集束超音波を利用したマイクロバブルの二次元マニピュレーション*

Two-Dimensional Microbubble Manipulation by Mechanically Controlled Ultrasound Focus

松崎 玄 伸**
MATSUZAKI Hironobu尾崎 太 一**
OSAKI Taichi井上 和 仁**
INOUE Kazuhito東 隆***
AZUMA Takashi一 柳 満 久† 松本 洋一郎** 高 木 周**
ICHIYANAGI Mitsuhisa MATSUMOTO Yoichiro TAKAGI Shu

Abstract Microbubbles (MB) are widely used as contrast agents in ultrasound diagnostic imaging because of its surpassing responsiveness to several MHz band. Recently, many researchers are trying to apply MB and ultrasound to drug delivery system (DDS) using MB as drug carrier or gene transfer. For clinical application of MB-DDS, it is crucial to manipulate microbubbles contactlessly, capture in a desired place, and destruct them near the target. In this research, we developed a promising method to capture and manipulate Sonazoid using a concave transducer which radiates focused ultrasound. We used concave transducers, which calibers were 40 mm and focal distances were 40 mm. The center of the transducers was made a 20-mm diameter hole in to allow observation light to pass through. We found that MB in focused ultrasound field can manipulate moving ultrasound focus mechanically, it is mainly the effect of primary Bjerknes force. The accuracy of the two-dimensional manipulation was 10 μm order. The manipulation force by primary Bjerknes force was 6 pN in 5.46 MHz, 4 kPa ultrasound conditions. The accuracy of the manipulation is sufficiently better compared to the focal width radiated by the concave transducer. When estimating trapping force near a bubble cluster formed at the focal region, secondary Bjerknes force is mainly acting on MBs in 10 μm order distance.

Keywords: Bjerknes force, Microbubble, Focused ultrasound, Shelled bubble, Bubble manipulation

1. 緒 言

医療用途で用いられる直径数 μm のマイクロバブルは MHz 帯の超音波に対して優れた応答性を有しており、超音波画像診断法の造影剤として広く利用されている[1-4]。超音波画像診断法は、音響インピーダンスの異なる物質の境界面で反射する超音波の性質を利用して反射波から生体組織の情報をリアルタイムに画像にする方法である。超音波画像診断法の解像度は超音波の波長程

度の数百 μm ~1 mm オーダーであり、数 μm スケールの毛細血管網の可視化は困難である。そこでマイクロバブルを血液中に投与すると、毛細血管内を流れる血液と内包ガスとの音響インピーダンスの違いから気泡がエコー源として作用し、毛細血管を可視化することができるようになる。超音波造影剤として医療現場で用いられているマイクロバブルは、不溶性ガスの表面を脂質膜のシェルで覆うことで気泡安定性やエコーシグナル

* 2017.11.8 受付

** 東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻 〒113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL: (03)5841-6288 FAX: (03)5841-8542 E-mail: matsuzaki@fel.t.u-tokyo.ac.jp

*** 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター

† 上智大学理工学部機能創造理工学科

を向上させており、Sonazoid や Optison、Definity などが製品として存在している[5-8]。

近年マイクロバブルを診断用途だけでなく、治療状態の可視化および患部への高精度治療を意図した超音波治療へ応用しようとする試みも進んでいる。例えば、集束超音波を用いた腫瘍焼灼システム、遺伝子輸送システムや薬剤輸送システム(DDS)システムの輸送担体などが提案されている[9-17]。特に、DDSの薬剤輸送担体としての応用は、選択的に標的細胞にのみ効率的に薬剤を作用させることで、従来のがん治療において問題となる抗がん剤の全身拡散による副作用のリスクを大きく低減できると期待される。薬剤輸送担体としての要求機能として、薬剤が付加できる、輸送中に気泡が壊れない、標的の部位へと選択的に集積する、標的部位で薬剤を放出できる、などが挙げられる。

これらの要求を満たす手法として超音波による気泡の非接触な位置制御技術が考えられる。しかしながら超音波照射下でのマイクロバブルの挙動は未だに解明されていない部分が多く、多くの研究が行われている。気泡を超音波照射によって一次元方向に駆動させる、もしくは流れの中の気泡をその場に押しとどめるといった成果が報告されているが、自由度の高い位置制御技術は確立されていない[18-20]。また、超音波音場中では気泡は集積して気泡クラスターを形成しやすく、単一気泡とは異なる挙動を示すようになる。キャビテーション気泡の音場焦点への気泡凝集現象の解析的/数値的研究などが行われているが[21, 22]、医療用途で用いられる気泡のようにシェル構造を持つ気泡では超音波音場中ではクラウドを形成した際にそのシェルや気泡間相互作用の影響を強く示すことが考えられる。

よって、本研究では集束超音波を用いたマイクロバブルの位置制御手法の開発および、音場中の気泡と気泡クラスターの運動解析を目的とする。気泡の運動について、既存の理論との比較を行い、気泡が集積してクラスターを形成した際に生じる影響を考察し、よりマニピュレーションに好ましい手法を検討する。

2. 定在音場による音響放射力

2.1 シェルに覆われた気泡の共振周波数

非圧縮性液体中において、表面がシェルで覆わ

れていない清浄な気液界面構造を持つ自由界面気泡が径変化する際の運動方程式より、気泡の共振角周波数は式(1)で与えられる[23]。

$$\omega_0 = \frac{1}{R_0} \sqrt{\frac{3\kappa P_0}{\rho_L}} \quad (1)$$

超音波造影剤で用いられるようなシェル構造を有するマイクロバブルの場合、シェル成分の粘性や圧縮性、表面張力等を考慮する必要がある。シェルの粘性による影響は剛性による影響よりも十分に小さいため、シェル構造を有する気泡の共振角周波数は以下のように補正される[24, 25]。

$$\omega_{Se} = \frac{1}{R_0} \sqrt{\frac{3K_p}{\rho_L}} \quad (2)$$

$$K_p = \kappa P_0 + 4G_{Se} \frac{d_{Se}}{R_0} \quad (3)$$

ここで、体積弾性率 K_p は拡大縮小時の内部気体とシェルの抵抗の足し合わせであり、シェル抵抗はシェルのせん断弾性係数およびシェル厚さと気泡半径との比によって表されている。式(2)より、シェル構造を有する気泡は自由界面気泡よりも高い共振周波数を有することが確認される。

2.2 1次元定在音場中の気泡に働く第一ビヤクネス力

超音波照射によって形成された定在音場中に存在する気泡には、周囲の圧力勾配に起因する音響放射力が働く[26]。この力は式(4)で表される第一ビヤクネス力である。

$$F_{B1} = -\langle V(t) \nabla P(\mathbf{r}, t) \rangle \quad (4)$$

ここで、 $\langle \rangle$ は時間平均した量であることを表している。圧力分布に1次元定在波を考えると、式(5)で表される。

$$P(r, t) = P_0 - 2P_A \sin(ky) \cos(\omega t) \quad (5)$$

気泡が微小振動すると仮定して蒸気圧と粘性を無視すると、音圧分布が式(5)で表される一次元定在波中に存在する気泡に作用する第一ビヤクネス力は式(6)で表される[11]。

$$F_s = -\frac{4\pi k R_0^2 P_A^2 \sin(2ky)}{\rho(\omega^2 - \omega_0^2)} \quad (6)$$

式(6)から一次元定在波中における第一ビヤク

ネス力は $(\omega^2 - \omega_0^2)$ の符号によって向きが変わることがわかる。Fig 1 に示すように、共振周波数が超音波周波数よりも大きい、すなわち径が小さい気泡に対しては定在波の腹へ向かう方向に力が働き、共振周波数が超音波周波数よりも小さい、すなわち径が大きい気泡に対しては節へ向かう力が働く。よってそれぞれ1次元定在波の腹と節に集積することが考えられる。

Fig. 1 Moving directions of microbubbles in standing wave field.

2.3 単一気泡間に働く第二ビヤクネス力

超音波音場中に複数の気泡が存在しているとき、気泡には気泡間相互作用によって第二ビヤクネス力が働く[27]。第二ビヤクネス力は気泡の体積振動によって周囲に照射される二次超音波に起因している。ここでは $x = x_1$ に存在する気泡1と、 $x = x_2$ に存在する気泡2の二つの気泡が音場中に存在している系を考える。

まず、気泡振動によって発生する二次超音波の音場について考える。非圧縮の媒質中で重力を無視し、外部から照射された進行波の点 x における音圧を式(7)のように与える。

$$P(t) = P_0 + P_A \cos(\omega t - kx) \quad (7)$$

気泡が球対称に振動していると仮定して、気泡1の体積振動によって発せられる二次超音波の音圧は、気泡1からの距離 r の関数として以下のように表される[28]。

$$\begin{aligned} P_{b1} &= \frac{\omega^2 P_A R_{01}}{r(\omega^2 - \omega_{b1}^2)} e^{i(\omega t - \theta_1)} \\ &= P_A \frac{R_{01}}{r} \frac{(\omega/\omega_{b1})^2}{(\omega/\omega_{b1})^2 - 1} e^{i(\omega t - \theta_1)} \end{aligned} \quad (8)$$

ただし、

$$\theta_1 = kx_1 \quad (9)$$

式(8)の実部が物理的な圧力振動を表しており、気泡1から十分離れた場所すなわち r が十分大きい場合は、 P_{b1} は P_A に対して十分小さく無視できる。一方、 r が R_{01} と同程度になると二次超音波の影響が強くなる。式(4)より気泡2に作用する第二ビヤクネス力は以下の式で表される。

$$F_{B2} = -\frac{2\pi\omega^2 R_{01}^3 R_{02}^3 \rho \varepsilon_1 \varepsilon_2}{r^2} \cos \Phi \quad (10)$$

$$\varepsilon_1 = \frac{R_{\varepsilon 1}}{R_{01}} \quad (11)$$

$$\varepsilon_2 = \frac{R_{\varepsilon 2}}{R_{02}} \quad (12)$$

$$\Phi = \theta_1 - \theta_2 \quad (13)$$

$\Phi = 0$ のとき、すなわち気泡1と気泡2が共に共振サイズより十分に大きいもしくは小さい場合両者の気泡は同位相で体積振動し、第二ビヤクネス力は引力となる。 $\Phi = \pi/2$ のとき、すなわち気泡径差が大きい場合は逆位相で体積振動し、斥力となる。音場中の気泡2には照射超音波による音響放射力である第一ビヤクネス力と気泡1からの第二ビヤクネス力の合力が働く。第二ビヤクネス力によって実際に気泡同士が集合して気泡クラスターを形成している様子を Fig. 2 に示す。

Fig. 2 Bubble cluster.

3. 実験手法

3.1 超音波照射装置

二次元平面に音圧勾配を作る装置として、Fig. 3に示す装置を用意した。Fig. 3(a)は口径40 mm、焦点距離40 mmの球面型素子で、共振周波数が2.0 MHz、3.3 MHz、5.5 MHzの三種類を用意した。

共振周波数 3.3 MHz の球面型素子は、3 倍振動の 9.8 MHz 条件でも用いた。球面型素子の中央の穴は、観察用の光源をとるために空けており、穴の直径は 20 mm である。超音波の発振源となる圧電セラミックスには PZT (C213, Fuji Ceramics Corp.) を用いた。圧電セラミックスはアルミ合金製のハウジングに固定し、球面型素子とした。球面型素子から超音波を照射した時の焦点面における音圧分布を Fig. 3 (b) に示す。線形波を仮定し、その重ね合わせで音圧分布を計算した。中心に最も高い音圧の焦点が存在し、同心円上に音圧分布が並んでいる様子が確認できる。集束超音波では焦点付近にのみ高い音圧分布が存在しているため、限定的にマイクロバブルをトラップすることが可能であると考えられる。

Fig. 3 (a) Concave transducer and (b) its normalized pressure distribution on focal plane.

3.2 マイクロバブル

本研究ではマイクロバブルとして、超音波造影剤の一種である Sonazoid® (Daiichi-Sankyo Co., Ltd) を用いた。Sonazoid の物性値は $G_{se} = 50 \pm 3$ MPa、 $d_{se} = 4.0$ nm である[25]。また、実際に計測された Sonazoid の気泡径分布から、半径約 1.4 μ m 付近でピークが存在することが確認できる。内部気体を空気と仮定し媒質は水として $\kappa = 1.2$ 、 $P_0 = 100$ kPa、 $\rho_L = 1000$ kg/m³ とすると、式(3)よりピークにおける共振周波数は約 5.2 MHz である。

2.1 節で示したように、自由界面気泡とシェルで覆われた気泡の共振周波数は異なる。このため、シェルで覆われた気泡の定在波中における挙動を確認した。一次元定在波中におけるマイクロバブルの挙動を Fig. 4 に示す。

超音波は図の下側に存在する素子から平面波として上側に向かって照射されており、上側に存在する反射板からの反射波との合成により一次

元定在波を形成している。照射超音波の周波数は 2 MHz であり、定在波の腹と腹の間隔は 1/2 波長の 385 μ m となると考えられる。Fig. 4 において、音場の腹に径の小さな気泡が集積し、節に合体などで径が大きくなった気泡が集積している。小さい気泡群同士の間隔は 370 μ m で 1/2 波長と誤差率 4%と良好に一致している。この結果から、シェルを有する気泡も自由界面気泡の理論とほぼ同様の挙動を見せ、振る舞いを予測することが可能であるといえる。

Fig. 4 Microbubbles in standing wave field.

3.3 実験系

実験では音響流を防ぐために、アクリルアミドゲルで囲った一辺が 2 mm の立方体の空間に、マイクロバブルを純水で希釈した溶液を閉じ込め、外側から集束超音波を照射した。アクリルアミドゲルは以下の方法で作製した。まず、水 106 mL、40 w/v%アクリルアミド/ビス混合液（和光純薬工業）16 mL、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン（和光純薬工業）320 μ L を混合し、攪拌しながら脱気した。次に過硫酸アンモニウム（和光純薬工業）を水に溶かして 20 w/v%AP 水溶液を作製し、脱気後の溶液に 1 mL 加えた。最後に 20 wt%AP 水溶液を加えた後素早く攪拌してからゲル型に流し込み、20~30 分静置し凝固させた。

実験は下面から倒立顕微鏡 (TE2000-E, Nikon Corp.) で観察し、高速度カメラ (MotionPro X3, IDT Inc.) で撮影した。実験系の概略図を Fig. 5 に示す。集束超音波場の中心に存在する焦点にマイクロバブルをトラップし、オートステージを用いて球面型素子自体を超音波伝搬方向と垂直な面内で移動させることでマイクロバブルのマニピュレーションを行った。水槽の底に流路を固定した実験も行った。流路を用いた実験でも同様に球面型素子の位置を制御し、流路内でトラップした気泡のマニピュレーションを行った。

項は付加質量力である。

$$\rho_G V \ddot{x} = F_B - 6\pi\mu\dot{x} - \frac{1}{2}\rho_L V \ddot{x} \quad (14)$$

ここで x は焦点位置からの距離を表す。 $\rho_G \ll \rho_L$ より式(14)は式(15)に近似される。

$$F_B = 6\pi\mu\dot{x} + \frac{1}{2}\rho_L V \ddot{x} \quad (15)$$

ここで周囲液体を 25 °C の純水として、 $\mu = 0.89$ mPa・s、 $\rho_L = 1000$ kg/m³、また気泡径 1.4 μ m より $V = 11 \mu\text{m}^3$ である。Fig. 8 (b) に得られたトラップ力分布を示す。集束超音波による音場における第一ビヤクネス力分布と形状が良く一致しており、音場中の気泡に作用する力は第一ビヤクネス力が支配的であることが確認された。この時の照射超音波の周波数は 5.5 MHz、焦点部分の音圧振幅は約 4 kPa であり、最大となるトラップ力は約 6 pN である。

4.3 気泡クラスターと周囲気泡との相互作用

2.3 節で単一気泡間の第二ビヤクネスについて述べたが、気泡クラスターも単一気泡と同様に周囲に二次超音波を照射する。その結果、周囲の気泡に第二ビヤクネス力が作用する。Fig. 9 に集束超音波によってトラップされた気泡クラスターに引き寄せられる周囲の気泡を示す。照射超音波の周波数は 2.0 MHz、音圧振幅は約 9.9 kPa である。Fig. 9 (a) は単一気泡、Fig. 9 (b) は数個の気泡からなる小さな気泡クラスターが気泡クラスターへと引き寄せられている。

Fig. 9 Aggregating bubbles near the trapped cluster.
(a): Single bubble and (b): bubble cluster composed of a few bubbles.

式(15)を用いてそれぞれに作用している力を見積もると、気泡クラスター-気泡間の距離と第二ビヤクネス力との関係が Fig. 10 のように分布した。二次超音波を照射している気泡クラスターとの距離が近づく程大きな引力が作用し、一定距離以上離れているとほとんど作用しないことがわかる。単一気泡には最大約 1.5 pN、小クラスターに

は最大約 3.5 pN の引力が作用している。Fig. 8 (b) より焦点近傍では第一ビヤクネス力は小さな値となるので、Fig. 10 の分布は主として第二ビヤクネス力によるものだと考えられる。また、複数個の気泡からなるクラスターに対しては単一気泡よりも強い力が作用している。例えば気泡クラスターから約 30 μ m 離れている地点では単一気泡に約 0.2~0.3 pN ほどの引力が作用しているのに対し、小クラスターには約 2 pN ほどの引力が作用している。式(10)より、単一気泡に作用する第二ビヤクネス力はその体積に比例することが考えられる。気泡クラスターに対しても同様の関係が成り立つことが Fig. 9 (b) から示唆される。焦点中心の大気泡クラスターから遠い場合にトラップ力のぶれが大きくなっているが、これは小気泡の集合によってクラスターが形成されたことにより、球対称な形状ではないことが影響すると考えられる。

Fig. 10 Secondary Bjerknes force distribution.

5. 結 言

本研究では、超音波によるマイクロバブルマニピュレーション手法の開発を目指し、球面型素子から照射される集束超音波を用いたマイクロバブルの二次元マニピュレーション、および集束超音波の焦点にトラップされる気泡の評価を行い、以下の結果を得た。

- ・面外から集束超音波照射により、波長よりも十分小さな数十 μ m の精度でマイクロバブルをマニピュレーションすることに成功した。
- ・第一ビヤクネス力を用いて、最大約 6 pN の力で媒質中のマイクロバブルを集束超音波の焦点部分にトラップすることが可能であることを示した。

- ・焦点近傍や焦点に形成された気泡クラスター近傍においては、第一ビヤクネス力に加えて第二ビヤクネス力がトラップ力として作用することを示した。

本研究で達成された数十 μm 精度の pN 規模での音響マニピュレーションによって、今後 mm 以下の位置精度が要求される分野への応用が期待できる。例として大量のマイクロバブルを輸送担体として利用する DDS や、細胞の機械的特性評価などへの応用が挙げられる。これらの実現に向けては焦点部分にトラップされる気泡クラスターの詳細な挙動や、気泡クラスター単一気泡間に成立する関係についてより詳細に調べる必要がある。

Nomenclature

R	: bubble radius	[m]
P	: pressure	[Pa]
K_p	: bulk modulus of bubble	[Pa]
G_{Se}	: shear elastic modulus of shell	[Pa]
d_{Se}	: shell thickness	[m]
F	: force acting on bubble	[N]
V	: bubble volume	[m ³]
k	: wave number	[–]

Greek letters

ε	: radial amplitude	[–]
κ	: polytropic index	[–]
μ	: viscosity coefficient	[Pa · s]
ρ	: density	[kg/m ³]
ω	: angular frequency	[rad/s]
ω_0	: resonant angular frequency	[rad/s]
Φ	: phase difference	[rad]

Subscripts

A	: acoustic wave
B_1	: primary Bjerknes force
B_2	: secondary Bjerknes force
G	: gas phase
L	: liquid phase
S	: standing wave
Se	: parameters for shell
0	: equilibrium state
1	: parameters for the bubble 1
2	: parameters for the bubble 2

参考文献

- [1] Ressner, M., Brodin, L. A., Jansson, T., Hoff, L., Ask, P. and Janerot-Sjoberg, B., Effects of

Ultrasound Contrast Agents on Doppler Tissue Velocity Estimation, *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 19(2), 154–164 (2006).

- [2] Tang, M. X., Mulvana, H., Gauthier, T., Lim, A. K. P., Cosgrove, D. O., Eckersley, R. J. and Stride, E., Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging: a Review of Sources of Variability, *Interface Focus*, Vol. 1(4), 520–539 (2011).
- [3] Senior, R., Becher, H., Monaghan, M., Agati, L., Zamorano, J., Vanoverschelde, J. L. and Nihoyannopoulos, P., Contrast Echocardiography: Evidence-Based Recommendations by European Association of Echocardiography, *Eur. J. Echocardiogr.*, Vol. 10(2), 194–212 (2009).
- [4] Harrois, A. and Duranteau, J., Contrast-Enhanced Ultrasound: A New Vision of Microcirculation in the Intensive Care Unit, *Crit. Care*, Vol. 17(4), 449 (2013).
- [5] Sontum, P. C., Physicochemical Characteristics of Sonazoid, a New Contrast Agent for Ultrasound Imaging, *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 34(5), 824–833 (2008).
- [6] Greis, C., Technology Overview: SonoVue (Bracco, Milan), *Eur. Radiol.*, Vol. 14(Supple 8), 11–15 (2004).
- [7] Cohen J. L., Cheirif, J., Segar, D. S., Gillam, L. D., Gottdiener, J. S., Hausnerova, E. and Bruns, D. E., Improved Left Ventricular Endocardial Border Delineation and Opacification with OPTISON (FS069), a New Echocardiographic Contrast Agent. Results of a Phase III Multicenter Trial, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Vol. 32(3), 746–752 (1998).
- [8] Lindner, J. R., Song, J., Jayaweera, A. R., Sklenar, J. and Kaul, S., Microvascular Rheology of Definity Microbubbles after Intra-Arterial and Intravenous Administration, *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, Vol. 15(5), 396–403 (2002).
- [9] Zhou, Y. F., High Intensity Focused Ultrasound in Clinical Tumor Ablation, *World J. Clin. Oncol.*, Vol. 2(1), 8–27 (2011).
- [10] Nishihara, T., Utashiro, H., Ichiyanagi, M., Yoshinaka, K., Takagi, S. and Matsumoto, Y., Heating Location Control of HIFU Treatment Enhanced with Microbubbles, *AIP Conf. Proc.*, Vol. 1359(1), 235–240 (2011).
- [11] Matsumoto, Y., Allen, J. S., Yoshizawa, S., Ikeda, T. and Kaneko, Y., Medical Ultrasound with Microbubbles, *Exp. Therm. Fluid Sci.*, Vol. 29(3), 255–265 (2005).
- [12] Delalande, A., Leduc, C., Midoux, P., Postema, M. and Pichon, C., Efficient Gene Delivery by Sonoporation is Associated with Microbubble Entry into Cells and the Clathrin-Dependent Endocytosis Pathway, *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 41(7), 1913–1926 (2015).
- [13] Hettiarachchi, K. and Lee, A. P., Polymer-Lipid Microbubbles for Biosensing and the Formation

- of Porous Structures, *J. Colloid Interface Sci.*, Vol. 344(2), 521–527 (2010).
- [14] Unger, E. C., Hersh, E., Vannan, M., Matsunaga, T. O. and McCreery T., Local Drug and Gene Delivery through Microbubbles, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, Vol. 44(1), 45–54 (2001).
- [15] Hernot, S. and Klivanov, A. L., Microbubbles in Ultrasound-Triggered Drug and Gene Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Vol. 60(10), 1153–1166 (2008).
- [16] Negishi, Y., Ishii, Y., Shiono, H., Akiyama, S., Sekine, S., Kojima, T., Mayama, S., Kikuchi, T., Hamano, N., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, R., Maruyama, K. and Aramaki, Y., Bubble Liposomes and Ultrasound Exposure Improve Localized Morpholino Oligomer Delivery into the Skeletal Muscles of Dystrophic Mdx Mice, *Mol. Pharm.*, Vol. 11(3), 1053–1061 (2014).
- [17] Ferrara, K., Pollard, R. and Borden, M., Ultrasound Microbubble Contrast Agents: Fundamentals and Application to Gene and Drug Delivery, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, Vol. 9, 415–447 (2007).
- [18] Lum, A. F. H., Borden, M. A., Dayton, P. A., Kruse, D. E., Simon, S. I. and Ferrara, K. W., Ultrasound Radiation Force Enables Targeted Deposition of Model Drug Carriers Loaded on Microbubbles, *J. Control. Release*, Vol. 111(1–2), 128–134 (2006).
- [19] Yamakoshi, Y., Koshiba, M., Ozawa, Y. and Masuda, N., Trapping of Micrometer Size Bubbles by Ultrasonic Waves, *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 40(3A), 1526–1527 (2001).
- [20] Masuda, K., Watari, N., Nakamoto, R. and Muramatsu, Y., Production of Local Acoustic Radiation Force to Constrain Direction of Microcapsules in Flow, *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 49(7S), 07HF11 (2010).
- [21] Mettin, R., Luther, S., Ohl, C. D. and Lauterborn, W., Acoustic Cavitation Structures and Simulations by a Particle Model, *Ultrason. Sonochem.*, Vol. 6(1–2), 25–29 (1999).
- [22] Appel, J., Koch, P., Mettin, R., Krefting, D. and Lauterborn, W., Stereoscopic High-Speed Recording of Bubble Filaments, *Ultrason. Sonochem.*, Vol. 11(1), 39–42 (2004).
- [23] Minnaert, M., On Musical Air-Bubbles and the Sound Running Water, *Phil. Mag.*, Vol. 16(104), 235–248 (1933).
- [24] Khismatullin, D. B., Resonance Frequency of Microbubbles: Effect of Viscosity, *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 116(3), 1463–1473 (2004).
- [25] Hoff, L., Acoustic Characterization of Contrast Agents for Medical Ultrasound Imaging, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (2001).
- [26] Leighton, T. G., Walton, A. G. and Pickworth, M. J. W., Primary Bjerknes Forces, *Eur. J. Phys.*, Vol. 11(1), 47–50 (1990).
- [27] Barbat, T., Ashgriz, N. and Liu, C. S., Dynamics of Two Interacting Bubbles in an Acoustic Field, *J. Fluid Mech.*, Vol. 389(1), 137–168 (1999).
- [28] Leighton, T. G., *The Acoustic Bubble*, Academic Press, London (1994).