

电子释药胶囊智能给药驱动装置的仿真与设计

张娜¹, 郭旭东¹, 许堂成¹, 张慧河¹, 王晶²

1. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093; 2. 江苏爱朋医疗科技股份有限公司, 江苏 南通 226400

【摘要】为了实现胃肠道电子释药胶囊的释药剂量、释药时间的智能控制,设计驱动力智能可调的电磁线圈-双永磁体驱动装置,以实现电子胶囊给药驱动力的准确控制。为建立给药驱动力 F 、电磁线圈行程 d 、激磁电流 I 的数学模型,实现驱动力的可控,设计给药驱动装置的原理样机,搭建给药驱动力测试平台。采用Polynomial理论建立给药驱动力数学模型,对比不同参数的驱动力模型对应的 R^2 (R-square)、均方根误差,选用 I 、 d 的最高次幂分别为1次幂、5次幂构建的数学模型达到最优的拟合精度。根据拟合模型,由激磁电流调节模块实时改变电磁线圈的激磁电流,实现释药剂量、释药时间的可控。由实验验证可知:给药驱动力模型正确可行,为释药驱动力的智能可调提供理论基础。

【关键词】电子胶囊;磁线圈-双永磁体驱动装置;多次释药;函数关系拟合;驱动力智能调节

【中图分类号】R318;TP273.5

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)03-0334-06

Simulation and design of an intelligent drug delivery driving device of electronic capsule

ZHANG Na¹, GUO Xudong¹, XU Tangcheng¹, ZHANG Huihe¹, WANG Jing²

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

2. Jiangsu Apon Medical Technology Co., Ltd., Nantong 226400, China

Abstract: An intelligently adjustable drug delivery driving device based on electromagnetic coil-double permanent magnet is designed to realize the intelligent control of release dosage and release time of electronic capsules for gastrointestinal diseases. A mathematical model based on drug delivery driving force F , electromagnetic coil stroke d , and exciting current I is established to achieve controllable driving force. Moreover, a prototype of the drug delivery driving device is designed, and a platform for the test of drug delivery driving force is set up. The mathematical model of drug delivery driving force was established using Polynomial theory. The R^2 (R-square) and root mean square error of the driving force model with different parameters were compared. When the highest power of I and d were chosen to be 1 power and 5 power, respectively, the fitting accuracy of the mathematical model is the best. According to the fitting model, the real-time excitation current of the electromagnetic coil was adjusted by excitation current adjustment module, so as to achieve the controllable release dosage and release time. The experimental verification showed that the driving force model is correct and feasible, providing a theoretical basis for the intelligent adjustment of drug delivery driving force.

Keywords: electronic capsule; driving device based on electromagnetic coil-double permanent magnet; multiple drug delivery; function relationship fitting; intelligent adjustment of driving force

前言

胃肠道定点药物释放胶囊作为治疗胃肠道疾病和研究人体药物吸收的重要手段,日渐成为国际医药领域研究的一个热点^[1]。当患者吞服胶囊后,体外

监测到胶囊到达病变部位,由无线遥控模块发出指令给释药胶囊,再由内部释药驱动装置根据释药参数和指令进行给药^[2]。与传统的口服药物相比,释药胶囊能够直接在炎症、创面、病变处高效地进行靶向给药治疗,减小药物损耗,提高利用率^[3-4]。

国内外学者对无线遥控多次释药进行了大量的研究。在国外,Yu等^[5]研发的胃肠道定点释药胶囊,当胶囊运动至目标位置时,胶囊内的磁簧开关受外部磁场的影响接通,此时镍铬合金丝发热熔断尼龙线令弹簧释放推开储药仓的门将药释出,优点是携药量大、释药速度快,但不能实现药物的多次释放。

【收稿日期】2018-11-18

【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】张娜,硕士研究生,主要研究方向:精密工程与智能微系统,E-mail: 18817370919@163.com

Jiang 等^[6]研发一种基于凝胶 pH 触发定点释药胶囊,当胶囊进入小肠时,胶囊所在环境的 pH 值发生转变,触发 pH 反应性水凝胶的控制膨胀,推导释放药物,它的优点是在体内可以自动释放药物,缺点是体内 pH 值较难控制,药物释放位置的准确度不高。在国内,燕雪萍等^[7]提出一种基于颜色识别的肠道出血诊疗微系统,利用颜色识别传感器阵列识别胃肠道出血位置,当胶囊到达目标区域后,点火装置启动点燃推进剂产生高能气体推动活塞释放药物,优点是释药速度快,但安全性较低,不能多次释药。崔建国等^[8]提出一种基于电化学原理的药物释放胶囊,采用电化学反应作为驱动模块产生氢气,通过气体驱动活塞机构释放药物,优点是能够定时、定量释放药物,但释药速度缓慢,需半小时以上才可将药物完全释放。鲁正平等^[9]研究一种电磁-永磁式遥控施药胶囊驱动装置,收到施药指令后,通电电磁线圈在磁场中受磁场力挤压储药仓,将药液从单向阀释放,优点是施药剂量、施药次数和施药平均速度可控、响应快,但对除液体状外的药物释放困难。据国内外的研究现状来看,在定点药物释放胶囊的研究领域中有一些不足之处^[10-11]。

本文研究一种基于电磁线圈-永磁式驱动方式的智能释药方法,体内释药胶囊收到指令后,对释药胶囊受力分析,并结合磁场驱动力、激磁电流强度和电磁线圈行程之间的关系,计算所需的磁场驱动力,快速释药,且能实现释药次数、释药剂量和释药时间可控^[12-13]。

1 系统总体构成

电子释药胶囊遥控多次释药的工作原理是:首先上位机设定释药剂量^[14]、释药时间和释药次数,然后利用串口通信传给体外的射频模块^[15],通过无线通信方式把释药指令及时传给体内胶囊的射频接收端,最后释药胶囊接收到指令后,根据此时的胶囊受力和释药参数,并结合电磁线圈通电电流值、磁场驱动力和电磁线圈行程之间的关系,求出需要施加在电磁线圈上的实时驱动力。系统总体结构图如图 1 所示。通过调节电磁线圈的电流大小,使电磁线圈受到不同的驱动力挤压药剂室,同时控制线圈通电时间的长短可以实现控制释药剂量、释药时间,达到多次释药的目的。

2 胃肠道多次释药的关键技术设计

2.1 多次释药的工作原理

实现释药胶囊多次释药就是对释药剂量进行控

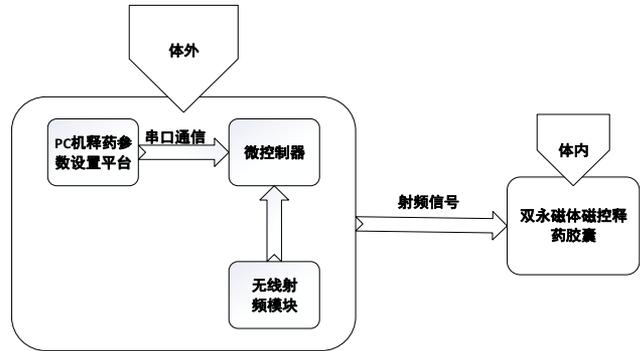


图 1 释药胶囊多次释药的系统结构图
Fig.1 Diagram of multiple drug delivery of drug release capsule

制,释药剂量与电磁线圈通电时间以及所受的磁场驱动力有关^[16]。为了求出电磁线圈理论上所受的驱动力,需要对释药胶囊受力分析,如图 2 所示。轴 1 的方向竖直向下,轴 2 的方向为胶囊中心轴线向外出药方向,它们之间的夹角 θ 定义为胶囊此时的姿态角^[17]。磁场驱动力 F 沿胶囊中心轴线指向出药口,克服单向阀阻力 f 与之反向,由于永磁铁固定, G 为电磁线圈和药剂的重力之和,则 G 沿胶囊中心轴线的分力为:

$$G' = G \cdot \cos \theta \tag{1}$$

若设计电磁线圈的外径略小于胶囊外壳的内径,并在缝隙处填充润滑剂,则可忽略电磁线圈滑动时产生的摩擦力,保证电磁线圈的驱动力 G' 与单向阀的开启压力 f 两者之间的合力大于 0,可实现胶囊的药物释放。

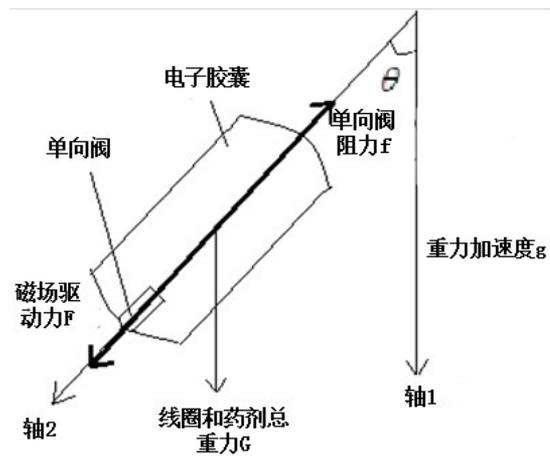


图 2 胶囊受力分析图
Fig.2 Diagram analysis of forces on capsule

设上位机设定释药剂量 q (单位 mL), 释药时间 t (单位 s) 和胶囊的横截半径为 r (单位 mm), 则释药时线圈的加速度 a 为:

$$\frac{q}{\pi r^2} = \frac{1}{2} \cdot a \cdot t^2 \quad (2)$$

设电磁线圈的质量为 m , 根据胶囊的受力分析式为:

$$F + G' - f = ma \quad (3)$$

将式(1)和式(2)代入式(3), 求出所需施加的磁场驱动力。

2.2 激磁电流调节模块设计

根据式(3)推出, 当磁场驱动力发生变化时, 加速度 a 会随之改变, 所以保证磁场驱动力不变, 则可实现电磁线圈近似匀加速运动。为了使电磁线圈在胶囊运动过程中所受的磁场驱动力不发生变化, 采用实时改变线圈激磁电流的方法来实现。如果保持电磁线圈匀速运动状态, 必须使电磁线圈的合力为 0, 那么磁场驱动力始终是定值, 无法实现释药参数的改变, 所以本文选择电磁线圈匀加速运动状态研究。

为了实现匀加速运动, 在线圈运动过程需要实时改变线圈电流值, 本研究采用微处理器 STM32F407ZGT6 芯片控制可编程电源芯片 TPS7A7100 来输出不同的电压值和输出时长, 设计电路如图3所示。

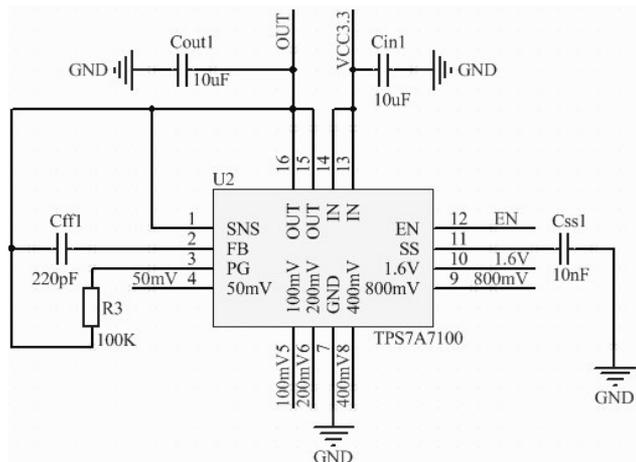


图3 可编程电源芯片及外围电路

Fig.3 Programmable power chips and peripheral circuits

3 给药驱动力的建模

3.1 给药驱动力实验平台设计

考虑到电磁线圈所处磁场的位置、通电电流的大小都会影响磁场驱动力 F 的值, 搭建实验平台, 改变电磁线圈的电流, 测出线圈在不同位置所受到的磁场驱动力。使用 HF-2 型推拉力计测量电磁线圈受到的力, 它是 S 型高精度传感器, 其本质是电阻应变式压力传感器^[18], 最大量程为 2 N, 精度可达到

0.001 N, 满足本文测试驱动力的要求, 实验平台如图4所示。



图4 磁场驱动力测试平台

Fig.4 Magnetic field driving force test platform

当电磁线圈通电之后, 在磁场的作用下运动, 电磁线圈带动推动杆运动, 推动杆另一端推动推拉力计的探头, 可以测出此时的磁场驱动力。设计胶囊结构时, 考虑到各个功能模块的空间分配, 储药室的长度为 8 mm, 综合考虑线圈的承载电流, 以及温度升高带来的胃肠道安全问题^[19], 选用的电磁线圈激磁电流不能大于 0.4 A。

具体实验测量方法: 使电磁线圈在 0~8 mm 内以每隔 1 mm 行进, 通电电流在 0.1~0.4 A 内每隔 50 mA 改变, 每组数据测量 20 次取平均值求出电磁线圈的磁场驱动力, 改变电磁线圈的电流值和行程得到相应的磁场驱动力, 测量共获得 63 组数据。

3.2 给药驱动力拟合算法原理

本文基于 MATLAB 中 Curve Fitting 工具箱将获得的 63 组数据中磁场驱动力 F 、线圈激磁电流 I 和线圈行程 d 进行曲面拟合。用 Polynomial 模型拟合, 它的通用表达式为:

$$F(x, y) = \sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n P_{ij} x^i y^j \quad (4)$$

变换矩阵形式如下:

$$\begin{aligned} \mathbf{x} &= [1, x, x^2, \dots, x^m]^T \\ \mathbf{y} &= [1, y, y^2, \dots, y^n]^T \\ \mathbf{A} &= \begin{bmatrix} P_{00} & P_{01} & \dots & P_{0n} \\ P_{10} & P_{11} & \dots & P_{1n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ P_{m0} & P_{m1} & \dots & P_{mn} \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (5)$$

则函数又可表示为:

$$f(x, y) = \mathbf{x}^T \mathbf{A} \mathbf{y} \quad (6)$$

其中, x 为激磁电流 I , y 为线圈行程 d , $F(x, y)$ 为磁场

驱动力 F, p_{ij} 为多项式 x, y 的阶次分别为 i, j 时的系数。

3.3 驱动力建模仿真分析与验证

3.3.1 驱动力建模仿真分析 用 Polynomial 模型进行曲面拟合,不同的高阶次二元多项式拟合,拟合优度的 R^2 (R-square)、均根方误差(RMSE)不同。统计每种可能出现的高阶次二元多项式拟合曲面得到的 R^2 、RMSE,统计 R^2 如表 1 所示。通过分析得到 RMSE 柱状图,如图 5 所示。当 RMSE 越小, R^2 越接近 1 时,曲面拟合程度越好。

表 1 R^2 对比
Tab.1 Comparison of R-square

R-square	$j=1$	$j=2$	$j=3$	$j=4$	$j=5$
$i=1$	0.677 6	0.987 7	0.999 0	0.999 8	0.999 9
$i=2$	0.666 4	0.985 2	0.999 0	0.999 7	0.999 9
$i=3$	0.666 2	0.997 5	0.999 0	0.999 7	0.999 9
$i=4$	0.666 0	0.996 9	0.999 7	0.999 7	0.999 9
$i=5$	0.665 9	0.996 5	0.999 7	0.999 7	0.999 9

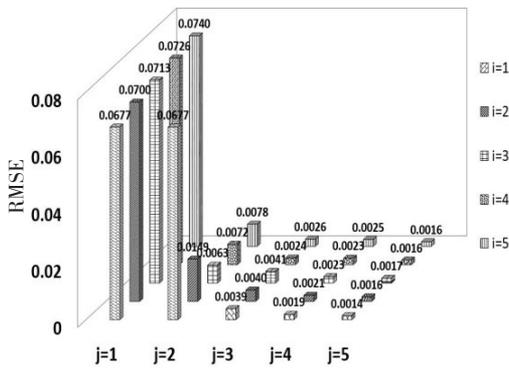


图 5 RMSE 对比
Fig.5 Comparison of root means squared error

图 5 中 i, j 分别表示高阶次二元多项式中 x, y 的最高阶次。对比分析 R^2 、RMSE 可得当 $i=1, j=5$ 时, R^2 取最接近 1 的值为 0.999 9, RMSE 取最小值为 0.001 4, 曲面拟合最优, 可得拟合表达式为:

$$f(x, y) = 0.004 + 1.5x - 0.0171 1y - 0.425 1xy + 0.014 65y^2 + 0.071 15xy^2 - 0.004 79y^3 - 0.004 162xy^3 + 0.000 666y^4 + 0.000 148 4xy^4 - 0.000 033 02y^5 \quad (7)$$

根据获得的磁场驱动力数据,输入原始坐标参数代入式(7)可得磁场驱动力、激磁电流和线圈行程的拟合曲面,如图 6 所示。

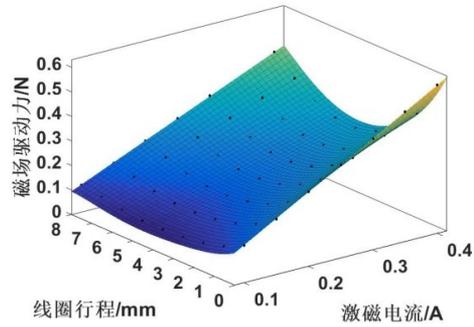


图 6 磁场驱动力、激磁电流和线圈行程的拟合曲面
Fig.6 Fitting surface of magnetic field driving force, excitation current and coil travel distance

当电流一定时,电磁线圈行程增加,磁场驱动力先变小再变大;当电磁线圈行程一定时,磁场驱动力随施加的电流增大而增大,趋势也符合理论计算。

由式(7)可得对于任意的磁场驱动力 F 、激磁电流 I 和线圈行程 d , 确定其中一个量,可以得到其他两个量的关系。若给定磁场驱动力 F 和电磁线圈行程 d 的值,根据矩阵 Ad 相乘之后得到一个 i 行 j 列的列矩阵,且每个元素都为确定的实数,得到一个关于 I 的一元高次方程,可以用 MATLAB 求出电流在某个范围内的根,公式如下:

$$F(I, d) = I^T Ad \quad (8)$$

根据式(8)可得:当磁场驱动力恒定时,激磁电流和线圈行程曲线关系图如图 7 所示,其中 a、b、c 分别是磁场驱动力为 0.10、0.15、0.30 N 时测出的电磁线圈激磁电流和行程之间的关系曲线。

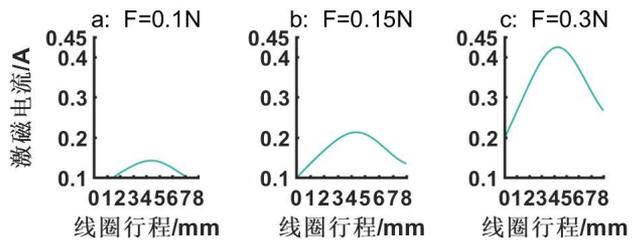


图 7 激磁电流和线圈行程曲线关系图
Fig.7 Relationship between excitation current and coil travel distance

3.3.2 驱动力智能可调方案验证 具体实现方法:根据上位机设定的释药参数和胶囊姿态角计算出胶囊所需的加速度和磁场驱动力;根据设计的储药室计算出药剂总剂量大概 0.75 mL, 本文设计的胶囊能够保证至多 3 次释药,每次线圈行程约 2.67 mm。

上位机设定释药剂量 0.25 mL, 时间 10 ms, 此时的胶囊是水平的,即胶囊姿态角为 0° , 根据公式计算出磁场驱动力为 0.2 N, 在 10 ms 时间内每隔 500 μ s 取

一次电流值,根据式(2)算出线圈的实时行程,再利用MATLAB根据式(8)求出电磁线圈在此位置实现0.2 N力所需要的电流值,电磁线圈的阻值为10 Ω,由单片机STM32F407ZGT6编写程序控制电源芯片TPS7A7100输出对应的电压值^[20],实现对释药时间的控制。

通过搭建的实验平台测量比较电磁线圈的运动距离与理论设置的行程,以此间接验证胶囊实际释放的剂量与理论设置的剂量。通电前使推拉杆对着刻度0,上电后电磁线圈运动,到达设定时间后,微处理器控制电源芯片使电压输出为0,此时电磁线圈停

止运动,使用位移传感器记录推动杆滑动的距离刻度,即是电磁线圈运动的行程。

根据式(8)在求出实现0.2 N驱动力所需的电流值施加相应的电压,测出电磁线圈的行程。测量10组数据,结果如表2所示。求出 $\theta=0^\circ$ 时所测电磁线圈行程的平均值为2.863 mm,理论行程为2.670 mm,平均相对误差为7.2%,所测行程与理论行程的均方差为0.156 270 599。此实验表明电磁驱动力 F 、线圈行程 d 、激磁电流 I 的曲面拟合模型符合智能调节驱动力,电子释药胶囊对释药时间和释药剂量可控的要求。

表2 电磁线圈行程实验测量数据

Tab.2 Measurements of electromagnetic coil travel distance

参数	实验次数									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
线圈行程/mm ($\theta=0^\circ$)	2.88	2.55	2.69	2.92	2.65	2.98	3.06	3.25	2.90	2.75

4 讨论和结论

为了实现胃肠道释药胶囊遥控多次释药方法,本文设计电磁线圈-双永磁体驱动装置,并仿真建立磁场驱动力、电磁线圈行程和激磁电流的Polynomial数学模型,对比多项式不同次幂拟合得到的 R^2 、RMSE,得到最优的曲面模型。

根据优化后的数学模型,得到电磁线圈行程 d 与激磁电流 I 之间的关系图,均符合理论推导。搭建驱动原理样机,实验验证驱动力智能可调,实现多次释药。给电磁线圈两端施加变化的电压值,通过测量线圈的行程,间接比较释药剂量。经实验验证和理论对比可知,电磁驱动力 F 、线圈行程 d 、激磁电流 I 的曲面拟合模型符合智能调节驱动力要求。由于实验条件的限制,线圈运动过程中可能受到摩擦力的影响,以及位移传感器距离测量的误差,均会引起测量误差。

为了完成胃肠道释药胶囊遥控多次释药方法的研究,设计激磁电流调节电流,求出磁场驱动力、电磁线圈行程和电流大小的Polynomial数学模型,并对电磁线圈通电时间和电流大小智能调节进行实验验证。结果表明,电磁驱动力 F 、线圈行程 d 、激磁电流 I 的曲面拟合模型符合智能调节驱动力、电子释药胶囊对释药时间和释药剂量可控的要求。下一步工作优化驱动原理样机,使胶囊实际释放的剂量和设定的剂量误差进一步减小,满足临床实验的需求。

【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] AREFIN M S, REDOUTE J M, YUCE M R. Meandered conformai antenna for ISM-band ingestible capsule communication systems[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2016, 38: 3031-3034.
- [3] 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.
- [4] 杨阔, 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. Research on medicine trigger control way of gastrointestinal drug site-specific release capsule[J]. Mechanical & Electrical Engineering Technology, 2013, 42(1): 37-40.
- [5] 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.
- [6] JIANG H J, YU W Y, OSCAI M, et al. A smart capsule with a hydrogel-based pH-triggered release switch for GI-tract site-specific drug delivery[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2018(99): 1.
- [7] 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 a microsystem based on color recognition for diagnosis and treatment of intestinal tract bleeding[J]. Transducer and Microsystem Technologies, 2011, 30(11): 92-95.
- [8] 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. Research on electronic capsule for digestive tract drug delivering based on electrochemical theory[J]. Transducer and Microsystem Technologies, 2013, 32(5): 54-56.
- [9] 鲁正平, 郭旭东, 许堂成, 等. 电磁-永磁式遥控施药胶囊驱动装置优化设计[J]. 系统仿真学报, 2018, 30(2): 747-752.
LU Z P, GUO X D, XU T C, et al. Optimum design of remote delivery

- capsule's driving mechanism based on electromagnetic-permanent magnet[J]. Journal of System Simulation, 2018, 30(2): 747-752.
- [10] LI X, IWAI K, PIRMORADI F N, et al. Controlled drug delivery via remotely heated core-shell magnetic microcapsules[C]// Transducers-International Conference on Solid-state Sensors. IEEE, 2015.
- [11] STEWART F, COX B, VORSTIUS J, et al. Capsule-based ultrasound-mediated targeted gastrointestinal drug delivery [C]// IUS. IEEE, 2015: 1-4.
- [12] 曾昭旺. 磁控微型释药机器人动作触发可靠性的研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2010.
- ZENG Z W. Research on triggering reliability of magnetic-control drug release micro-robot[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2010.
- [13] MUNOZ F, ALICI G, LI W. Optimization of multiple arc-shaped magnets for drug delivery in a capsule robot[C]//AIM. 2015 IEEE International Conference on Busan, 2015: 189-195.
- [14] RIGGERT H, SURZHENKO O, WANGEMANN S, et al. Development of a magnetic capsule as a drug release system for future applications in the human GI tract[J]. J Magn Magn Mater, 2005, 293(1): 497-500.
- [15] 黎鹏, 曾源坤, 周忠超, 等. 基于ADS的射频通信系统设计与分析[J/OL]. 实验科学与技术, 2017: 11.
- LI P, ZENG Y K, ZHOU Z C, et al. Design and analysis of RF communication system based on ADS software[J/OL]. Experiment Science and Technology, 2017: 11.
- [16] 刘国强, 赵凌志, 蒋继娅. Ansoft 工程电磁场有限元分析[M]. 北京: 电子工业出版社, 2005: 8.
- LIU G Q, ZHAO L Z, JIANG J Y. Ansoft engineering electromagnetic field finite element analysis [M]. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2005: 8.
- [17] 李臣龙, 强俊. 基于STM32和MPU6050姿态解算的研究与实现[J]. 佳木斯大学学报(自然科学版), 2017, 35(2): 295-298.
- LI C L, QIANG J. Research and implementation of attitude solving algorithm based on STM32 and MPU6050 [J]. Journal of Jiamusi University (Natural Science Edition), 2017, 35(2): 295-298.
- [18] 袁夫康. 电感式位移传感器[J]. 中学物理(高中版), 2015, 33(6): 78.
- YUAN F K. Inductive displacement sensor[J]. High School Physics (Advanced Placement), 2015, 33(6): 78.
- [19] 方大千. 输配电速查速算手册[M]. 北京: 中国水利水电出版社, 2004.
- FANG D Q. Power transmission and distribution manual[M]. Beijing: China Water & Power Press, 2004.
- [20] 邢端, 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. Research on PWM switching power supply based on closed-loop control[J]. Electric Switchgear, 2010, 48(1): 21-23.

(编辑:陈丽霞)