

可植入式CMOS 即時釋藥SoC

文·圖／呂學士

心 血管疾病近年來已成為各先進國家的頭號殺手，若能針對此類突發性疾病提供第一時間的及時醫治，即可避免許多悲劇發生。本文提出一種醫療用的系統單晶片（SoC），透過微創手術植入人體後，提供藥物釋放的功能，可藉此提升藥物治療效果，所具備的無線功能也可讓醫療人員對病患進行非侵入性的即時治療。由於成功整合在同一晶片上，不論成本、尺寸與功率消耗條件，均優於現有之技術方案。

微小化及個人化的醫療需求

隨著高齡化社會的到來，「醫療保健」意識抬頭，而隨著微奈米技術日漸純熟，加上半導體電子產業的蓬勃發展，使得生醫產品能夠做到微小化及個人化，帶給生物醫療領域無窮的開發潛力。而近年來，應用在活體內的生理訊號感測和藥物治療漸受注目，科學家們紛紛投入相關的科學研究。

即使我們已有能力隨時感測生理資訊並檢測出疾病，但面臨突發性心血管疾病如心臟病等，若無法於第一時間給予治療，很可能造成無法彌補的遺憾。傳統的吃藥或打針，一來需經過身體循環系統才能到達患部；二來可能需要專業的醫療人員到場，容易因此喪失治療的黃金時間。

此外，癌症為目前人類主要死亡原因之一。針對癌症的醫療除了電療、化療及手術之外，還需要定時給予藥物及止痛劑。藥物經消化系統供人體吸收或經靜脈注射隨血液循環到達患部，其

濃度會被稀釋。為了要達到治療劑量，病人就得承受強烈副作用，癌症患者在忍受多種醫療行為後，早已身心俱疲，服用多種藥物對癌症患者而言，更是另一種痛楚。

有鑑於此，新型的植入式釋藥元件於是被提出^[1]，期藉由精準控制藥量或時間等藥物釋放參數，提供更即時、更有效率的藥物治療。惟美中不足的是，以往植入式的釋藥元件必須和所需要的無線控制電路晶片在PCB電路板上做結合，成本較高且體積大，容易造成植入者的不安和恐懼感。因此，本文提出了一個醫療用可植入式CMOS釋藥系統單晶片（SoC），整合無線控制/驅動電路以及一個藥物傳遞陣列於同一個CMOS矽晶片中^[2]。此晶片相較於現有技術，具有成本較低、體積較小以及低功率消耗等優點，並可透過微創手術植入人體，所具備的無線功能也可讓醫療人員對病患進行非侵入性的即時治療。SoC可釋放如nonapeptide leuprolide acetate、硝化甘油（nitroglycerin）等藥物，適合應用於局部診斷或是癌症治療，也可為心臟病患者提供即時處置。

植入式釋放藥物元件

圖1為釋藥元件結構及模型圖。藥物陣列中的每個單元包含一藥物儲存槽（reservoir）以及覆蓋在儲存槽上方的金屬薄膜（membrane）。晶片上的金屬線（trace）與薄膜相連，用以流通電流。金屬薄膜由多層次的鈦（Ti）與白金（Pt）組成，透過IC後製程微影技術（post-IC photolithography）

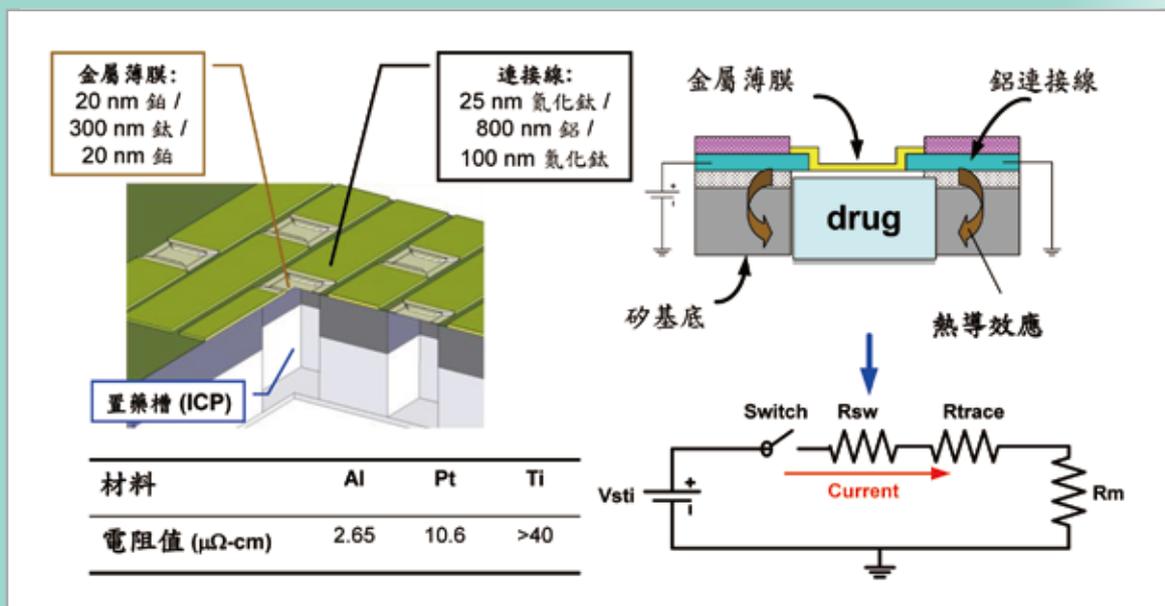


圖1：植入式釋藥元件結構及其模型。

及剝離製程 (lift-off process) 將之實現；而藥物儲存槽則是利用與CMOS製程相容的深層乾式蝕刻 (deep dry etching) 技術，從晶片背面挖洞而成^[3]。之所以會選擇鈦和白金作為薄膜材料，除了其本身材料特性適合此實驗外，更重要的是它們皆已被應用於標準CMOS製程且具有良好之生物相容性。

為了能滿足最後與電路整合的目標，藥物的釋放必須由電訊號所驅動，故在驅動方式的選擇上，採用簡單的電熱式 (Electrothermal) 燃燒。釋放藥物的驅動過程其實和保險絲的原理類似，由於金屬 (Ti/Pt) 薄膜和鋁導線之間的厚度及電阻係數的差異，當通過一大電流時，所產生的焦耳熱會聚集在金屬薄膜中央。且因為薄膜為懸浮結構，產生的熱不易散去，於是溫度快速增加而最終導致薄膜破裂，藥物即可釋放出來；具備了體積小、主動釋放以及固體和液體藥物都可裝填等優點。在所設計的釋藥陣列原型中，共含有8個釋藥單元，可以隨時主動指定某釋藥單元將藥物釋放。

CMOS無線釋藥系統單晶片 (SoC)

無線接收機 (receiver) 採用OOK解調機制，由於不需要混波器及壓控震盪器等元件，占很小的面積，包含共源極前置放大器、串聯放大級、解調用封包檢測電路、數位化比較器以及輸出緩衝器。微處理器 (micro-controller unit; MCU) 內含時脈除法器、解碼器和UART單元。為確保微處理器內的暫存器皆有給定的初始值，以避免錯誤放藥的情形，開機重置電路 (power-on-reset circuit) 也被整合進來。而為了通過大電流於金屬薄膜，開關陣列的尺寸設計相對較大。在運作時，一個RS232規格的外部指令訊號會無線傳送到SoC，並由OOK接收器接收解調；然後晶片上微控制器會根據解調後的指令，透過開關把電流傳送到所選擇之藥物儲存槽外部薄膜，使其活化破裂並釋出藥物。

此晶片含有8個可尋址的藥物釋放單元及其相關電路，以標準0.35微米CMOS製程技術生產，晶片面積為 $1.77\text{mm} \times 1.4\text{mm}$ 。圖2展示了做完後

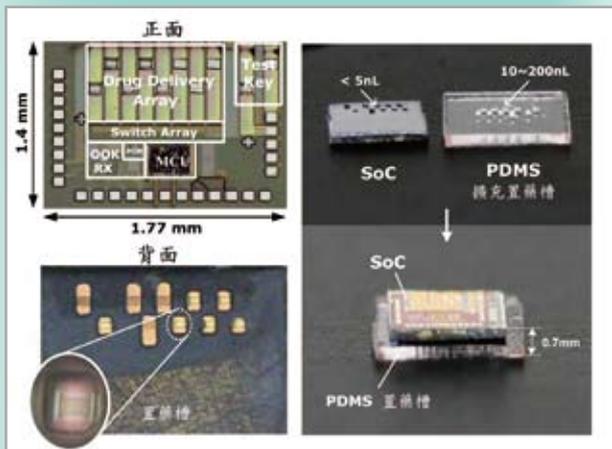


圖2：系統晶片照及添加PDMS擴充置藥槽。

製程後，其正面與背面的晶片照，可以清楚看到藥物儲存槽和表面金屬薄膜。而受限於晶片本身的面積和厚度，可儲存的藥物容積有限；因此，為了達到實用的目的，可將儲藥槽的容積增加。在此，利用軟微影技術（soft lithography technology），以翻模的方式來製作高分子材料聚二甲基矽氧烷（Polydimethylsiloxane, PDMS）的擴

充儲藥槽，其中PDMS亦為生物相容性材料。當黏接完PDMS擴充儲藥槽後，其每個藥物儲存容積約為100nL。

系統封裝設計

圖3為晶片和其系統封裝示意圖。藥物傳遞裝置的電源可以為一種可充電的鋰離子奈米線電池（lithium-ion nanowire battery），擁有很高的能量密度；此外還有一個微型螺旋電感，可以用來作為電感從外部裝置擷取能量，也可當成接收無線指令訊號的環形天線。整個藥物傳遞裝置可放入一個生物相容的PDMS封裝中，避免人體對其產生排斥作用。

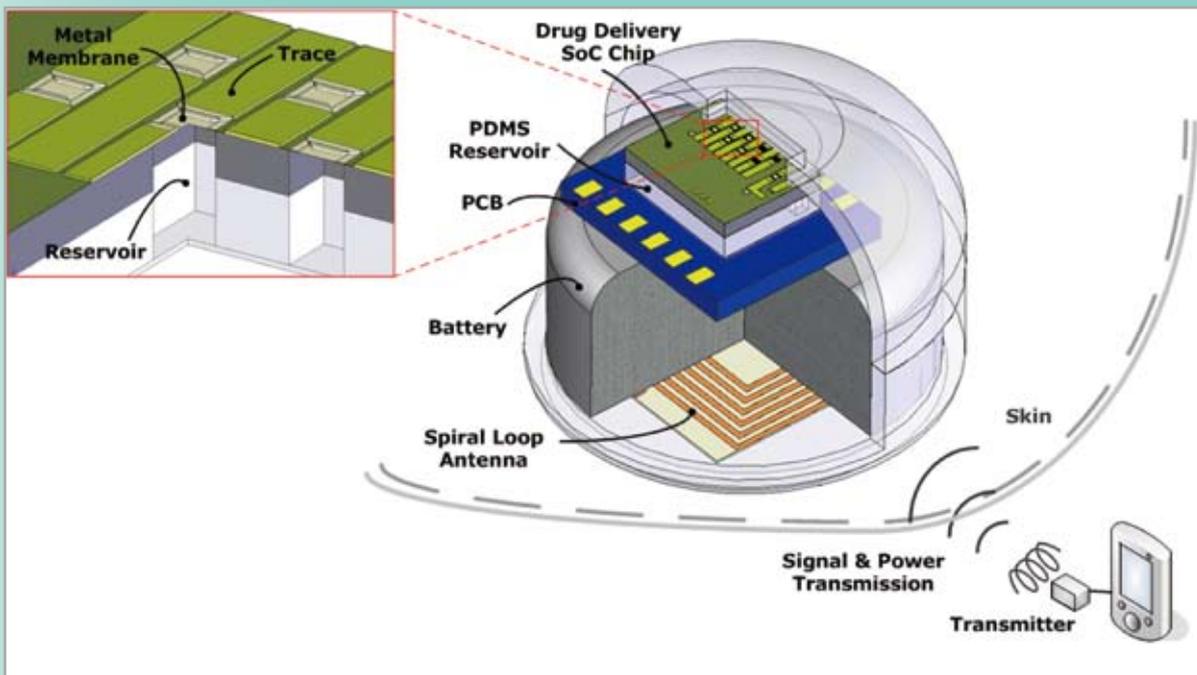


圖3：晶片和其系統封裝示意圖。

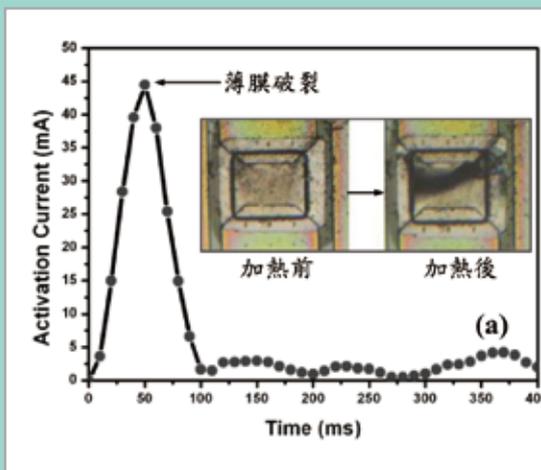


圖4a：金屬薄膜驅動電流的暫態反應。

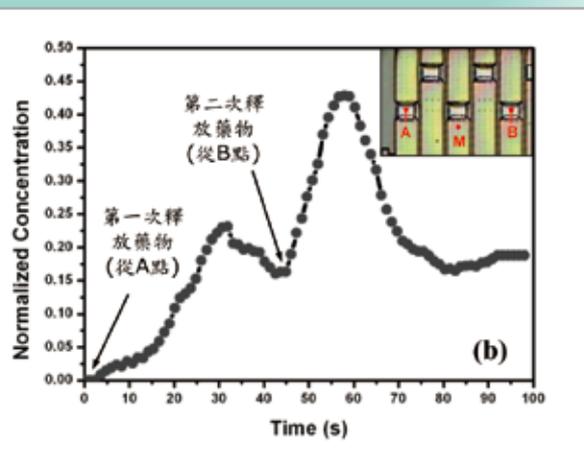


圖4b：量測不同時間釋放之兩開口 (A,B) 間某一點 (M) 藥物濃度對時間關係圖。

藥物釋放量測結果

圖4a為金屬薄膜加熱前後，其動態驅動電流對時間的暫態曲線，從進行活化的電流傳出，到薄膜破裂後釋出藥物所需的時間約為50毫秒 (milliseconds)。由於薄膜面積很小且加熱時間短，所產生的總熱量不高，不會產生破壞人體組織或藥物變質等不良影響。文獻中也有類似的研究指出，當藥物容積為120nL時，上升溫度不會超過 10°C ^[4]。從加熱前後的照片，明顯可看出經MCU指定的金屬薄膜在通過電流加熱後，產生結構上的破裂。這也間接表示，晶片上的CMOS電路在經過必要的後製程步驟後依然可以成功地運作。

此裝置目前仍在實驗室研究階段，尚未在活體內進行實驗。實驗步驟如下：將釋藥裝置浸泡於去離子水 (DI water) 中，並選擇藍色的染劑當作藥物存於儲藥槽內；接著，依序將電流灌到指定的金屬薄膜。當指定的薄膜破裂後，染劑會釋放出來，即可使用顯微鏡搭配CCD攝影機觀察與記錄水中染劑濃度的分布。若水中染劑的濃度可以被控制，即可推論藥物的釋放能被操控。而染

劑的濃度可藉由分析RGB影像中藍色的比例得到。圖4b為觀測兩個不同時間燒破之開口間，某一點的濃度對時間分布圖，可看到在兩次釋放藥物的同時，濃度會有明顯的增加而出現峰值，但是接著藥物濃度會因擴散作用而慢慢減少，到達一穩定值。

結論

我們提出了第一個可無線命令之釋藥系統單晶片，整合釋藥元件與電路，體積及成本均可大為減少。該晶片具有生物相容性及無線傳輸能力，可透過微創手術植入人體，並藉由PDA等無線裝置，精密控制藥物釋放，以達到非侵入式的即時治療。而醫療人員更可透過無線功能，直接對病患進行「遠距醫療」。這項研究成果已在2009年國際固態電路會議 (International Solid-State Circuits Conference; ISSCC) 發表^[2]，並在EE Times中以標題“Implantable drug-delivery SoC shows promise”為文大幅報導^[5] (圖5)，受到矚目及肯定。(本專題策畫／電機系林茂昭教授&胡振國主任) 



圖5：本作品結果榮獲EETimes專題報導。

參考文獻：

- [1] S. Smith, T. B. Tang, J.G. Terry, J. T. M. Stevenson, B. W. Flynn, H. M. Reekie, A. F.Murray, A. M. Gundlach, D. Renshaw, B. Dhillon, A. Ohtori, Y. Inoue and A. J. Walton, "Development of a miniaturized drug delivery system with wireless power transfer and communication" , *JET Nanobiotechnology*, 1 (5), pp. 80-86, 2007.
- [2] Yao-Joe Yang, Yu-Jie Huang, Hsin-Hung Liao, Tao Wang, Pen-Li Huang, Chii-Wan Lin, Yao-Hong Wang, Shey-shi Lu, "A Release-on-Demand Wireless CMOS Drug Delivery SoC Based on Electrothermal Activation Technique," IEEE, ISSCC, San Francisco, Feb. 2009
- [3] Tao Wang, Hsiao-Chin Chen, Hung-Wei Chiu, Yo-Sheng Lin, Guo Wei Huang, Shey-Shi Lu "Micromachined CMOS LNA and VCO by CMOS Compatible ICP Deep Trench Technology," *IEEE Tran. on Microwave Theory and Technique*, vol. 54, no. 2,pp.580-588, Feb. 2006.
- [4] J. M. Maloney, S. A. Uhland, B. F. Polito, N. F. Sheppard Jr., C. M. Pelta, and J. T.Santini Jr., "Electrothermally activated microchips for implantable drug delivery and biosensing" , *Journal of Controlled Release*, Vol. 109, pp. 244-255, 2005.
- [5] Dylan McGrath, "Implantable drug-delivery SoC shows promise" , retrieved February 11, 2009, from <http://www.eetimes.com/showArticle.jhtml?articleID=213403298>



呂學士小檔案

學歷：

美國明尼蘇達大學電機工程博士（1988-1991）

美國康乃爾大學電機工程碩士（1986-1988）

臺灣大學電機工程學士（1981-1985）

經歷：

臺大電子工程學研究所所長（2007-迄今）

臺大系統晶片中心副主任（2006-迄今）

臺大奈米機電系統研究中心副主任（1998-迄今）

臺大電子工程學研究所教授（2001-迄今）

臺大電機工程學系教授（1995-迄今）

專長領域：

LNA、MIXER、VCO、PLL等CMOS射頻積體電路的設計以及ADC、PGA、FILTER等類比積體電路設計。目前更致力於生醫方面跨領域系統整合之前瞻性研究。