

# 密封系统对低频超声透皮给药的影响<sup>\*</sup>

彭瀚旻<sup>1,2</sup>, 卢鹏辉<sup>1</sup>, 喻伯平<sup>1</sup>, 陈致钧<sup>1</sup>

(1. 南京航空航天大学机械结构力学及控制国家重点实验室 南京, 210016)

(2. 南京航空航天大学超声电机国家地方联合工程实验室 南京, 210016)

**摘要** 为提高低频超声透皮给药过程中药液渗透率的控制精度,通过有限元计算分析,设计了一款具有密封结构的超声换能器,用以改变低频超声透皮给药系统中的药液压强。基于 Franz 扩散池的皮肤透皮体外实验的研究(包括人造皮肤与大鼠离体皮肤),获得了密封系统对透皮渗透量变化的影响规律。实验结果表明,超声空化、促渗剂与压强都可以改变药液渗透率,其中超声可以通过空化效应破坏皮肤表层结构进而促进渗透,而压强与超声、促渗剂相互结合则可以起到提高给药渗透精度的作用。提出的密封式超声换能器可通过压强变化初步实现调节低频超声透皮给药精度的目的,为进一步设计可调压强的低频超声给药系统奠定应用基础。

**关键词** 低频超声;透皮给药;超声换能器;压强;有限元

**中图分类号** TH113.1; TJ02; Q819

## 引言

目前,无创、精确、可控、难溶或不溶药物的新一代给药技术正在快速发展,美国将其列为今后 20 年重点发展的给药技术,低频超声透皮给药<sup>[1-3]</sup>技术就是其中一种。20 世纪 90 年代初,人们发现低频超声(20~100 kHz)可以使难溶药物透过皮肤进行给药。Mitrogotri 等<sup>[4]</sup>发现胰岛素、 $\gamma$ -干扰素和促红细胞生成素等蛋白质可以在低频超声作用下透过皮肤实现无创给药。他们的体外实验表明,100 U/mL 的胰岛素药液在 20 kHz 的低频超声作用下,使患有糖尿病裸鼠的血糖值在 30 min 内下降 50%。Katz 等<sup>[5]</sup>在临床上对 42 名健康志愿者进行了局部麻醉的低频超声透皮给药(55 kHz),使用低频超声透皮技术渗透麻醉剂 5min 相当于仅使用麻醉剂 60 min 的效果。Becker 等<sup>[6]</sup>使用低频超声透皮技术渗透 4% 脂质体利多卡因乳膏(一种麻醉剂),结果表明使用超声的参照组具有显著的疼痛控制效果, $p < 0.001$  且 36 h 内无不良反应。Park 等<sup>[7]</sup>使用超声阵列结构的换能器(3×3)对猪进行 20 kHz、强度为 100 mW/cm<sup>2</sup> 的超声经皮渗透,葡萄糖水平在 60 min 后下降到 72±5 mg/dL,90 min

后下降到 91±23 mg/dL。近几年来,为迅速占领和垄断市场,美国的 Echo Therapeutics 和日本的 Nepa Gene 两家跨国公司都开始研发低频超声换能器的相关产品<sup>[8]</sup>,并逐步开展临床实验,使超声透皮给药装置具有良好的可靠性和稳定性。

国内,张国良等<sup>[9]</sup>使用低频超声波介导局部麻药来测定药液在人体透皮的速度与深度,采用双盲同体配对随机对照研究,低频超声干预组平均镇痛起始时间为(34.58±3.87) min,对照组为(43.75±4.72) min,两组镇痛起效时间差异有显著性意义( $t=7.62, P < 0.01$ ),说明低频超声可使角质层间质增宽和疏松,可以促进恩纳(药物名)透过皮肤,缩短局部镇痛起效时间。Liu 等<sup>[10]</sup>使用大鼠离体皮肤研究了在低频超声和月桂基磺酸钠的联合应用下,增加环孢霉素 A 透皮给药的效果。吕川<sup>[11]</sup>利用血管内皮细胞生长因子(VEGF)或成纤维细胞生长因子(FGF-2),以低频超声导入的无创透皮给药方法,成功验证了单一用药与联合用药对猪超长宽比例筋膜皮瓣成活率及微循环的影响,发现低频超声给药可显著提高皮瓣的毛细血管密度,延长给药时间,有利于维持有效血药浓度,大幅提高皮瓣的成活率。可见,低频超声透皮给药技术是未来具有重大发展前景的新一代给药技术,在治愈过程中可以大幅缓

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金青年基金资助项目(51405224);江苏省科技计划青年基金资助项目(BK20140818);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(NJ20160003);江苏省大学生创新创业训练计划资助项目(201510287010Y)  
收稿日期:2016-01-12;修回日期:2016-03-30

解病人痛苦,实现快速麻醉并缩短治愈时间。但是,现有的低频超声换能器还不能实现药液渗透率的精确控制,其渗透量的大小取决于超声参数、皮肤个体差异与药液的种类等。

笔者提出了一种具有密封装置的超声换能器,开展基于 Franz 扩散池的皮肤渗透实验研究。使用人造皮肤与大鼠离体皮肤共同验证了压强与超声、促渗剂联合作用,可以起到初步调节低频超声透皮给药精度的要求,为进一步设计具有压强可控装置的低频超声透皮给药系统奠定了应用基础。

## 1 给药系统设计

### 1.1 密封式超声换能器设计

目前,传统的超声换能器已有部分应用于低频超声无创透皮给药系统,例如夹心式压电换能器与贴片式压电换能器,但是其不能够起到调节药液压强的作用,控制透皮渗透率具有很大困难。如图1所示,笔者提出一种具有密封功能的超声换能器,它主要由螺栓、后挡盖、压电陶瓷、密封圈与前端盖组成。其中:前端盖的端面为超声辐射面,用来对药液以及皮肤施加超声波作用;密封圈起到密封药液的作用。安装时,压电陶瓷上下两块的极化方向相反,在施加一定频率的电压后,可以保证其逆压电效应使超声换能器产生一阶纵向振动。压电陶瓷采用 PZT-8 材料,螺栓采用 12.9 级高强度钢,后挡盖采用不锈钢,前端盖使用铝合金材料,密封圈采用氟橡胶 O 型圈。

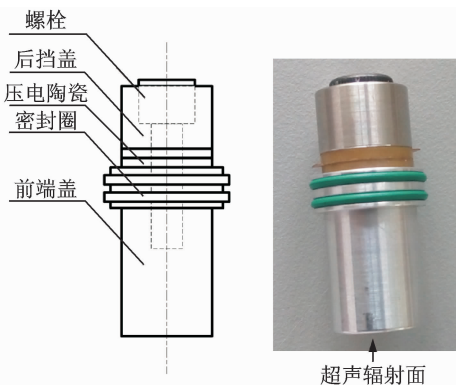


图1 密封式超声换能器

Fig. 1 Sealed ultrasonic transducer

### 1.2 有限元仿真计算

在低频超声给药的工作中,为保证超声作用在皮肤上的声功率超过破坏角质层所需的能量阈值,

必须保证超声辐射面具有足够大的纵向振幅,但是密封圈处的振动却不能过大,因为需要尽可能降低振动引起的减摩效应(即振动引起密封圈与给药装置之间的摩擦力变小),否则系统由于振动会导致密封失效,使药液发生溢出从而起不到改变压强的作用。因此,为实现低频超声给药系统中压强调节的目的,必须把密封圈设计在整个超声换能器外表面振幅最小处。笔者以 Comsol 有限元软件为基础,通过仿真计算获得密封式超声换能器中密封圈的安装位置,从而确定了换能器的结构尺寸参数。为便于计算,仿真进行以下假设和简化:a. 忽略密封圈对超声换能器振动的影响;b. 超声换能器结构中的所有机械损耗、介电损耗和耦合损耗都简单地近似为材料的各向同性损耗因子。

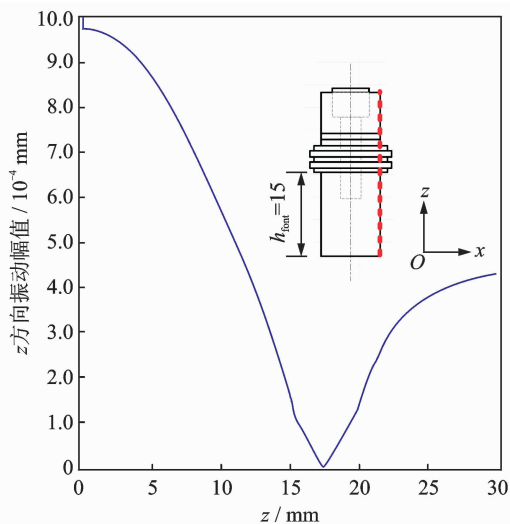
由于 Franz 透皮扩散池的结构尺寸固定,为了尽量利用有限空间产生更大的超声波,选择外径为 12 mm(小于扩散池内径 15 mm)、内径为 3 mm 的压电陶瓷样品。超声换能器的主要零部件参数如表 1 所示。其中,前端盖的高度设为  $h_{\text{front}}$ ,通过有限元仿真计算调节此参数,可以保证超声换能器的密封圈处于整个结构中一阶纵向振动位移为 0。

表1 零部件主要结构参数尺寸

Tab. 1 Main structural parameters of parts

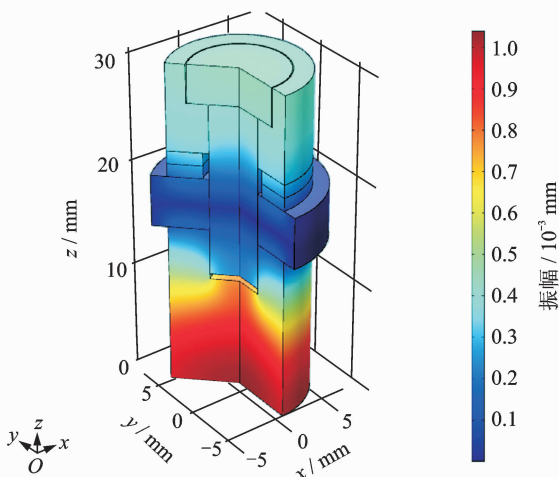
零件名称	外径	内径	高度
压电陶瓷	12	6	1.2
后挡盖	12	8.5/6	8
前端盖 (安装密封圈处)	14.75	6	4.8
前端盖	12	6/null	$h_{\text{front}}$
套筒	43	38	110
螺栓	M5	—	16

采用 Comsol 有限元软件中的压电模块对超声换能器振动进行仿真计算。其初始条件设为给单个压电陶瓷片施加  $10 V_{\text{op}}$  电压,边界条件设为自由,压电材料的各向同性损耗因子设为 0.003,其余材料设为 0.002,网格设为极端细化的自由剖分三角形网格。通过仿真计算发现,当  $h_{\text{front}} = 15 \text{ mm}$  时,其密封圈处的纵向振幅可以达到最小,近似为零,如图 2(a) 所示。整体结构的一阶纵向振幅分布如图 2(b) 所示。可以看出,当表 1 中的结构参数  $h_{\text{front}} = 15 \text{ mm}$  时,密封结构就可以满足超声换能器的密封药液的需求。



(a) 一阶纵向振幅一维分布 (图中红虚线处)

(a) One dimensional distribution of the first order longitudinal amplitude (red dotted line in the figure)



(b) 一阶纵向振幅三维分布

(b) Three dimensional distribution of the first order longitudinal amplitude

图2 密封式超声换能器纵向振动仿真结果

Fig. 2 Simulated results of longitudinal vibration in sealed ultrasonic transducer

## 2 测试系统

### 2.1 激光测振系统

采用德国 Polytec 公司 PSV-300 型激光多普勒测振仪测量密封式超声换能器前端辐射面的共振频率以及振动分布,实验装置如图 3 所示。密封式超声换能器安装在扩散池供给体(图 5 中的扩散池)的中部,辐射面离安装皮肤的玻璃表面约 3 mm 的距离,通过激光点在辐射面上扫描所有待测点的纵向振动,完成整个辐射面的共振频率与振幅的测量。

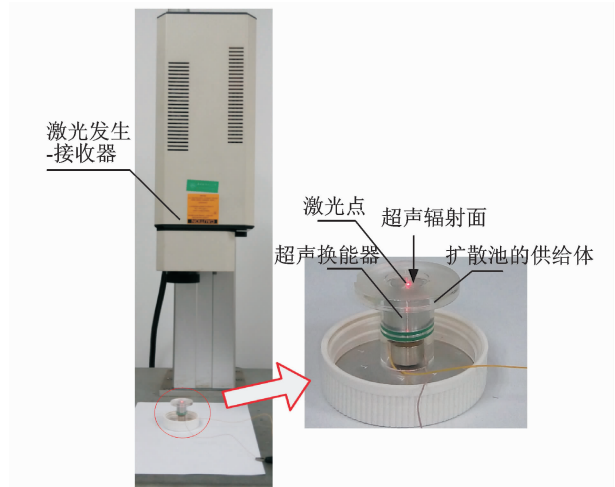


图3 振动测量系统

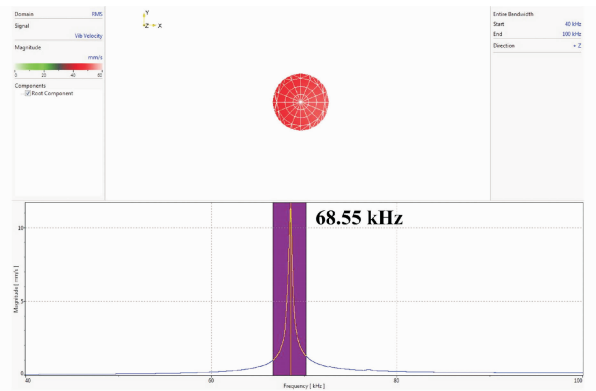
Fig. 3 Vibration test system

笔者主要测量了负载为空气和负载为水时辐射面的共振频率与振动幅值(驱动电压为  $10V_{0-p}$ )。在不含水时,图 4(a)为其扫频曲线,其共振频率为 68.55 kHz,在含水时共振频率下降到 66.47 kHz,如图 4(b)所示;在共振频率下,两者的振幅分布及数值如图 4(c)所示,添加水后振动幅值的最大值从 900 nm 下降到 500 nm,约降低了 44%。与图 2 的计算结果相比,计算误差约为 13.5%。同时,实验中未发现药液的泄漏,说明此密封结构满足设计要求。以上结果表明,超声换能器振动的仿真计算方法适用,密封结构设计可以保证药液不泄漏,而在低频超声透皮给药时,作为负载的药液或者皮肤都会造成超声波能量的下降。

### 2.2 透皮扩散实验测量系统

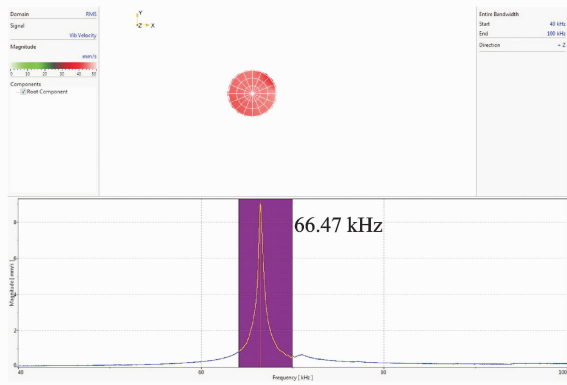
笔者采用体外(Vitro)实验来验证密封式超声换能器对低频超声透皮给药的影响,实验装置如图 5 所示。采用 Franz 透皮扩散池体外透皮实验系统(天津正通公司 TT-8 透皮仪系统),它可以模拟皮肤表面药物渗透过程并测量药液的渗透量,其中单个扩散池结构主要由供给体、垫圈、皮肤和接受体 4 部分组成。供给体存放药液而接受体存放待测药液,用以测量透过皮肤的药液含量。采用 1 mmol/L 钙黄绿素(Calcein)荧光剂与 10 mmol/L 磷酸缓冲盐溶(PBS 缓冲液)的混合溶液模拟药液,用来测量透皮渗透量。恒温系统温度一般设定在 32~37℃ 之间(模拟人体体表或体内温度)。此外,超声换能器由密封圈固定在供给体中部位置,其前挡盖

的端面距离皮肤表面约 3 mm。工作时, 超声波促进皮肤打开或加强渗透通道, 使药液渗透量增加, 而密封圈则可以改变药液作用在皮肤上的压强。



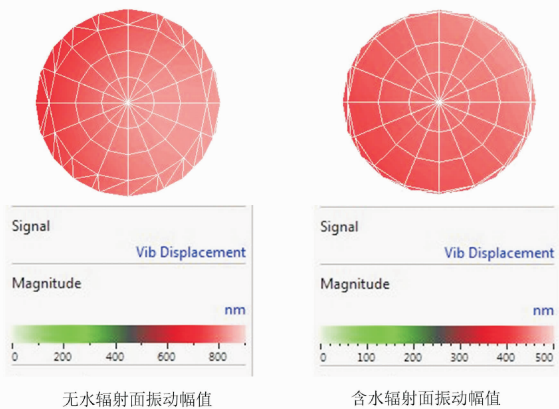
(a) 扫频曲线 (不含水)

(a) Frequency scan curve (without water)



(b) 扫频曲线 (含水)

(b) Frequency scan curve (with water)



(c) 共振频率下辐射面振幅分布

(c) Vibration amplitude distribution on radiating surface at the resonance frequency

图 4 超声换能器辐射面振动测量结果

Fig. 4 Vibration test results on the radiating surface of ultrasonic transducer

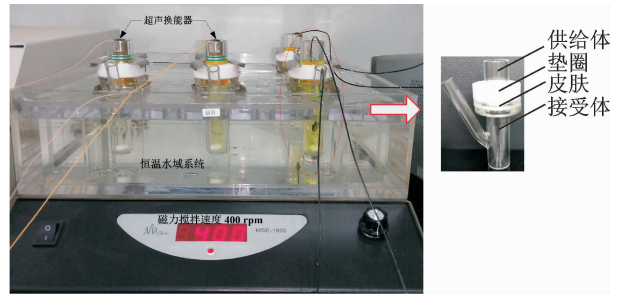


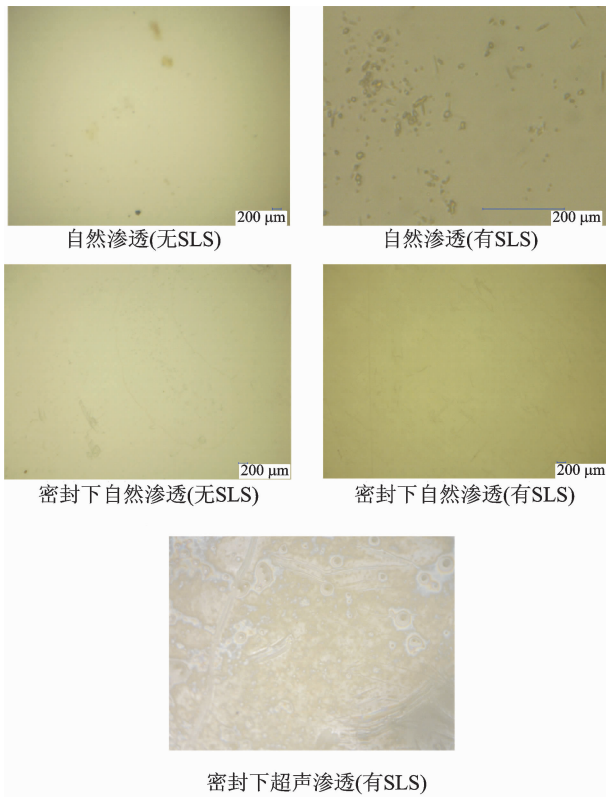
图 5 体外实验测量系统

Fig. 5 Vitro test system

### 3 结果与讨论

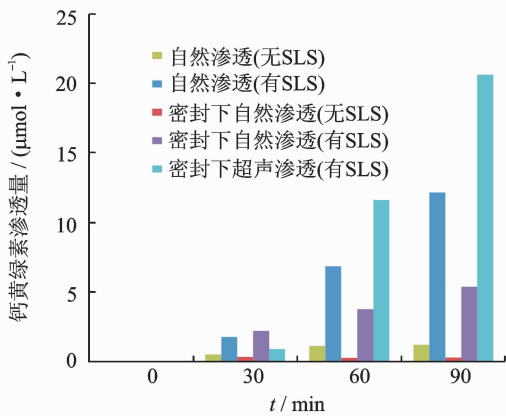
为了验证密封式超声换能器在改变压强后对低频超声促渗的影响, 笔者首先采用人造皮肤 (德国 Merck Millipore 公司 Strat-MR membrane) 测量不同条件下钙黄绿素的渗透量, 每组数据样本取 3~4 组皮肤的渗透量平均值, 如图 6 所示。图 6(a) 为在 5 种不同渗透条件下人造皮肤上表面在显微镜下的光学成像照片, 工作条件分别为: a. 药液自然渗透; b. 药液在 1% 质量分数的月桂基硫酸钠 (sodium lauryl sulfate, 简称 SLS) 促渗剂作用下的自然渗透; c. 使用密封式超声换能器对药液进行密封 (无 SLS) 且超声换能器不工作; d. 使用密封式超声换能器对药液进行密封 (有 SLS) 且超声换能器不工作; e. 使用密封式超声换能器对药液进行密封 (有 SLS) 且超声换能器对药液和皮肤施加超声波 (换能器的输入有功功率为 5.5 W)。可以看出, 超声作用后的人造皮肤表面光滑结构被破坏, 产生许多类似于坑洞的粗糙结构, 这说明药液中产生了超声空化, 它对人造皮肤结构具有破坏作用。结合图 6(b) 可以看出, 密封下有超声渗透的渗透量最高, 说明超声空化的破坏作用可以大幅提高人造皮肤给药渗透量。同时, 密封后的自然渗透量都小于不密封状态下的渗透量, 这说明压强的降低可以显著增加透皮给药的渗透精度。

为进一步验证密封式超声换能器对低频超声透皮给药的影响, 笔者在真实离体皮肤上重复了上述实验, 每组数据样本仍取 3~4 组皮肤的渗透量平均值, 结果如图 7 所示。图 7(a) 为上述 5 种不同渗透条件下大鼠皮肤上表面在显微镜下的光学成像照片。可以看出, 超声空化对皮肤结构具有破坏作用, 在空化处中心为白色, 这说明药液有可能被挤压进



(a) 人造皮肤渗透后上表面

(a) Upper surface on artificial skins after permeation

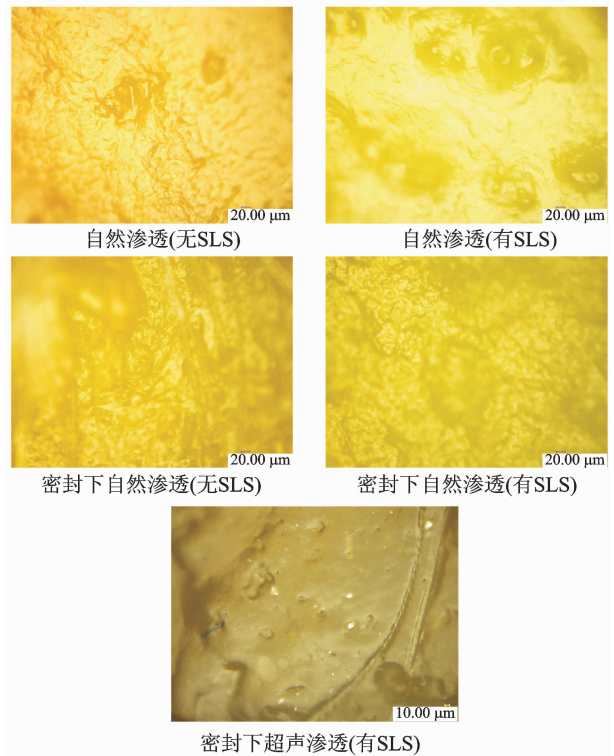


(b) 90 min内钙黄绿素渗透量对比图

(b) Permeation comparison of Calcein in 90 min

图 6 人造皮肤透皮实验结果

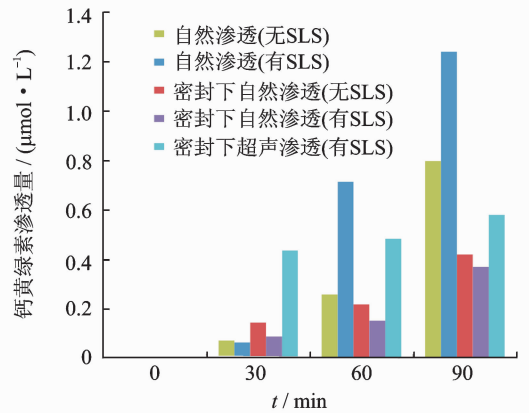
Fig. 6 Transdermal results on artificial skins



密封下超声渗透(有SLS)

(a) 大鼠离体皮肤渗透后上表面

(a) Upper surface on rat skins after permeation



(b) 90 min内钙黄绿素渗透量对比图

(b) Permeation comparison of Calcein in 90 min

图 7 大鼠离体皮肤透皮实验结果

Fig. 7 Transdermal results on rat skins

入皮肤或者堆积在空化泡的圆周上。结合图 7(b)发现,密封条件下有超声渗透的渗透量比自然渗透(有 SLS)的平均值低,但是比密封下自然渗透的高,这再次说明超声空化作用可以改变给药渗透量,但是对比人造皮肤,大鼠离体皮肤的密封对调节渗透率的作用更大,在压强下降的情况下超声起到了增加超声给药渗透精度的作用。

## 4 结束语

通过有限元计算仿真分析,设计了一款具有密封结构的超声换能器,它可以实现低频超声透皮给药过程中的压强变化,密封效果良好。人造皮肤与大鼠离体皮肤的体外实验结果表明:超声空化可以破坏皮肤表层结构从而达到促进渗透的目的,而压强与超声相结合可以起到提高给药渗透精度,即可以初步调节低频超声透皮给药精度。

## 参 考 文 献

- [1] Park D, Park H, Seo J, et al. Sonophoresis in transdermal drug deliveries[J]. *Ultrasonics*, 2014, 54(1): 56-65.
- [2] Azagury A, Khoury L, Enden G, et al. Ultrasound mediated transdermal drug delivery [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014, 72: 127-143.
- [3] 彭瀚旻,陈致钧,卢鹏辉,等. 低频超声透皮给药系统压电-声-热计算模型[J]. *振动、测试与诊断*, 2015, 35(6): 1037-1043.  
Peng Hanmin, Chen Zhijun, Lu Penghui, et al. Piezo-electric-acoustic-thermal calculation model of low-frequency sonophoresis transdermal drug delivery system [J]. *Journal of Vibration, Measurement & Diagnosis*, 2015, 35(6): 1037-1043. (in Chinese)
- [4] Mitragotri S, Blankschrein D, Langer R. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery [J]. *Science*, 1995, 269(5225): 850.
- [5] Katz N, Shapiro D, Herrmann T, et al. Rapid onset of cutaneous anesthesia with EMLA cream after pretreatment with a new ultrasound-emitting device[J]. *Anesthesia & Analgesia*, 2004, 98(2): 371-376.
- [6] Becker B, Helfrich S, Baker E, et al. Ultrasound with topical anesthetic rapidly decreases pain of intravenous cannulation [J]. *Academic Emergency Medicine*, 2005, 12(4): 289-295.
- [7] Park E, Werner J, Smith N B. Noninvasive insulin delivery in large pigs (100 lbs) using the lightweight cymbal array [C] // *Ultrasonics Symposium*. New York: Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2007: 104-107.
- [8] Polat B E, Blankschtein D, Langer R. Low-frequency sonophoresis: application to the transdermal delivery of macromolecules and hydrophilic drugs[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2010, 7(12): 1415-1432.
- [9] 张国良,李晓青,王艾,等. 低频超声对EMLA局部镇痛起效时间影响的随机对照研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2002, 8(4): 203-205.  
Zhang Guoliang, Li Xiaoqing, Wang Ai, et al. Application of low-frequency ultrasound to promote topical EMLA induced analgesia: a random controlled study [J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2002, 8(4): 203-205. (in Chinese)
- [10] Liu Hongzhuo, Li Sanming, Pan Weisan, et al. Investigation into the potential of low-frequency ultrasound facilitated topical delivery of Cyclosporin A[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 326(1-2): 32-38.
- [11] 吕川. VEGF、FGF-2 低频超声透皮给药系统对猪超长筋膜瓣应用的初步研究[D]. 上海:第二军医大学, 2009.



**第一作者简介:**彭瀚旻,男,1984年4月生,讲师。主要研究方向为压电换能器理论分析、设计及应用。曾发表《Model study of IPMC beam electroactive response based on root deformation》(《Journal of Wuhan University of Technology-Mater》2013, Vol. 28, No. 1)等论文。

E-mail: penghm@nuaa.edu.cn