

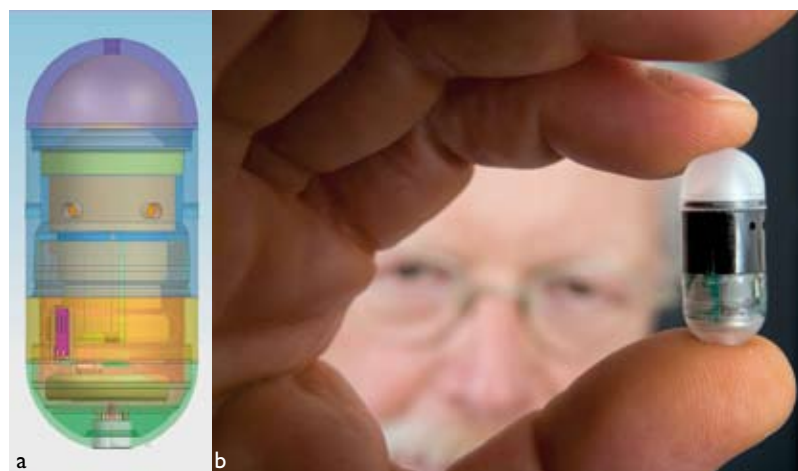
Doseer **medicijn** waar het moet zijn

Meestal komt een medicijn via de mond het lichaam in. Maar dat medicijn weet niet waar het zijn heilzame werking precies moet uitoefenen. Dus heeft conventionele medicijntherapie te kampen met ongewenste effecten, bijvoorbeeld bijwerkingen door overdosering en – in het ergste geval – geen werking. De 'intelligent Pill' – iPill – van Philips, daarentegen, is een zelfdenkende pil die op zijn weg door het spijsverteringskanaal een medicijn exact op die plaats doseert waar werking gewenst is. Die pil – met een lengte van 26 mm en een diameter van 11 mm – heeft niet alleen dat medicijn en batterijen aan boord, maar ook allerlei meet-, communicatie- en doseerinstrumentarium. En natuurlijk een microprocessor die de intelligentie van de pil voor zijn rekening neemt.

• Frans Zuurveen •

Al enige jaren beschikt de geneeskunde over de camerapil. Deze heeft dezelfde – internationaal gestandaardiseerde – afmetingen als de iPill. De camerapil levert drie beelden per seconde en stuurt die via een transmitter, een zender, naar een draagbare geheugenunit.

De intelligente pil van Philips, zie Afbeelding 1, heeft niet alleen een zender aan boord, maar zelfs een complete transceiver. Dat is een combinatie van een zender en ontvanger die in twee richtingen communiceert met een draagbare unit. In feite bestaat het complete iPill-systeem uit de eigenlijke disposable – dus eenmalig te gebruiken – pil, een leerstation waarin de pil kan worden geprogrammeerd, de unit die de patiënt op zijn lichaam draagt en de software die het gedrag van de pil bestuurt.



Afbeelding 1. De intelligente pil van 26 bij 11 mm van Philips Research.

- (a) Het ontwerp.
(b) Een prototype.

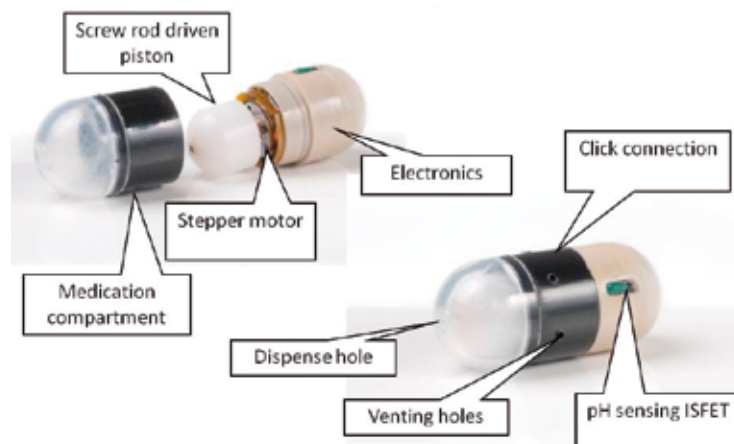
Betrouwbaarheid voor alles

Het zou voor de hand liggen om moderne miniaturiserings-technologie als MEMS en/of MST te gebruiken voor een pil waarvan de afmetingen zo klein mogelijk moeten zijn. Maar het bezwaar daarvan is dat het aantonen van de betrouwbare werking veel tijdrovender is dan die van een product met conventionele technologie.

Daarom is in het iPill-project van Philips Research gekozen voor 'robuuste' technologie door enkele kant-en-klare componenten 'uit de handel' te betrekken. Dat zijn in de eerste plaats de twee batterijen, die ook worden toegepast in uiterst kleine gehoorapparaten. Verder bevat de iPill een miniatuur-stappenmotor die in aantallen van miljoenen per week voor de focusseermechanismen in CD- en DVD-spelers wordt gemaakt. Iets dergelijks geldt ook voor de transceiver, die identiek is aan de elektronica in een moderne autosleutel met afstandsbediening. Wel zijn er voor diverse elektronische functies speciale geïntegreerde schakelingen ontwikkeld, zogeheten ASICs: Application Specific Integrated Circuits.



Afbeelding 2. De iPill bestaat uit twee delen, die op elkaar kunnen klikken. Rechts het gedeelte dat het medicijn bevat.



Afbeelding 3. De diverse onderdelen van de intelligente pil.

De intelligente pil is ontworpen in de vorm van twee afzonderlijke delen, zie Afbeelding 2, die simpel op elkaar kunnen worden geklikt. Het ene deel bevat de 'payload' van 0,3 ml medicijn. Het is de bedoeling dat dit deel in de toekomst zal worden geleverd door de farmaceutische industrie. Het andere deel bestaat uit de doseerpomp met de bijbehorende besturings- en communicatiecomponenten. Inmiddels zijn er enkele series van ieder duizend iPill-prototypes, zie Afbeelding 3, gemaakt door het Greenhouse van Philips Applied Technologies, een voorserie-fabricagecentrum voor nieuwe producten in Eindhoven.

De pomp

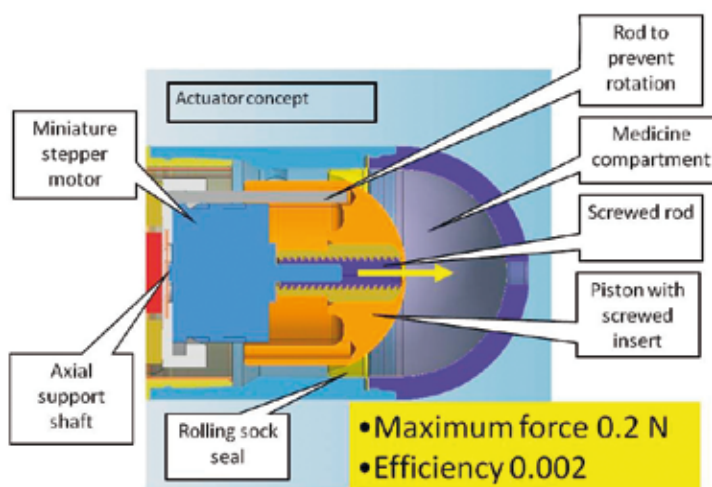
Voor precisietechnologen is de uiterst kleine vloeistofpomp van de iPill heel interessant, zie Afbeelding 4. De pomp bestaat uit een zuiger die wordt aangedreven door een holle schroefspil, die dus het motorkoppel omzet in een kracht. De spil is met een perspassing op de motoras gemonteerd. De afmetingen van M 1,3 x 0,35 van de miniatuurschroefdraad op de spil en in de zuiger maken dit tot precisietechnologie uit de horlogewereld. Te meer daar de passing enerzijds zo ruim moet zijn dat het benodigde koppel door de motor kan worden opgebracht, maar anderzijds niet zo ruim dat de werking onbetrouwbaar wordt. Smering is geen goede keus, want zelfs de viskeuze wrijving bleek voor de CD-motor teveel. Uiteraard heeft de combinatie van miniatuur-stappenmotor en schroefspilaandrijving een laag totaalrendement, circa 0,2%, bij een pompkracht van ongeveer 0,2 N.

Het medicijn is opgesloten in een soort zak, die tijdens het doseren door de pomp tevens als afdichting fungeert. Deze vorm van afdichting wordt ‘rolsoek’ genoemd en is in het verleden ook toegepast in de koudgaskoelmachines van Philips. Het voordeel van de afdichting is dat deze nagenoeg wrijvingsloos is en daardoor ook nauwelijks slijt. Een afdichting met O-ringen of dergelijke zou beslist een te hoog aandrijfkoppel vergen.

Als het medicijn deel van de iPill op het andere deel wordt geklikt, verandert de zuiger de vorm van de medicijnzak van bol in hol. Als daarna, ergens tijdens het traject door het spijsverteringskanaal, de pomp gaat werken, perst de zuiger het medicijn door een kleine opening naar buiten.

De sensoren

De belangrijkste sensor van de iPill is de pH-sensor. Daarnaast heeft de pil een temperatuursensor aan boord. Beide sensoren spelen een rol bij de plaatsbepaling van de pil in het lichaam, waarover later meer. De pH-sensor bestaat uit een ISFET (Ion-Sensitive Field-Effect Transistor) en een referentie-elektrode. De geleidbaarheid tussen source en drain wordt bepaald door de eigenschappen van het laagje op de gate van de ISFET, waarbij het in dit geval gaat om de pH van de omringende vloeistof. De referentie-elektrode bestaat uit een zilverstaafje bedekt met zilverchloride, dat is ‘gedompeld’ in een druppel water met kaliumchloride in een concentratie van 3,5 mol/l. De temperatuursensor is



Afbeelding 4. De aandrijving van de pomp met schroefspil, zuiger en rolsoek. Rechts het reservoir voor het medicijn.

een gebruikelijke PTR, een weerstand met een hoge temperatuurcoëfficiënt, die is geïntegreerd in een ASIC.

Het geheel van sensoren, elektronica die de gepulste gelijkstroom voor de motor levert en de sensorsignalen verwerkt, microprocessor, transceiver, enzovoort, is aangebracht op een zogeheten flexprint, oftewel gedrukte bedrading op een flexibele drager, zie Afbeelding 5. Alleen op deze manier is het mogelijk de elektronica onder te brengen in de uiterst kleine ruimte die overblijft als in de pil het medicijn, de batterijen en de pomp met aandrijving een plaats hebben gekregen.



Afbeelding 5. De complete elektronica inclusief microprocessor en transceiver op flexprint. Rechts en linksonder de antennes.

De plaatsbepaling

Essentieel voor de werking van de iPill is de plaatsbepaling. Daarin speelt de pH-sensor de hoofdrol, aangezien de zuurgraad die de pil op zijn weg door het spijsverteringskanaal meet, nogal varieert. Na het inslikken komt de pil terecht in de maag, waar de pH 1 à 2 bedraagt. De verblijfsduur van de pil in de maag is zeer variabel en hangt af van de voedselinname.

De pil verlaat de maag via de pylorus, de portierspier tussen maag en twaalfvingerige darm. De zuurgraad neemt dan spronggewijs af omdat het milieu in de dunne darm (twaalfvingerige plus nuchtere plus kronkeldarm) ongeveer neutraal is, $pH \approx 7$. Een gelukkig gegeven is dat de verblijfstijd van de pil in de dunne darm redelijk constant is, 4 à 5 uur, en dat geldt ook voor de driftsnelheid van ongeveer 1 m/uur door de darmperistaltiek.

Na de dunne darm komt de pil in de dikke darm, waar het milieu weer enigszins zuur is, met pH 5 à 6. Om de verschillende zure omgevingen van elkaar te scheiden en ook omdat de bacteriën in de dikke darm niet in de dunne darm

mogen terechtkomen, bevindt zich tussen dikke en dunne darm een soort terugslagklep, de ileocaecale klep. De verblijftijd in de dikke darm is sterk variabel, 1 à 5 dagen. Ook de temperatuur speelt een – weliswaar geringere – rol in de plaatsbepaling, omdat ook de temperatuur in het spijsverteringskanaal varieert. In de maag, bijvoorbeeld, wisselt de temperatuur heel sterk als gevolg van voedselinname, wat ook weer een plaatskenmerk is.

Precies doseren

In de hedendaagse interne geneeskunde is het heel problematisch om een medicijn precies op een bepaalde plaats in de dunne darm te doseren, zodat er te vaak een overdosis moet worden gegeven. Dat geldt ook voor het begin van de dikke darm, dat het medicijn niet of heel moeilijk kan bereiken omdat het dan rectaal wordt toegediend.

De iPill biedt voor deze problemen een oplossing, want dankzij de zuurgraadverandering bij de pylorus constateert de pil het passeren van die kringspier exact. De min of meer constante waarde van de pilsnelheid in de twaalfvingerige plus dunne darm maakt het mogelijk de plaats van de pil daarin redelijk nauwkeurig vast te stellen door de tijd vanaf het passeren van de pylorus af te tellen. Voor precisietechnologen die gewend zijn te denken in micro- en zelfs nanometers, is die nauwkeurigheid niet indrukwekkend, voor medici echter beslist wel.

Voor het doseren aan het begin van de dikke darm geldt een gelijksoortig verhaal. Het passeren van de ileocaecale klep wordt gekenmerkt door een toename van de zuurgraad. Ook dat kan een signaal voor de pil betekenen om de zuiger voor de medicijndosering in beweging te brengen. Overigens, in de programmeerunit kan de iPill ook worden aangeleerd zijn payload op meerdere plaatsen af te geven.

Stand van zaken

Technisch gezien is de intelligente Philips pil in principe productierijp, maar het verkrijgen van diverse goedkeuringen is bepaald geen sinecure. Momenteel wordt er gewerkt aan de benodigde CE-keuren. Voor de combinatie van de iPill met nieuwe medicijnen die voor deze nieuwe toepassing in ontwikkeling zijn, ligt de situatie gecompliceerder.

De gangbare gastro-enterologische medicijnen zijn alle voorzien van een of andere beschermlaag – veelal tegen maagzuur – die het zo goed mogelijk doseren op de gewenste plaats mogelijk maakt. In die nieuwe medicijnen ontbreekt die beschermlaag, want ze moeten onmiddellijk hun heilzame werk doen.

Bovendien is er een nieuwe generatie – uiterst kostbare – medicijnen in ontwikkeling, zogeheten biologische medicijnen ('biologics'), bijvoorbeeld voor het genezen van de ziekte van Crohn, een soort darmontsteking. Biologische medicijnen worden op levende cellen in laboratoria gekweekt en komen bij uitstek in aanmerking om met de iPill te worden gedoseerd.

Het belangrijkste medische goedkeuringstraject is dat van de Amerikaanse Food and Drug Administration, de FDA. Het volledige traject kan wel zo'n vijftien jaar in beslag nemen. Daarom richt het iPill-project zich voorlopig op de toepassing van de intelligente pil als onderzoeksmiddel voor de farmaceutische industrie en in de voedingsmiddelenindustrie.

Er is dus nog een lange weg te gaan voordat de iPill een standaardgereedschap van de gastro-enteroloog is. Een weg die – heel terecht – ter meerdere zekerheid van de patiënt moet worden afgelegd. Maar als het eindpunt is bereikt en daarnaast de specialist heeft geleerd met het nieuwe hulpmiddel om te gaan, betekent dat een mijlpaal in de therapie van maagdarmklachten. En een mijlpaal in het toepassen van precisietechnologische technieken uit de hoorapparaten-, horloge- en IC-wereld in de geneeskunde.

Auteursnoot

Frans Zuurveen is freelance tekstschrijver te Vlissingen.

Informatie

www.research.philips.com