

醫工超音波- 超音波結合微氣泡對比劑促進藥物經皮穿透

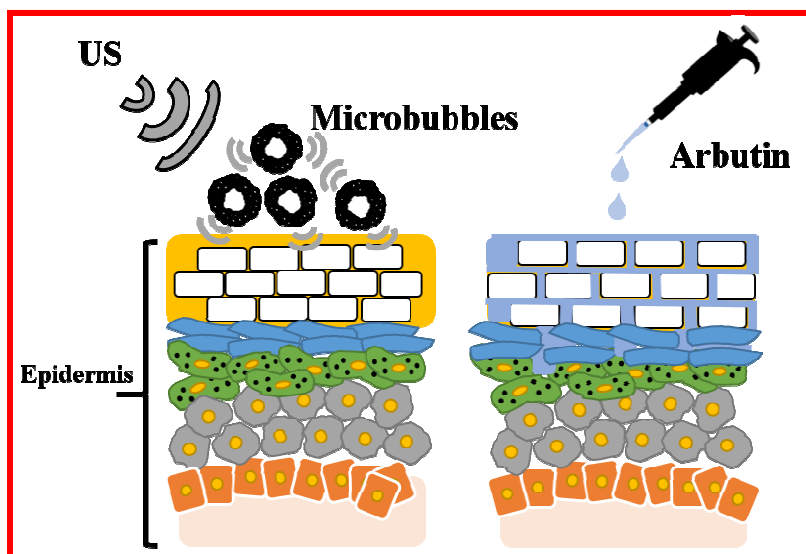
廖愛禾副教授 / 台灣科技大學醫學工程所

現今藥物經皮吸收的途徑可分為三種：1.直接穿透角質層的蛋白質-脂質基質、2.經細胞間質的脂質雙層穿透、3.從附屬器官(毛囊、汗腺)穿過皮膚屏障至皮下組織[1,2]，因角質層為疏水性，大分子或親水性藥物較適合經附屬器官所傳輸，但毛囊、汗腺及皮脂腺僅占皮膚總面積的 0.1%，故藥物傳輸途徑仍以穿透角質層為主要途徑，根據文獻指出，破壞角質層可以增加藥物吸收量，可得知角質層為主要影響藥物穿透的因素，角質層可阻礙藥物滲透皮膚的速率，只允許小分子物質（分子量 500Da 以下）穿透[3]。目前可以增加經皮藥物傳輸方式有很多種，分別為物理促滲技術（離子導入、電穿孔、超音波、微針、雷射等）、化學促滲技術（氫酮等各類化學促滲劑）和藥劑學方法（微乳、脂質體、奈米粒），而藥物可以被製成抹劑或貼片使用在皮膚上，近年來微針陣列被視為一種新型的微創方法可用來加強大分子藥物的經皮

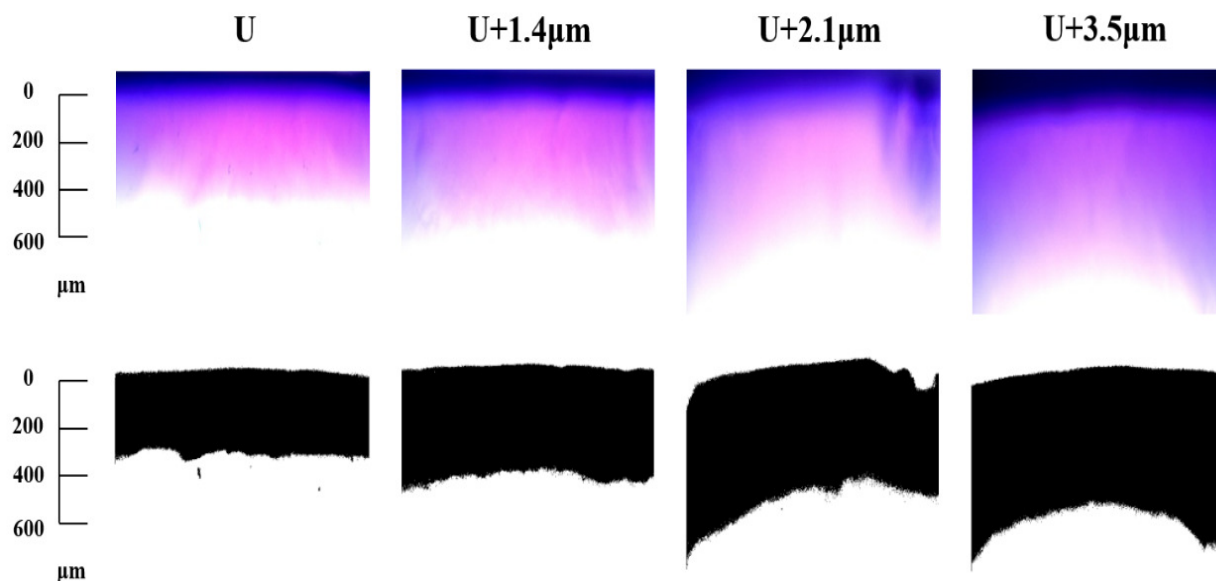
穿透，而本篇文章，主要是討論以超音波結合微氣泡對比劑於藥物經皮穿透的新發展。

微氣泡在臨床應用中以靜脈注射方式做為加強超音波影像對比的造影劑，另一方面，在不同的聲場下導致微泡振盪的程度不同而可誘發不同程度的穴蝕效應(cavitation)；慣性穴蝕效應(inertial cavitation)能增強周圍組織及血管壁的滲透性和增加藥物從血液進入細胞質或間質，穩態穴蝕效應(stable cavitation)則可以輕度增加組織滲透性而不引起任何損害。在 2015 年 11 月，加拿大研究員首度對人類腦部，以

聚焦式超音波 (focused ultrasound)振動血管中預先注入的微氣泡對比劑，成功打開人腦的血腦屏障，將化療藥物更有效率的送到腦腫瘤[4]，此方法所使用的就是微氣泡經由超音波震盪所產生的穴蝕效應。在 2010 年，韓國的科學家首度對於超音波結合微氣泡在經皮穿透的潛力進行體外試驗，發現結合微氣泡與超音波，確實能有效提升經皮穿透的效率，在他們的研究中發現均勻的加入 0.1%超音波商用微氣泡對比劑結合特定超音波能量，可以在感興趣的皮膚區域更均勻地產生穴蝕效應並打開皮膚通透度[5]。



圖一、超音波結合微氣泡對比劑加強經皮穿透示意圖。



圖二、上列為染劑在仿體內經不同粒徑微氣泡結合相同超音波能量施打後的穿透深度變化，下列為經過邊緣偵測後的對應影像。

現階段的超音波對比劑多是設計在注射於血管內的，然而不同條件參數微氣泡在於經皮穿透的效率是很有關聯性的，筆者的研究團隊在 2013 年發表的論文中發現，在耳朵內的圓窗膜上，先以特定濃度的微氣泡結合超音波開啟圓窗膜的通透度，再鋪藥於圓窗膜上可以大大提升藥物輸送效率高達 38 倍[6]；經皮穿透的應用上，我們也先以特定濃度與狀態的微氣泡結合超音波開啟皮膚細胞間隙(圖一)，成功的在活體實驗加強熊果素在皮膚的傳送效果。為了讓液狀的微氣泡可以方便塗佈在皮膚表面，研

究團隊將最佳濃度的微氣泡液狀介質改為凝膠介質，凝膠介質雖然稍微阻擋了微氣泡震盪的效率，但是仍可以調整最佳化凝膠比例與微氣泡濃度，與液狀介質對於經皮藥物輸送有相同的加強效果[7]，然而對於藥物穿透深度的調控以及大分子藥物的穿透仍是非常值得關注的問題。

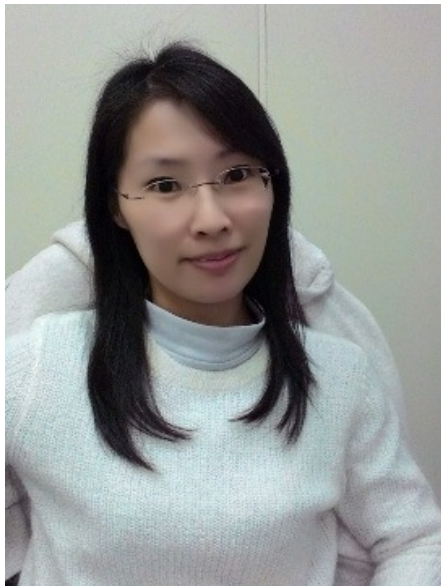
後續筆者的研發團隊，在微氣泡的製作過程改變配方比例，將微氣泡粒徑調控在 1.4、2.1、3.5 μm 三種粒徑，並搭配不同能量的超音波進行染劑仿體實驗，圖二為給予不同粒徑微氣泡並施打一分鐘 3W/cm²

超音波能量後，染劑在組織仿體內不同的穿透深度，發現在相同超音波能量下，較大粒徑的微氣泡可以促進染劑在仿體表面有較深的滲透深度，而藥物輸送模型以及活體實驗結果也證實，以脂溶性維他命 C(VC-IP, 分子量 1129.8 Da)結合 3.5 μm 微氣泡與超音波能量，最能有效加強經皮穿透的效果[8]；綜合以上結果而言，微氣泡在超音波促進藥物輸送的过程扮演相當靈活而且重要的角色，能夠調整穿透變化的靈活度是優於其它藥物促進法的最大優勢。

參考文獻：

- [1] Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin, Giri TK, Saraf S, Saraf S, Tripathi DK. 2012. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. J Control Release 164:26–40.
- [2] Barry BW. 2001. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. Eur J Pharm Sci 14:101–114.

- [3] Park D, Park H, Seo J, Lee S. 2014. Sonophoresis in transdermal drug deliverys. Ultrasonics 54:56–65.
- [4] <https://www.sciencedaily.com/releases/2015/11/151109085103.htm> (Dr. Kullervo Hynynen 團隊)
- [5] Park D, Yoon J, Park J, Jung B, Park H, Seo J. 2010. Transdermal drug delivery aided by an ultrasound contrast agent: an in vitro experimental study. Open Biomed Eng J 4: 56–62.
- [6] Shih CP, Chen HC, Chen HK, Chiang MC, Sytwu HK, Lin YC, Li SL, Shih YF, Liao AH, Wang CH. 2013. Ultrasound-aided microbubbles facilitate the delivery of drugs to the inner ear via the round window membrane. J Control Release 167:167–174.
- [7] Liao AH, Lu YJ, Hung CR, Yang MY. 2016. Efficacy of transdermal magnesium ascorbyl phosphate delivery after ultrasound treatment with microbubbles in gel-type surrounding medium in mice. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 61:591–598.
- [8] Liao AH, Ho HC, Lin YC, Chen HK, Wang CH. 2015. Effects of Microbubble Size on Ultrasound-Induced Transdermal Delivery of High-Molecular-Weight Drugs. PLoS One 10(9):e0138500.



圖三、筆者廖愛禾現為台灣科技大學醫學工程研究所副教授。