电磁线圈在不同电流时所受到的磁场驱动力, 实验结果如图 10 所示。

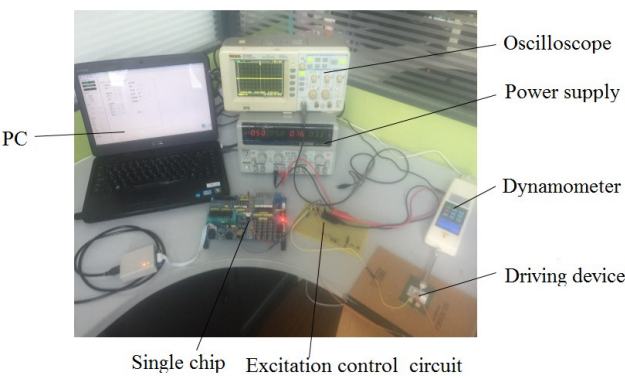


图 8 多次给药实验实物图
Fig.8 Experimental physical map of multiple drug delivery

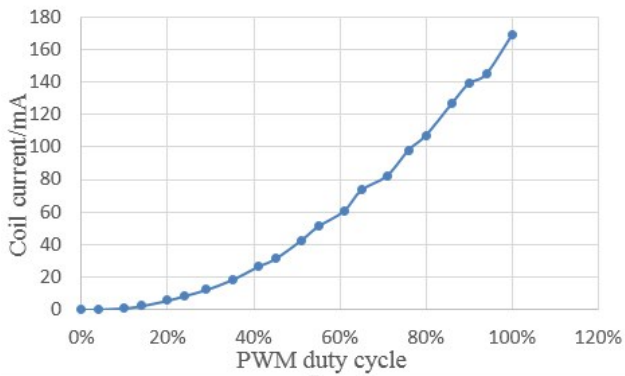


图 9 线圈电流随 PWM 占空比改变趋势图
Fig.9 Change trend of coil current with PWM duty cycle

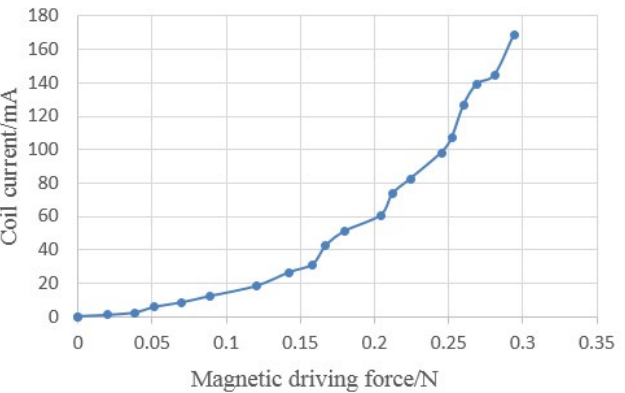


图 10 线圈电流与所受的磁场驱动力关系图
Fig.10 Relationship between coil current and magnetic driving force

由图 10 得出线圈电流和磁场驱动力近似曲线关系, 采用最小二乘法多项式拟合的方法, 通过比较拟合优度 R^2 的大小, 确定使用几次多项式拟合, 结果见表 2。

当拟合优度 R^2 的值越接近 1, 说明趋势线与实际曲线的拟合程度越好。由表 2 可得, 当拟合次数选择 3 时, 拟合优度是最优的, 拟合出曲线方程式, 即 $F = g(I)$ 的关系式为:

表2 不同次数多项式拟合优度的大小
Tab.2 Goodness of fit of different fitting times of polynomial

Fitting times	Goodness of fit R^2
2	0.965 0
3	0.996 7
4	0.996 7
5	0.996 7

$$F=5\ 934.6I^3-87.115I^2+87.381I-0.1449\quad (8)$$

根据胶囊姿态角和施药参数算出理论的磁场驱动力 F , 根据公式(8)求出激磁电流值。采用抛物线插值法求出电流和占空比的关系式, 得出激磁电流值对应的PWM波占空比值。当得到激磁电流后, 根据图9找到距离它最近的3个坐标点, 3点求出相应函数关系式, 代入数据计算出PWM占空比, 单片机调节输出对应的波形, 即可驱动施药。

经过实验论证, 当PWM波占空比为0时, 线圈没有电流, 控制时间输出占空比为0的PWM波, 实现电路定时关断, 控制电磁线圈通电时间。

4 结 论

本课题完成了胶囊状遥控给药装置多次施药方法的研究的设计, 并对激磁时间和强度调节电路进行了实验验证。测试数据表明, 所设计的施药方法可以完成多次施药任务。优化激磁调节电路, 使胶囊实际释放的剂量和上位机设定的剂量误差减小, 满足临床试验的需求。

【参考文献】

[1] MUNOZ F, ALICI G, LI W. A review of drug delivery systems for capsule endoscopy[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 71(7): 77-85.
[2] DIETZEL C T, HENDRYK R, SANDRA A, et al. Magnetic active agent release system (MAARS): evaluation of a new way for a reproducible, externally controlled drug release into the small intestine[J]. J Control Release, 2012, 161(3): 722-727.
[3] MUNOZ F, ALICI G, LI W. Optimization of multiple arc-shaped magnets for drug delivery in a capsule robot [C]//Advanced Intelligent Mechatronics (AIM). 2015 IEEE International Conference on Busan, 2015: 189-195.
[4] 杨闯, 陈扬枝. 胃肠道定点药物释放胶囊的释药控制方式的分类[J]. 机电工程技术, 2013, 42(1): 37-40.
YANG C, CHEN Y Z. Classification of controlled drug delivery

methods for gastrointestinal fixed-point drug delivery capsules[J]. Electromechanical Engineering Technology, 2013, 42(1): 37-40.
[5] 魏劲松, 陈扬枝, 肖剑. 消化道定点药物释放系统研究进展[J]. 现代制造工程, 2009(1): 136-141.
WEI J S, CHEN Y Z, XIAO J. Research progress of site-specific drug delivery system [J]. Modern Manufacturing Engineering, 2009(1): 136-141.
[6] 燕雪萍, 刘红英, 皮喜田. 基于颜色识别的肠道出血诊断微系统设计[J]. 传感器与微系统, 2011, 30(11): 92-95.
YAN X P, LIU H Y, PI X T. Design of micro system for intestinal bleeding diagnosis based on color recognition [J]. Sensors and Microsystems, 2011, 30(11): 92-95.
[7] YU W, RAHIMI R, OCHOA M, et al. A smart capsule with GI-tract-location-specific payload release[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2015, 62(9): 2289-2295.
[8] HOUZEGO P J, MORGAN P N, HIRST P H, et al. Ingestible device: US, US7282045[P]. 2007-10-16.
[9] YIM S, GOYAL K, SITTI M. Magnetically actuated soft capsule with the multimodal drug release function[J]. IEEE ASME Trans Mechatron, 2013, 18(4): 1413-1418.
[10] 崔建国, 刘红英. 基于电化学原理的消化道释药电子胶囊研究[J]. 传感器与微系统, 2013, 32(5): 54-56.
CUI J G, LIU H Y. Study on electronic capsule of digestive tract based on electrochemical principle[J]. Sensors and Micro Systems, 2013, 32(5): 54-56.
[11] 陈扬枝, 魏劲松, 肖剑. 利用超声触发控制的化学反应气压式胃肠道药物释放装置: 200810029085.0[P]. 2008-06-27.
CHEN Y Z, WEI J S, XIAO J. Gastrointestinal drug release device based on chemical reaction pressure type controlled by ultrasonic trigger: 200810029085.0[P]. 2008-06-27.
[12] 刘洪英, 皮喜田, 周承文, 等. 基于MEMS消化道定位释物微系统研究[J]. 传感技术学报, 2008, 3(3): 381-384.
LIU H Y, PI X T, ZHOU C W, et al. Research based on MEMS site-specific drug delivery system[J]. Journal of Sensing Technology, 2008, 3(3): 381-384.
[13] AREFIN M S, REDOUTE J M, YUCE M R. Meandered conformal antenna for ISM-band ingestible capsule communication systems [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2016: 3031-3034.
[14] 张斐, 闻良珍, 暴婷. 基于MEMS六轴传感器的可穿戴系统设计[J]. 电子技术与软件工程, 2015(9): 153-155.
ZHANG Y, WEN L Z, BAO T. Wearable system design based on MEMS six-axis sensor [J]. Electronic Technology and Software Engineering, 2015(9): 153-155.
[15] 李丽丽, 徐文尚. PLC 与上位机通信系统的设计与开发[J]. 工程控制计算机, 2015, 28(6): 100-101.
LI L L, XU W S. Design and development of PLC and host computer communication system [J]. Engineering Control Computer, 2015, 28(6): 100-101.
[16] 那端, 丁喆. PWM 开关电源闭环控制的仿真研究[J]. 电气开关, 2010, 48(1): 21-23.
XING D, DING Z. Simulation research of PWM switching power supply closed loop control[J]. Electrical Switch, 2010, 48(1): 21-23.
(编辑: 薛泽玲)