



کپسول های الکترونیکی مبتنی بر MEMS جهت کنترل زمان دارورسانی در بدن

محمد حسین نصر اصفهانی^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد مکانیک ساخت و تولید

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، گروه مکانیک، نجف آباد، ایران

Mohammadhoseinnasr@gmail.com

مقاله مروری

چکیده

سیستم دارورسانی تحت کنترل که قادر به آزاد سازی دوز مناسب دارو در دستگاه گوارش در زمان مشخص بوده، طراحی، ساخته و مورد بهره برداری قرار گرفته است. کپسول های مبتنی بر سیستم میکروالکترو مکانیکی (MEMS)^۱ عملگر در بدنه سه دسته تقسیم می شوند، که اساس کارکرد تمامی آنها دارورسانی به میزان دوز لازم و کنترل دقیق بر آن در بازه های زمانی مشخص بوده و یک جایگزین نویدبخش برای تحویل دارو در مکان های خاص اعم از دستگاه گوارش یا کاشت آن در دیگر قسمت های بدن انسان می باشند. هدف از ساخت و بهره وری از این داروها، رسیدگی به وضعیت بیمارانی است که به دلایلی قادر به استفاده از دارو به طور عادی نباشند و یا میزان دوز دریافتی دارویی آنها می بایست کاملاً دقیق و در زمان معین جذب بدن گردد. اصول ساخت قسمت های مکانیکی این کپسول ها بر پایه روش های مبتنی بر MEMS و به روش LPCVD^۲ می باشد.

کلمات کلیدی: سیستم های الکترومکانیکی MEMS، سیستم دارورسانی کنترل شده، دارورسانی به کمک MEMS،

Drug Delivery

۱- مقدمه:

^۱Mico-electro mechanical system

^۳Low-pressure Chemical vapor depositio



تکنولوژی دارورسانی به روش سیستم های میکروالکترومکانیکی با مزایای زیاد از جمله کاهش قابل توجه فراوانی دوز و بهبود پذیرش توسط

بیمار، به حداقل رساندن نوسانات غلظت دارو در داخل بدن جهت حفظ غلظت دارو در محدوده مورد نظر، دارورسانی موضعی و کاهش

عوارض جانبی می باشد. مطلوب ترین عملکرد آنها کنترل ترشح دارو در موقعیت مناسب آناتومی در زمان مناسب برابری بهتر نیازهای

فیزیولوژیکی و یا پاتولوژی بیماری باشد. اگرچه تعداد کمی از سیستم های دارورسانی بر اساس کنترل سیگنال الکترومغناطیسی،

سیستم گرمایش و واکنش شیمیایی برای دارورسانی در کانالهای گوارشی برای درمان تومور، دیابت و تحقیقات جذب دارو توسعه یافته اند

، هنوز هم کنترل زمان دارورسانی یک منطقه فعال تحقیقاتی مورد بررسی و آزمایش قرار میگیرد. (Xitian Pi a,c,2009:160)

اساسی ترین عامل سوق به سمت فن آوری جدید دارو رسانی بالخاص دارورسانی به روش سیستم های میکروالکترومکانیکی دقت در

غلظت و میزان دوز دارویی و همچنین زمانبندی دقیق توزیع دارو در بدن به جهت کنترل بهتر بیماری می باشد. (Xitian Pi

a,c,2009:160)

کپسول های فعال ساخته شده توسط سیستم های میکروالکترومکانیک به دلیل قابلیت کنترل همه جانبه آنها مزایای بیشتری نسبت

به کپسول های معمول را فراهم می نمایند، همانگونه که فرایند دارورسانی می تواند به طور فعال پس از کاشت یا بلعیدن کنترل شود و

حتی وسیله ی دستگاه سنجش مسافت مشغول بکار گردد. (N. M. Elman 2009)

هدف اصلی از این مقاله توسعه مکانیزم فعال سازی برای کپسول های دارویی جدید وابسته به سیستم میکروالکترو مکانیکی (MEMS)

است. طراحی آزادسازی دارو انحصاری شامل یک نیروی رانشی میکرو و یا عملگر تایمر، یک پوسته محافظ کشویی و یک عامل انتقال می

باشد. آزمایش های آزمایشگاهی و تست حیوانی نشان داد که سیستم جدید می تواند یک جایگزین امیدوار کننده برای مطالعات دارویی

بی وقفه باشد. (Xitian Pi a,c,2009:160)

با توجه به پیشرفت های روز افزون؛ در این شرح به بررسی روش دارو رسانی توسط سیستم میکرو الکترومکانیک می پردازیم و

کپسول هایی با قابلیت آزاد کردن دارو با زمان بندی کنترل شده را مورد بررسی قرار خواهیم داد.

۲- کپسول های کنترل از راه دور RCC^3 (Xitian Pi a,c,2009:160)

^۱Remote controlled capsule

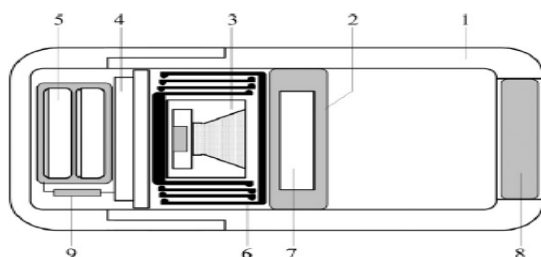
کپسول کنترل از راه دور به طور گسترده در زمینه دارورسانی در محل های خاص استفاده می شود. این کپسول ها یک ابزار قوی برای مطالعه جذب دارو در از طریق مجاری دستگاه گوارش (GI^۲) به حساب می آیند.

در پژوهش حاضر، یک کپسول کنترل از راه دور بر اساس تکنولوژی سیستم میکرو الکترو مکانیکی (MEMS^۳) ابداع شده است.

پارامترهای قابل ملاحظه ای برای ارزیابی کپسول کنترل از راه دور به کار گرفته شده است، پارامترهای قابلیت اطمینان، ابعاد کپسول، حجم مخزن دارو، مدت زمان آزادسازی دارو، نسبت حجم باقی مانده و غیره. به طور کلی، تحویلدارو بدست آمده توسط این کپسول ها برای مطالعات انجام شده باید سریع و کامل باشد.

یکبالن لاتکس کپسول شده به عنوان مخزن دارو است. یک سوزن براساس تقاضا با استفاده از یکژنراتورفرکانس بالا برای نفوذ به مخزن فعال شده است، در نهایت محتویات دارو تخلیه می شود. این کپسول متاسفانه برای مایع نسبت به پودر یا ذرات فرمولاسیون بهتر است.

۱-۲ هندسه کپسول های کنترل از راه دور



شکل ۱ - هندسه کپسول کنترل از راه دور (Xitian Pi a,c,2009:161)

۱-بدنه کپسول از جنس پلی کربنات ۲-پیستون ۳-مولد نیرو ۴-مدار کنترل از راه دور ۵-سلول عملگر ها ۶-رابط عملگر کشویی

۷-نشانگر مغناطیسی ۸-درپوش سیلیکونی ۹-سوییچ مغناطیسی

کپسول مورد بررسی در این مطالعه ۳۰ میلی متر طول و ۱۰،۴ میلی متر قطر که شامل یک پوسته، پیستون جاسازی شده نشانگر مغناطیسی، واحد کنترل از دور، محرک رهاسازی دارو، سیلیکون حلقه ای و سلول های دکمهای توسعه یافته است. دیدگاهگذرایی از RCC جدید در شکل ۱ نشان داده شده است. پوسته پلی کربنات زیست سازگار، که مطابق با الزامات ISO 10993-1 و تست USP ساخته شده است. دو پوسته با هم با استفاده از چسب دستگاه های پزشکی چسبانده شده اند. پیستون و درپوش حلقه ای هر دو ساخته شده از درجه پزشکیلاستومر سیلیکونی هستند.

²gastrointestinal

³Mico-electro mechanical system

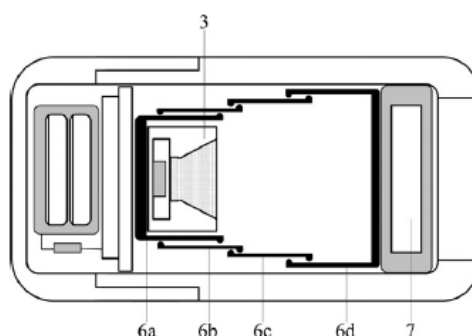


محفظه بین پیستون و درپوش حلقه ایسیلیکونی به عنوان مخزن دارو را تا ۰.۶ میلی لیتر با پودر و یا فرمولاسیون مایع می توان پر نمود. مخزن دارو از محرک آزادسازی دارو توسط یک پیستون جدا شده و با محتوای دارو از طریق سوراخ دایره ای پر شده و نهایتاً با یک درپوش سیلیکون حلقه ای بسته شده است. برای بومی سازی کپسول بعد از تجویز، یک نشانگر مغناطیسی کوچک در پیستون تعبیه شده است. این اجازه نظارت بر زمان واقعی موقعیت کپسول با استفاده از یک سیستم مغناطیسی پوشیدنی ردیابی را می دهد. سلول دکمه ها تصویر برداری اشعه X غیر شفاف و نیز تجسم در دسترس نانو بیکپسول در داخل بدن را ایجاد می کنند.

همانطور که کپسول به موقعیت از پیش تعیین شده دستگاه گوارش می رسد، اعمال دوز با یک سیگنال RF 330 MHZ منتشر شده توسط دستگاه کنترل از راه دور خارج از بدن به مقداردهی اولیه می رسد. وقتی سیگنال RF توسط مدار کنترل از راه دور مونتاز شده در کپسول دریافت می گردد، به نوبه خود تغذیه عملگر آزادسازی دارو یکپارچه سازی شده با یک آنتن PCB و فرکانس رادیویی عمل دستور به راه اندازی را انجام می دهد. این کار اجازه می دهد تا سلول دکمه ها محکم شده حاضر در کپسول نیروی رانشی میکرو را تامین نماید. مواد از محفظه ها از طریق احتراق سوخت در منبع نیرو رانشی میکرو مجبور به خروج هستند.

برای تقویت امنیت منبع نیرو رانشی میکرو در یک پوسته محافظ کشویی که توسط چهار لایه فلزی ساختگی است قرار می گیرد. درونی ترین محفظه هابه شکل لیوان با لب جوش داده شده توسط یک حلقه فلزی کوچک و پایین به طور مستقیم به کف منبع نیرو رانشی ایمن شده است. منبع نیرو رانشی میکرو از طریق سوراخ پایینی به سختی به مدار کنترل از دور متصل شده است. وسط این دو، لایه به لایه، هر دو با یک جفت از حلقه های فلزی به ترتیب مانند لوله در پایان جوش داده شده اند. لایه ابتدایی دقیقاً مشابه انتهایی بوده و صرفاً از نظر ابعاد با هم متفاوت می باشند و یک حلقه فلزی در لبه داخلی جوش داده شده است. این حدود تماس با دیواره داخلی کپسول و معکوس محافظت تمام لایه های دیگر می باشد.

تا زمانی که کپسول فعال نشده است، چهار لایه فلزی شروع به فعالیت نخواهند کرد (شکل ۱). دو لایه مجاور، قبل از فعال شدن کپسول، یک واحد حرکت می نمایند. همانطور که رانش در بیرونی ترین لایه اعمال میشود در ادامه باعث می شود لایه های کناری را به جلو ببرد. این حرکت لایه به لایه ادامه مییابد تا زمانی که پیستون توسط روزنه خروج مهار گردد. در نتیجه هر یک از لایهها مکان اولیه خود را ترک می کنند و محتویات کپسول از اتاق هدایت تمام می شوند. شکل ۲ شماتیک طرح کلی از پوسته محافظ کشویی هنگامی که منبع نیرو رانشی میکرو فعال می شود را نشان می دهد

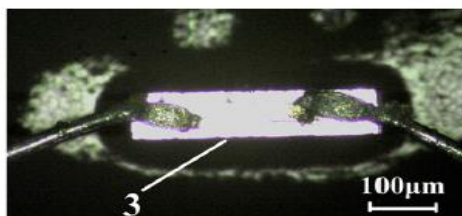




شکل ۲- شماتیک اصل عملیاتی پوسته محافظ کشویی زمانی که منبع نیرو رانشیمیکروفعلمی باشد. (۳) منبع نیرو رانشی میکرو ، (A۶) لایه اول، (B۶) لایه دوم، (C۶) لایه سوم، (D۶) لایه چهارم، (۷) پیستون با نشانگر مغناطیسی (Xitian Pi a,c,2009:162)

۲-۲ ساخت منبع نیروی رانشی

منبع نیرو رانشیمیکرو جزء حیاتی از کپسول کنترل از راه دور جدید است. منبع نیرو رانشی میکرو از یک محفظه احتراق پر شده با سوخت، جرقه زن میکرو ، مدار الکترونیکی و سیم اتصال تشکیل شده است. شکل ۳ شماتیک منبع نیرو رانشی منفرد و یک عکس از جرقه زن میکرو ساختگی رانشان می دهد. از آنجا که منبع نیرو رانشی شامل اجزاء بدون حرکت مانند پمپ ها، خطوط سوخت و سوپاپ ها است ، کل سیستم کاملا یکپارچه می باشد، در نتیجه دستیابی به بازده فضای بزرگ و قابلیت اطمینان امکان پذیر است. دیوار محفظه احتراق از خلوص مس بالاتوسط فلزکاری دقیق و منطقه توخالی به عنوان یک حوضه های کوچک با ارتفاع ۳،۵ میلی متر، شیب ۱۲ درجه ، قطر بزرگبازشدن ۶ میلی متر و قطر کوچک باز شدن کوچک ۴ میلیمترساخته شده است. اساس حفره توسط یک مدار الکترونیکی که در آن جرقه زن در مرکز قرار دارد و در ارتباط با سیم اتصال محکم شده است می باشد.





شکل ۳- شماتیک منبع مولد نیرو میکرو و یک عکس از جرقه زن (Xitian Pi a,c,2009:162)

۱- اتاق احتراق ۲- تخته مدار الکترونیکی ۳- جرقه زن میکرو ۴- سیم اتصال ۵- سوخت.

میکرو جرقه زن یا میکروهیتر از طریق فرآیند ریزماشینسازی سیلیکون ساخته می شود. رسوب شیمیایی بخار کم فشار (LPCVD) برای پیش بینی ترکیبات سیلیکون فیلم نازک بر روی بستر مورد استفاده قرار گرفت. دو لایه فلز پس از آن در پوشش ماقبل پراکنده شدند و روی آن فیلم نازک تیتانیوم- تنگستن به کار گرفته شد تا از شرایط خصوصیات دستگاه اطلاع گرفته شود. در نهایت، تکه هایی با ضخامت ۱۰۰ میکرون و جرقه زن منفرد میکرو با ۵۰۰ میکرون طول و ۱۰۰ میکرون عرض توسط فرآیند scribing IC شکل گرفت.

منبع نیرو رانشی پس از فرآیند ساخت مونتاژ شد. اول، جرقه زن میکرو به تخته مدار الکترونیکی با استفاده از چسب عایق متصل شد، سپس توسط فرآیند اتصال اولتراسونیک با سیم $\varnothing 30$ متر سیلیکون آلومینیوم به آن متصل شد. تخته مدار الکترونیکی در پایین محفظه احتراق با استفاده از چسب دستگاه های پزشکی محکم شد. دوم، مقدار دقیق سوخت، پودر سیاه و سفید مخلوط در این مطالعه (نیترا پتاسیم ۷۴٫۶٪، ۱۱٫۹٪ گوگرد، ۱۳٫۵٪ زغال)، در داخل محفظه احتراق رسوب شده است. جرم سوخت به دقت از نظر پارامترهای به عنوان اصطکاک پوسته محافظ کشویی، پیستون و در پوشش حلقه ای و غیره محاسبه شد و به نوبه خود برای ۲۵-۳۰ میلی گرم بهینه سازی شد. کار پر کردن سوخت در یکهود انجام شد. مصرف برق منبع نیرو رانشی میکرو برای روشن کردن پیشرانده ۱۲۰ میلیوات به بالا بوده که با تکنولوژی MEMS کاهش یافته است.

۲-۳ نتایج حاصل از کپسول کنترل از راه دور

کپسول کنترل از راه دور ساخته شده در شکل ۴ نشان داده شده است. اندازه آن مشابه و یا کوچکتر از یک کپسول خوراکی

معمولی است. بنابراین انتظار نمی رود مشکلی برای بلعیدن داشته باشد. بدنه کپسول اصلی از پلی کربنات های خوراکی بی خطر است مکانیسم فعال سازی آن منجر به فشار مثبت در داخل محفظه پشت پیستون می شود و به طور موثر می تواند

⁴Low-pressure Chemical vapor deposition

ریفلاکس دارو در طی فرایند فعال سازیرا از بین ببرد. در مطالعه آزمایشگاهی، کپسول جدید با موفقیت محلول آمینوفیلین و مخلوط پودرسالین را در تمام ۱۶ مورد تحویل داده است. همانطور که جدول نشان می دهد، میانگین محلول آزاد شده در شیشه 0.04 ± 0.63 استوپودر 0.04 ± 0.70 می باشد. علاوه بر این درصد متوسط از باقی مانده در کپسول 0.8 ± 5.7 برای پودر می باشد، که با اختلاف زیاد از 0.2 ± 0.1 محلول است.



شکل ۴- نمای کامل بیرونی یک کپسول کنترل از راه دور (Xitian Pi a,c,2009:163)

جدول ۱- مدت زمان آزادسازی دارو و درصد حجم باقی مانده در آزمایش های آزمایشگاهی

مرحله	حالت مایع		حالت پودر	
	زمان (ثانیه)	درصد حجمی	زمان (ثانیه)	درصد حجمی
۱	۰,۶۶	۰,۱۱	۰,۷۸	۶,۴
۲	۰,۶۷	۰,۰۹	۰,۷۲	۴,۸
۳	۰,۶۵	۰,۱۰	۰,۶۸	۵,۷
۴	۰,۵۶	۰,۰۸	۰,۷۵	۴,۶
۵	۰,۶۸	۰,۱۲	۰,۷۰	۵,۳
۶	۰,۶۲	۰,۰۹	۰,۶۶	۵,۷
۷	۰,۵۸	۰,۰۷	۰,۶۷	۶,۶
۸	۰,۶۴	۰,۱۰	۰,۶۹	۶,۴
میانگین	۰,۶۳	۰,۰۹۵	۰,۷۰	۵,۶۹
پراکندگی	۰,۰۴	۰,۰۲	۰,۰۴	۰,۷۵

مکانیسم فعال سازی RCC جدید در هر دو شرایط آزمایشگاهی و مطالعات روی جانور زنده عملی است، هر چند بهینه سازی بیشتر فرآیند مونتاژ دستگاه برای کاهش میزان شکست در عملکرد دستگاه ضروری است.

۳- کپسول های دارورسانی مبتنی بر تایمر CDDS⁷ (Yinping Zhuanga,b, Wensheng Houa, 2011:211)

با توسعه تکنولوژی ساخت میکرو، دستگاه های مبتنی بر MEMS برای بسیاری از دارورسانی های تحت کنترل زمانی پیشنهاد شده اند، که توسط کپسول های الکترونیکی خوراکی برای دارورسانی در محل خاص در کانالهای روده توسعه یافته اند. در اصل تایمر الکترونیکی مبتنی بر میکروکنترلر به عنوان بستر زمان بندی مشترک برای دقت و تحریک محرک برای تایمر آزادسازی دارو استفاده می شود. در این تحقیق، یک سیستم دارورسانی وابسته به زمان با اشاره به کپسول الکترونیکی، معرفی شده اند. با این سیستم دارورسانی تحت کنترل تایمر، غلظت دارو در خون از پیش تعیین شده را می توان با آزاد کردن دارو در نقطه زمانی دقیق بدست آورد. علاوه بر این، این سیستم دارورسانی را می توان برای ساندن دوز مناسب به بیماران مبتلا به آسم و فشار خون بالا در زمان شیوع استفاده نمود. کپسول الکترونیکی ارائه شده از طریق شرایط آزمایشگاهی و در داخل بدن حیوانات آزمایشگاهی تست شد.

۲-۲ هندسه کپسول های مبتنی بر تایمر

کپسول الکترونیکی ارائه شده برای دارورسانی وابسته به زمان شامل چهار جزء اصلی است: (۱) تایمر اندازه گیری برای کنترل آزادسازی دارو، (۲) واحد محرک برای ساندن دارو به دستگاه گوارش، (۳) محفظه میکروسیالی برای مخزن دارو، (۴) منبع انرژی برای تامین قدرت تایمر اندازه گیری و واحد محرک. این اجزا برای تشکیل کپسول قابل خوردن همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است با یکدیگر ادغام می شوند. هنگامی که سیستم روشن می شود، تایمر اندازه گیری شروع به اجرا روال زمان بندی خود می کند. زمانی که به نقطه برنامه ریزی شده برسد، تایمر اندازه گیری، یک پالس به واحد محرک می فرستد، که دوز مناسب دارو از مخزن از طریق کشیریک طرفه فعال شده توسط تحریک پیستون توزیع کند. این کپسول دارای یک رابط کاربری است که اجازه می دهد پارامتر زمان تنظیم شود و یک سیگنال شاخص برای نظارت بر وضعیت کار کپسول نمایش داده شود.



الف ب

شکل ۵- کپسول مبتنی بر تایمر در دو حالت الف- غیر فعال ب- فعال

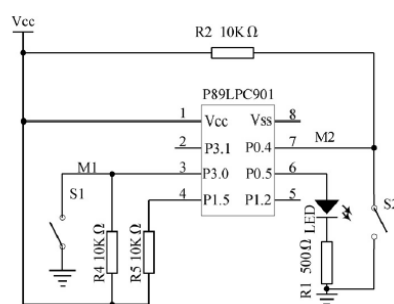
⁷Colon Drug Delivery Systems

۱- تایمر ۲- پیستون ۳- پوسته ۴- مخزن دارو ۵- قسمت متحرک ۶- منبع تغذیه

(YinpingZhuanga,b, Wensheng Houa,2011:212)

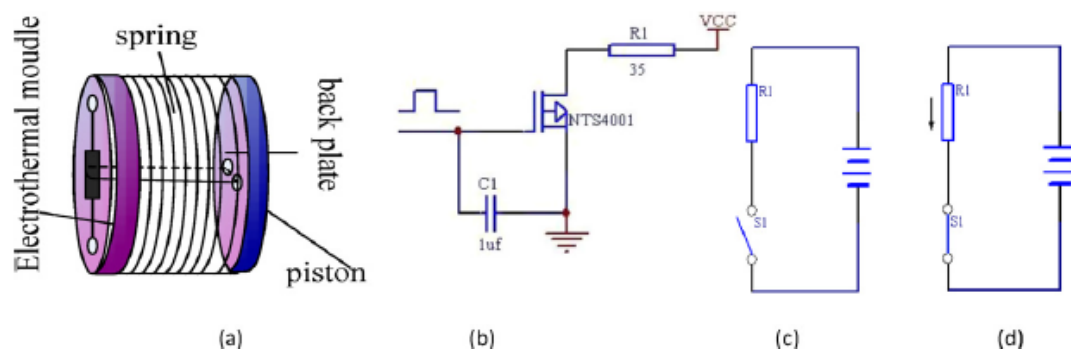
تایمر اندازه گیریمولفه هسته ای کپسول های الکترونیکیاست که با استفاده از میکروکنترلر تک تراشه ای P89LPC901 کنترل زمانی می شود. زمان بندی توسط یکتایمر نگهبان از روی تراشه نوسانگر جداگانه تعیین می شود.همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده، پارامتر زمانی توسط وضعیت P3.0 و P0.4 که به ترتیب بوسیله ی S1 و S2، تحت کنترل هستند تعیین می شود. هنگامی که S1 روشن باشد، ولتاژ در پین ۳ (برای P3.0) کم می باشد، که مطابق "0" یا هنگامی که S1 خاموش است مطابق "1" می باشد. در همین راستا، P0.4 برابر "0" یا "1" هنگامی که S2 خاموش یا روشن می باشد تنظیم می گردد. به این معنا که، همگی با هم چهار ترکیب برای زمان برنامه ریزی شده پیکربندی P3.0 و P0.4 دارند. پارامترهای زمانی نمونه در آزمایش های ما با تنظیم این دو پین مورد استفاده در جدول ۱ داده شده است. LED متصل به P0.5 (یا پین ۶) به عنوان شاخص می باشد که به مدت ۳ ثانیه روشن استفاده میشود. از دستگاه های خارجی تراشه تایمر، R1 مقاومت جریان محدود می باشد و R2، R4، R5 و R5 به عنوان مقاومت جلوگیری کننده عمل می کنند.

پس از آنکه P0.4 و P3.0 تنظیم شده اند، یکتایمر نگهبان برای فراخوانی وقفه در هر ثانیه استفاده می شود و یک روال سرویس وقفه پس از آن برای حساب کردن تعداد وقفه ها استفاده می شود. این وقفه در هر ثانیه تکرار می شود تا زمانی که شمارنده به مقدار زمان از پیش تعیین شده می رسد. در نهایت، یک پالس کنترل به واحد محرک ارسال می شود



شکل ۶- مدار عملگر سیستم کپسول مبتنی بر تایمر (YinpingZhuanga,b, Wensheng Houa,2011:212)

همانطور که در شکل ۷-۲ نشان داده شده است، واحد محرک اولین نمونه ما شامل یک پیستون، فنر و ویکماژولالکتروحرارتی است. پیستون فنر الکتریکی دارای ساختاری چند لایه می باشد ماژولالکتروحرارتی مانند یک سوئیچ پاست که باید در زمانی که فنر منقبض شده نیاز دارد آرام دارو را از کپسول به محل مشخص فشار دهد روشن شود. شماتیک مدار واحد برق و واحدالکتروحرارتی در شکل ۷b آمده است، که در آن $R1$ مقاومت حرارتی می باشد و NTS4001 یک سوئیچ CMOS است. درجه حرارت های مقاومت حرارتی توسط گیت ورودی سیگنال مورد نظر NTS4001 تعیین می شود. هنگامی که یک ولتاژ کم به گیت NTS4001 اعمال شود، ترانزیستور خاموش خواهد شد و در نتیجه هیچ جریان حرارتی نمی تواند در مقاومت جریان پیدا کند (شکل ۷c). در نتیجه، فنر فشرده باقی خواهد ماند و هیچ دارویی توزیع نمی شود (شکل ۷a). از طرف دیگر، هنگامی که در گیت NTS4001 یک پالس مثبت می رسد، ترانزیستور روشن می شود و جریان که از طریق مقاومت حرارتی $R1$ جاری می شود، به اندازه کافی حرارت تولید می کند (شکل ۷d) که باعث می شود که اتصال به سرعت ذوب شود و بسوزد. پس از آن، فنر فشرده برای تحریک کردن پیستون باز می شود. در نهایت، تحریک پیستون موجب خواهد شد که دارو از اتاق مخزن دارو خارج شود (شکل ۷).



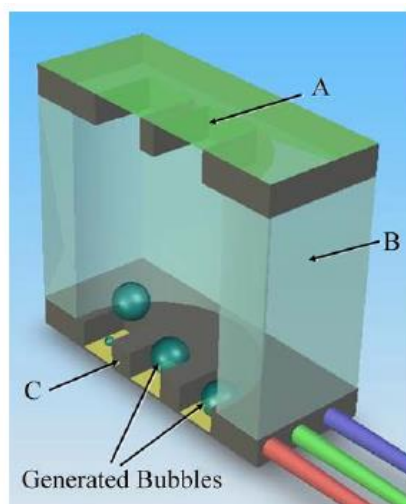
شکل ۷- واحد محرک: (a) ساختار واحد محرک، (b) طرح کلی مدار واحد محرک، (c) سوئیچ زمانی که سیگنال ورودی کم است باز می باشد (d) سوئیچ هنگامی که سیگنال ورودی بالاست بسته است. (Yinping Zhuanga, b, Wensheng Houa, 2011:213)

۳-۳ نتایج حاصل از بکارگیری کپسول مبتنی بر تایمر

کپسول نمونه دارای طول ۳۰،۰ میلی متر، قطر خارجی ۱۰،۶ میلی متر و وزن خالص ۳،۱ گرم (قبل از بارگذاری دارو) ساخته شده

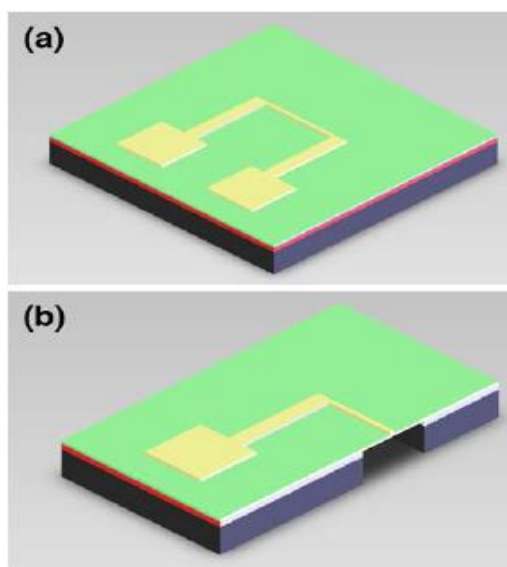
است. این مخزن کپسول دارو می تواند ۰،۵ میلی لیتر دارو مایع را حمل کند. کپسول نمونه در شرایط آزمایشگاهی و هم در بدن حیوانات زنده مورد آزمایش قرار گرفت و کاملاً موفقیت آمیز بود. نتایج تایید کرد که کپسول های الکترونیکی طراحی شده می تواند دارو را در نقطه زمان دقیق آزادسازی و توزیع دارو از مخزن به طور کامل انجام می شود. در مقایسه با میکرو کپسول گزارش شده در مقالات، کپسول الکترونیکی پیشنهادی در دقت و صحت زمان آزادسازی دارو برتر می باشد و تاثیر پذیری از مایع دستگاه گوارش ندارد. برای

داده اند که زیست سازگار می باشند. لایه تحریک توسط میکرو مقاومت ها، که یک بار فعال شده اند و به سرعت و به صورت محلی مایع موجود برای تولید حباب هارا گرم می نمایند تعریف می شود. افزایش فشار ناشی از حباب های پاره غشاء و جت محلول ، تحویل ۲۰ میکرولیتر در ۴۵ ثانیه را باعث می شود.

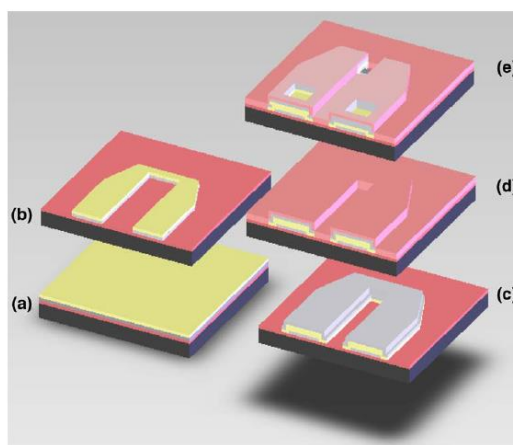


شکل ۸- مقطع بارگزاری صفحه کپسول سه لایه A-لایه غشاء و فرآیندهایغشایی ، B-لایه مخزن ، C-لایه تحریک (N. M. Elman2009:22)

ساخت دستگاه از سه مرحله جداگانه پهنشانی و فرآیندهای آن، ساخت مخزن و محرک تشکیل شده است. این مراحل با توجه به ساختارمدولار دستگاه، همانطور که در شکل ۸ نشان داده شده استمستقل هستند. مراحل ساخت این لایه های جداگانه در شکل ۹ و ۱۰ شرح داده شده است. لایه ابتدایی با استفاده از تکنولوژی ماشینکاری میکرو ساخته شده است و از طیفیاز SIN همراه با لایه نشانیتلا ، که بعنوانسنسور عمل می کند تشکیل شده است. فیوز هنگامی که یکپوسته پشت سر هم باشد می شکنند و در نتیجه مدار باز می تواند با اندازه گیری مقاومت در سراسر فیوز شناسایی شود. محرک نیز با استفاده از تکنولوژی میکرو ماشینکاری در ۱۰۰ میلی متر زیر لایه SCS ساخته شده است. مخزن به شکل ۲،۲۵ میلی متر ضخامت قطعات پیرکس ۷۷۴۰ ساخته شده ، که برای تعریف مخزن مورد استفاده قرار گرفت و پس از آن کمی درشتتر خرد شد. جزئیات خاص مربوط به فرآیندهای ساخت را می توان در الکترونیک تکمیلی مواد یافت. دستگاه نهایی بسته بندی شده در شکل ۱۱ نشان داده شده است.



شکل ۹- ترتیب ساخت برای لایه نشانی (a) الکتروود در طلا رسوب شده در Si_3N_4 (سبز) و SiO_2 (قرمز). (b) اچینگ سیلیکون برای رها سازی پوسته و فرآیندهای لایه نشانی. (N. M. Elman2009:23)



شکل ۱۰- ساخت بخش محرک. (A) SiO_2 ، تیتانیوم، رسوب طلا در بستر SCS. (B) الکتروود. (C) انطباق لایه ها با یکدیگر (تیتانیوم، طلا). (D) رسوب SiO_2 (سیلیس). (E) الکتروودهای VIAS و قرار گرفتن در معرض تیتانیوم. (N. M. Elman2009:23)



شکل ۱۱- شکل و ابعاد نهایی کپسول ساخته شده (N. M. Elman 2009:24)

۳-۴ نتایج حاصل از بکارگیری کپسول های قابل کاشت

پس از آنکه سه مجموعه آزمایش برای مشخص کردن عملکرد دستگاه انجام شد. آزمایش اول شامل خصوصیات الکتریکی دستگاه در شرایط آزمایشگاهی با انتشار یک ماده رنگی است. این آزمون حیاتی از لحاظ کمی مصرف برق دستگاه را تعیین می کند و از نظر کیفی نرخ آزادسازی را مشخص می نماید. آزمایش دوم از لحاظ کمی میزان انتشار با استفاده از هورمون ضد ادراریبیرچسپدار را تعیین می کند. آزمایش سوم به لحاظ کمی اثرات مکانیسم تحریک در تجزیه دارو با استفاده از کروماتوگرافی مایع با فشار بالا (HPLC) را تعیین می نماید این روش اولین کپسول قابل کاشت در بدن بر اساس تکنولوژی MEMS است که یکپلت فرم برای برنامه های که نیاز به تحویل سریع دارو دارند را فراهم می کند. بهترین نامزد برای کپسول های قابل کاشت به روش سیستم های میکرو الکترومکانیکس شرایطی است که همزمان کم دارو نیاز می باشد.

مسئله بالقوه مربوط به استفاده از این دستگاه حضور قطعه نیتريد سيليكون بعد از فعال سازی می باشد. این قطعات تأثیر بسیار محدود در بافت اطراف آن در لحظه ترکیدن غشای را به نمایش می گذارند. جرم یک قطعه $0.2 \times 400 \times 400$ میکرومتر از نیتريد سيليكون با چگالی 3.4 g/cm^3 و وزن 0.11 نانوگرم می باشد، که نشان دهنده تأثیر بسیار محدود در بافت اطراف دستگاه است. قطعات آزاد شده پس از فعال شدن دستگاه انتظار نمی رود از محل قرار گرفته خارج شوند. راه حل دیگر برای این مشکل پیاده سازی لایه طلا به جای سيليكون نیتريد می باشد. لایه اصلی و فرآیندهای لایه نشانی طلا را می توان با عبور یک پالس از آن ذوب نمود. این روش دارورسانیستری از تکنولوژی می باشد که برای بسیاری از کاربردهای پزشکی قابل استفاده است. برای ارائه دارورسانی مداوم و بدون هر گونه تخریب های بزرگ نشان داده شده است. کپسول های کاشتنی مبتنی بر سیستم میکروالکترومکانیک نامزد ایده آل برای بیماری های که نیاز به درمان فوری و سرپایی افراد در معرض خطر دارد می باشد و به درمان سریع و موثر افراد منجر می شود. ما بر این باوریم که پیامدهای ناشی از این بستر تکنولوژی به طور قابل توجهی می تواند در بهبود میزان نجات بیماران در درمان سرپایی موثر باشد.

۵- جمع بندی و نتیجه گیری

با توجه به رشد تکنولوژی و قابلیت بهره برداری و استفاده از ماشین کاری های میکرو و همچنین نیاز بشر به درمان بیماری ها به کمک روش های سریع تر، مطمئن تر و بدون درد محققین علم مهندسی مکانیک می توانند به نیاز های روز بشر به گونه ای نوین پاسخگو باشند.

نتایج تایید کرد که کپسول های الکترومکانیک می تواند دوز مناسب دارو را در زمان مناسب ارائه کند. در تمام آزمایش های انجام شده، کپسول الکترومکانیک پیشنهادی می تواند آزادسازی دارو خود را در زمان دقیق همانگونه که برنامه ریزی شده شروع کند.

(Xitian Pi a,c, 2009:163)



چشم انداز آینده‌های کپسول‌ها بعد از اثبات کارایی آن برای تمامی انسان‌ها و ادغام دستگاه در پلت فرم‌های بی‌سیم با قابلیت کنترل از راه دور با ابعاد و مسافت‌های زیاد، می‌تواند برای تشخیص خاص که دائماً در معرض خطر قرار دارند اعم از سالمندان در معرض حملات قلبی، نیروهای نظامی در میدان‌های جنگ، بیماران دیابتی، بیماری‌های خطرناک و گیردار بدون امکان نزدیک شدن پزشک به بیماران، می‌باشد. این دستگاه را می‌توان به صورت زیرپوستی در اقلشار هدف به منظور درمان شوک در درمان سرپایی کاشت و یا توصیه به بلعیدن در هنگام خطر نمود. یکی دیگر از استفاده‌های بالقوه این دستگاه برای بیماران که از تشنج از شرایط مانند شوک آنافیلاکتیک می‌برند که معمولاً آدرنالین برای آنها استفاده می‌شود، ما همچنین در حال تحقیق استفاده از کپسول‌های کاشتی و بلع‌یابا سرعت بازسازی و تحویلدارو هستیم. این‌یکربندی دستگاه اجازه می‌دهد داروها برای دوره‌های طولانی زمانی، بدون درد و رنج از تخریب حرارتی و هیدرولیز استفاده شوند. داروها تنها می‌توانند در صورت تقاضا بازسازی شوند. در نتیجه می‌تواند در تعداد زیادی از برنامه‌های پزشکی که در آن زیرپوستی، عضلانی و یا تحویل‌زیر پوستی نیاز است با توجه به وضعیت خاص مورد نیاز مفید باشد. (N. M. Elman 2009)

تشکر و قدردانی

لازم می‌دانم مراتب سپاس بی‌حد خود را نسبت به استاد گرانقدر جناب آقای دکتر مجتبی کلاهدوزان اعلام نمایم که اگر نوشته‌ای در رابطه با مباحث مبتنی بر سیستم‌های الکترومکانیک از اینجانب نشر می‌یابد حاصل تلاش‌های ایشان در آموزش این مبحث مهم برای بنده بوده است.

مراجع

- Xitian Pi a,c,*, Hongying Liua,c, Kang Wei a, Yulin Lina, Xiaolin Zhenga,b, Zhiyu Wen (2009). **A novel remote controlled capsule for site-specific drug delivery in human GI tract**, *International Journal of Pharmaceutics* 382 (2009) 160–164
- Yinping Zhuanga,b, Wensheng Houa,*, Xiaolin Zhenga, Zhigang Wangc, Jun Zheng d, Xitian Pi a, Jianguo Cui a, Yingtao Jiange, Shizhi Qianf,g,**, Chenglin Penga (2011). **A MEMS-based electronic capsule for time controlled drug delivery in the alimentary canal**, *Sensors and Actuators A* 169 (2011) 211–216
- N. M. Elman, H. L. Ho Duc, M. J. Cima (2009). **An implantable MEMS drug delivery device for rapid delivery in ambulatory emergency care**, *Springer Science. Biomed Microdevices* 2009 Jun;11(3):625-31. doi: 10.1007/s10544-008-9272-6
- B. Kundu, C. Soudrapandian, S.K. Nandi, P. Mukherjee, N. Dandapat, S. Roy, B.K. Darra, T.K. Mandal, D. Basu, R.N. Bhattacharya (2010), **Development of new localized drug delivery system based on ceftriaxone-sulbactam composite drug impregnated porous hydroxyapatite: a systematic approach for in vitro and in vivo animal trial**, *Pharmaceutical Research* 27 1659–1676
- Y. Ai, S.E. Yalcin, D. Gu, O. Baysal, H. Baumgart, S. Qian, A. Beskok, (2010) **A low-voltage nano-porous electroosmotic pump**, *Journal of Colloid and Interface Science* 350 465–470
- R. Gröning, I. Danco, R.S. Müller, (2007), **Development of sensor elements to control drug release from capsular drug delivery systems**, *International Journal of Pharmaceutics* 340 61–64
- N.M. Elman, S. Krylov, M. Sternheim, Y. Shacham-Diamand, (2008), **Multiple aspect-ratio structural integration in single crystal silicon (MASIS) for fabrication of transmissive MOEMS modulators** *J. Micro-system Technol.* 14, 145–293



A MEMS-based electronic capsule for time controlled drug delivery in the body

MohammadhoseinNasresfahani, master student of Mechanical Engineering –
Manufacturing
Mechanical Engineering Department, Najafabad Branch, Islamic Azad University,
Isfahan, Iran
mohammadhoseinnasr@gmail.com

Abstract

capsule has been extensively used in the field of site-specific drug delivery. It is a potent tool to study the regional drug absorption of the body. Capsule-based microelectromechanical system operator in the body into three categories: Implantable Rapid Drug Delivery, The performance of all of its delivery to the extent necessary and precise control over certain time periods, and it a great alternative to drug delivery in specific locations ranging from the gastrointestinal tract or in other parts of the body are planting, The purpose of the construction and efficiency of these drugs Deal with the patients who for some reason are not able to use the drug on a regular basis Or if the drug dose, they should be absorbed completely accurate and on time. The capsule manufacturing of mechanical parts based on MEMS-based methods and techniques are LPCVD.

Key word :Micro-Electromechanical systems, MEMS, controlled drug delivery system, Delivery method, Drug Delivery