

无针注射器的研究进展

邵文鹏 王韵晴 李闰涛 陈敏 陕西省医疗器械检测中心 (西安 710075)

文章编号: 1006-6586(2015)05-0031-05 中图分类号: TH789 文献标识码: A

收稿日期:
2015-03-05

内容提要: 无针注射器是一种利用新途径将不同药物导入患者体内, 而不是采用传统注射针穿刺皮肤的注射装置。无针技术非常显著的益处是减少了患者对注射针头使用的忧虑。与传统注射针相比, 无针注射系统的优点是注射速度较快, 并且不存在针头处置的问题。这不仅能增加医药工业的销售额, 而且能提高给药顺应性及增大产量。如今, 无针注射技术作为一种稳步发展的技术, 有望在未来开拓出更为广阔的发展前景。

关键词: 无针注射器 喷射 射流 动力源 驱动力 注射过程

DOI:10.15971/j.cnki.cmdi.2015.05.008

The Research Progress of Needle-free Injector

SHAO Wen-peng WANG Yun-qing LI Wen-tao CHEN Min Shaanxi Medical Devices Testing Center (Xi'an 710075)

Abstract: Needle-free injector is a novel type of device for medicine injection that introduce various medicines into patients without piercing the skin with a conventional needle. Needle-free technology offers the very obvious benefit of reducing patient concern about the use of needle. Compared with conventional needles, the benefits of needle-free injector include very fast injection and no needle disposal issues. Not only it can benefit the pharmaceutical industry in increasing product sales, it has the added potential to increase compliance with dosage regimens and improved outcomes. Today, they are a steadily developing technology that promises to provide broader prospects for development in the future.

Key words: needle-free injector, jet injection, jet, power source, driving force, injection process

0. 引言

无针注射器 (Needle-free Injector for Medical Use) 又称射流注射器, 是一种采用不同于传统注射针头穿刺皮肤实施给药的新型注射装置。1853 年, 法国人 Charles G. Pravaz 和美国人 Alexander Wood 设计了第一支无针注射器^[1,2]。1866 年, 法国科学家 Bécclard 首次提出了“无针注射”的概念。1933 年, 美国医生 Robert Hingson 利用高压输油管内的液体可由输油管表面的小孔喷出能穿透皮肤射入体内的这一发现, 研制了最早的无

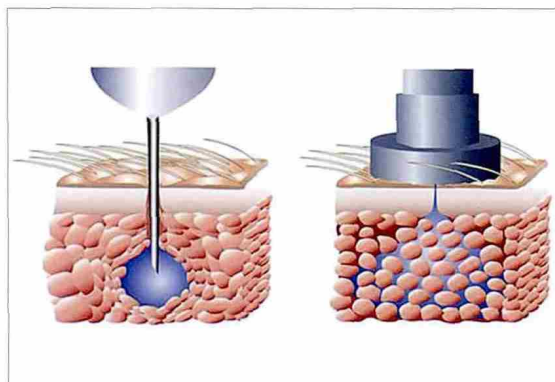


图 1. 传统注射 (左) 与无针注射 (右)

针注射器，并进行了临床研究。目前，现代无针注射器一直被公认起源于无针注射器之父 Robert Hingson 的发明。Hingson 等人发明了一种利用微细喷射流刺入皮肤并将药物沉积在皮下组织的高压“枪”。二战期间，这种注射“枪”在接种对抗感染性疾病方面得到广泛使用，在大规模的疫苗接种中发挥了关键作用。自 1980 年以来，无针注射器通过不断的改良，使给药更加高效，产生疼痛更小，已经成为各种疫苗接种、传染病防治、各种药物治疗及需要自行实施注射的糖尿病患者

等人群的最佳选择^[3]。

与传统针刺注射器相比（图 1 所示），无针注射器有着明显的优势：（1）注射时几乎无痛感或只有轻微痛感，可以提高对针头有恐惧感的病人和儿童患者的顺应性；（2）皮下注射不会损伤组织；（3）药物进入人体后呈扩散状，扩散更加快速；（4）使用方便，操作简单，不需要医护人员的监控病人即可在任何地方自行实施注射；（5）无针注射器可省去更换针头等流程，避免交叉污染，同时减少了医疗垃圾处理的麻烦和费用^[4]。

1. 无针注射器的概念和分类

无针注射器是指利用动力源（如弹簧、音圈电机、高压气体等）产生的瞬时高压使注射器内药液通过喷嘴（直径达到微米级）形成高速、高压的喷射流（流速一般大于 100m/s），从而击穿皮肤实现给药的医疗器械装置。

目前市场上无针注射器的种类很多。按照动力源可以分为：基于弹簧的机械动力式无针注射

器，高压气体动力式无针注射器，基于音圈电机的无针注射器等。按照注射药剂的存在形式又可分为：液体无针注射器和粉末无针注射器。按照无针注射器的外形，又可分为笔式和枪式。按照重复使用程度可分为：一次性使用无针注射器和重复性使用无针注射器^[5]。

2. 无针注射器的结构与工作原理

目前市场上典型的无针注射器，其结构一般可分为三个部分：（1）动力头，包括动力源、触发结构等；（2）注射头，包括注射药腔、活塞、射流孔和定量机构等；（3）辅助装置，包括取药适配器，动力恢复装置等。实际上，这三个部分按照不同的设计方案组装后，就形成了市场上各式各样的无针注射器^[6]。

无针注射的实际过程可以分为两个阶段：第一个阶段，射流从注射器的喷嘴射出，作用到皮肤上，瞬间产生一个很高的碰撞力，这种碰撞力能够割裂皮肤，在皮肤内形成一个孔洞；第二个阶段，后续的药液射流通过这个孔洞扩散到周围的组织结构中。

无针注射的原理示意图如图 2 所示。药液射流首先在皮肤表面造成近似半球型的压痕和

唇形突起，之后高速表面径流的剪切作用致使皮肤撕裂，并形成一个小孔。在穿越这个小孔时，射流的速度会持续降低^[7]。小孔形成时的逆流非常明显，当皮肤上小孔形成时的体积率（the volumetric rate of hole formation）小于射流进入皮肤的体积流量率（volumetric flow rate）时，所产生的逆流进一步减慢了射流穿入皮肤的速度，同时也减小了能射入皮肤深处的流体体积。当小孔

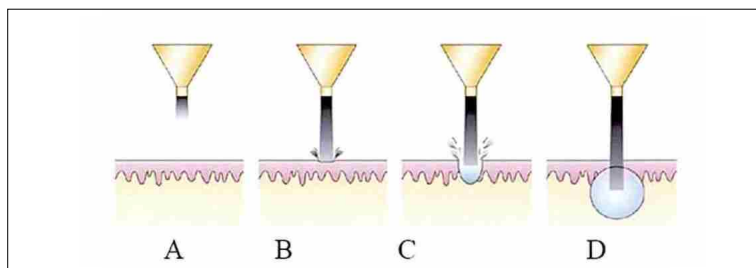


图 2. 无针注射的原理示意图

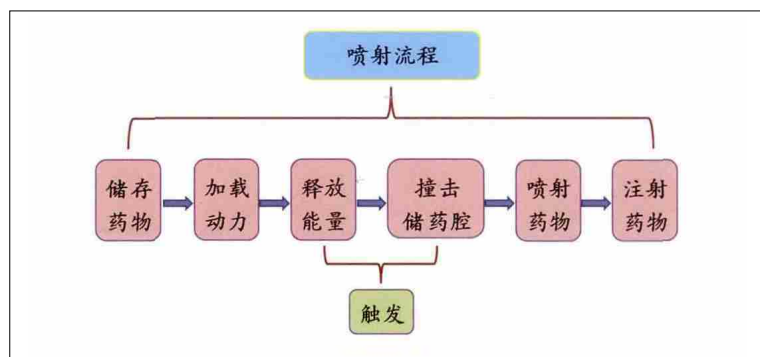


图 3. 无针注射器的喷射流程图

3. 无针注射器的研究现状

国外对无针注射器的研究起步较早，迄今为止已经开展了大量的研究工作。1999 年，美国华盛顿大学 Baker 和 Sander 等人建立了弹簧加载式无针注射器的数学模型，并对注射过程进行了仿真。剑桥大学博士 Oliver A.Shergol^[9] 在 Weston Medical 公司的资助下制作了压力试验台对不同型号的无针注射装置喷射过程所产生的压力进行记录并比较。加州大学的 Baxter^[10] 对无针注射机理方面做了系统的研究，并形成了一套如何开发无针注射器的具体方案。此外，牛津大学工程学系 Kendall Mark A. F. 教授^[11] 采用 MIFVS 对高压气体喷射粉末无针注射器喷射时的冲击流进行了模拟。据统计，目前国外有数十家厂商可以生产近百种型式的无针注射器，关于无针注射器的专利已超过 300 件。在当今已研制出的无针注射器中，以英国 Weston Medical 公司的 Intraject、美国 Equidyne 公司的 Injex 无针注射器最具有代表性。

近年来，国内学者对无针注射器的工作特性和射流机理方面也做了比较深入的研究，并研发了用于疫苗注射的无针头粉末注射器。近日，拥有国内自主知识产权的胰岛素无针注射器通过了国家食品药品监督管理局的注册审批并获得上市资格，中国成为国际上为数不多的可以生产无针注射器的国家^[12]。

3.1 弹簧动力式无针注射器

弹簧动力式无针注射器采用弹簧为动力源，将压缩弹簧的势能转化为喷射药剂的动能，使药

剂被喷射进入人体皮下或肌肉内，从而发挥药效。其工作原理为：压缩弹簧被激发后，压迫连接杆向前推进，推动装有药液的安瓿底部的活塞，使药液由安瓿前面的小孔喷出，药液释放到体内，达到无针注射的目的。弹簧动力式无针注射器的注射体积一般在 0.1mL~1.0mL，具有体积小、质量轻、结构简单、加工制造难度较小的特点，使用时噪音较小，安全性较好。但是注射系统输出的驱动力取决于弹簧本身的刚度，因此驱动力的大小难以进行调节。Hypospray(r) 是最早一代的弹簧动力式无针注射器，注射时所产生的疼痛感和对皮肤的伤害与有针注射相比显著减小，高强度弹簧在机械加工中较容易实现，并且安全性良好，使用时产生的噪音比较小^[13]。目前 Medi-Ject, Equidyne Systems 等公司分别开发出比较成熟的以弹簧为动力源的无针注射器产品。

剂被喷射进入人体皮下或肌肉内，从而发挥药效。其工作原理为：压缩弹簧被激发后，压迫连接杆向前推进，推动装有药液的安瓿底部的活塞，使药液由安瓿前面的小孔喷出，药液释放到体内，达到无针注射的目的。弹簧动力式无针注射器的注射体积一般在 0.1mL~1.0mL，具有体积小、质量轻、结构简单、加工制造难度较小的特点，使用时噪音较小，安全性较好。但是注射系统输出的驱动力取决于弹簧本身的刚度，因此驱动力的大小难以进行调节。Hypospray(r) 是最早一代的弹簧动力式无针注射器，注射时所产生的疼痛感和对皮肤的伤害与有针注射相比显著减小，高强度弹簧在机械加工中较容易实现，并且安全性良好，使用时产生的噪音比较小^[13]。目前 Medi-Ject, Equidyne Systems 等公司分别开发出比较成熟的以弹簧为动力源的无针注射器产品。

3.2 高压气体动力式无针注射器

高压气体动力式无针注射器的原理为：通过释放高压气体，压缩载药安瓿瓶尾部的活塞，推动药物（溶液、混悬液或乳浊液），使其由安瓿瓶前部的喷射孔射流喷出，高压液流穿透皮肤，药物被释放在皮下或肌肉内发挥药效。高压气体动力式无针注射器的动力源可采用高压氮气、高压氦气、高压二氧化碳，也可采用通过机械活塞和高压储气室生成的高压气源。采用高压气体作为动力源以确保注射系统具有基本恒定的驱动力，进而使得射流速度也能保持恒定，因此整个注射过

程比较稳定。高压气体动力式无针注射器通常具有结构复杂、体积较大、携带不便等特点。另外,高压气体动力对整个注射系统的耐压性和密封性要求严格,并且使用时产生的噪声比较大。Weston 医药公司和 Bioject 公司分别开发了系列高压气体动力无针注射器产品,应用于罗氏公司的干扰素和抗菌素、Medeva 公司的流感疫苗、Fragmin 公司的肝素等药物或疫苗的注射。Weston 医药公司开发的产品主要以高压氮气为动力源, Bioject 公司开发的产品以高压二氧化碳为动力源^[14]。

3.3 弹药动力式无针注射器

弹药动力式无针注射器是一种新型设计的、尚未经过系统研究的产品,其工作原理为:利用弹药在密闭气室内爆炸瞬间产生的高压,气体经喷射管加速粉末或推动活塞喷射药液,药物被注射到皮下或肌肉内,进而发挥药效。由于弹药动力式注射器的注射时间很短且注射过程中驱动力大小无法调节,因而注射器驱动力的大小要在设计时确定。另外,产品涉及比较特殊的气体膨胀室的结构,必须有配套的控制爆破后气体压力的装置。如何使弹药爆破时产生一个比较确定而恒定的爆破压力是设计的难点;同时,如何在注射时消除爆破产生的巨大噪声是设计必须考虑的内容。目前市场上流通的弹药动力式无针注射器主要产自法国克鲁斯杰克特公司,其装载弹药主要由两种不同燃烧率的粉末混合物而成,其中高燃烧率的火药在点火的初期使活塞产生很高的速度,而低燃烧率的火药粉末在燃烧时维持进行注射的阈值压力,从而保证了注射过程能够尽量均匀地进行^[15]。

3.4 电磁动力式无针注射器

电磁动力式无针注射器的一大优点是可控制

性非常强。目前,电磁动力式无针注射器主要有两类:压电驱动式无针注射器和音圈电机驱动式无针注射器。Jeanne C. Stachowiak 等^[16]研制出压电驱动式无针注射器。该类注射器压电驱动所输出的位移较小,因此单次喷射剂量很小,即喷射注射处于微喷射状态,可以实现对“射流速度—时间曲线”的精确控制。A. J. Taberner 和 Brian D. Hemond 等研制了音圈电机驱动式无针注射器。音圈电机驱动式无针注射器的驱动力大小可通过改变音圈电机通电电流大小来进行控制和调节,因此,能够有效地控制射流滞止压力^[17]。

3.5 激光动力式无针注射器

激光动力式无针注射器采用激光为动力源,采用光纤作为能量传输介质,通过光热转化,使无针注射器动能腔内的液体膨胀,推动给药腔内的药剂喷出。由于注射剂量较小,注射深度较浅,因而属于微喷无针注射。注射器的射流滞止压力可通过调整激光器功率、占空比以及激光器启动时间来调节。激光动力式无针注射器的突出优点在于能量集中、稳定,可控制性强,但目前存在的技术不成熟、成本高等问题使得该类注射器仍处于实验研究阶段,尚无商品上市^[18]。

目前市场上流通的无针注射器产品,主要有弹簧动力式无针注射器 and 高压气体动力式无针注射器,但也有少量弹药动力式无针注射器,普遍存在着注射过程中驱动力大小难以调节,可控制性不强等问题。而电磁动力式、激光动力式无针注射器在技术方面存在设计相对复杂,但注射器驱动力的可控制性在实验研究中得到较为理想的效果。相信伴随相关技术研究的进一步深入,这些新型无针注射器将会迎来更为广阔的发展前景。

4. 展望

无针注射器具有使用方便、安全、无痛、高效等特点,因而在临床医疗及家庭保健方面的应用日渐广泛。据不完全统计,国外目前有数十家厂商在生产近百种不同样式的无针注射器产品,

主要用于疫苗、胰岛素、局部麻醉、神经阻塞以及抗生素的注射等。近年来,国内外研究者致力于开发出新型、高效的无针注射器,巧妙地将微
(下转第 55 页)

营诊所而言, CBCT 成本价格是相对较高, 引入需谨慎。但是可以考虑将患者委托给公立医院拍片, 获取相关数据和诊断结果。在国外, 有专门

的拥有高级设备的影像中心, 私人诊所经常委托这些机构中心对患者检查拍片, 获得资料和诊断报告, 这一点值得我们借鉴。

(上接第 33 页)

细加工制造、新型材料等领域的高新技术与无针注射器的研制紧密结合起来。目前, 无针注射器的主要发展趋势为: 缩小体积; 减轻质量; 提高安全性; 开发配套药物及疫苗; 提高药物递送效

率; 降低对人体的刺激性; 满足特殊人群的需要; 扩大应用领域; 降低使用成本; 减少污染。随着无针注射器技术的不断更新和普及, 其安全、便捷的优势将会在更大领域内取代有针注射器。

参考文献

- [1] Inoue N, Todo H, Iidaka D, et al. Possibility and effectiveness of drug delivery to skin by needle-free injector[J]. Int J Pharm, 2010, 391(1-2): 65-72.
- [2] Resik S, Tejeda A, Lago PM, et al. Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally by needle-free device in Cuba[J]. J Infect Dis, 2010, 201(9): 1344-1352.
- [3] 周旭, 王伽伯, 肖小河. 无针注射给药系统及应用 [J]. 解放军药学报, 2005, 21(6): 439-443.
- [4] C. Scanlon Daniels, Needle-Free Injection: Pros and Cons. Available from: URL: http://www.highplainsdairy.org/2010/9_Daniels_Needle%20Free%20Injection_FINAL.pdf, accessed on 15th January 2014.
- [5] Rapolu Bharath Kumar. Needle Free Injection Systems[J]. The Pharma Innovation, 2012, 1(9): 57-72.
- [6] M. Sunitha Reddy, M. Ranjith Kumar, K.Sanjay Kumar, et al. Review on Needle free drug delivery systems[J]. International Journal of Review in Life Sciences, 2011, 1(2): 76-82.
- [7] Anubhav Arora, Murk R, Prausnitz, et al. Microscale devices for transdermal drug delivery[J]. International journal of pharmaceutics, 2008, 364(2): 227-236.
- [8] Mitragotri S. Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors[J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5(7): 543-548.
- [9] Oliver A. Shergold, Norman A. Fleck. Experimental Investigation Into the Deep Penetration of Soft Solids by Sharp and Blunt Punches, With Application to the Piercing of Skin[J]. Journal of Biomechanical Engineering, 2005, 127: 838-848.
- [10] Baxter J, Mitragotri S. Needle-free liquid jet injections: mechanisms and applications[J]. Expert Rev Med Devices, 2006, 3(5): 565-574.
- [11] Bhargav, Aarshi, Muller, David A., Kendall Mark A. F. and Corrie, Simon R. (2012) Surface modifications of microprojection arrays for improved biomarker capture in the skin of live mice. ACS Applied Materials and Interfaces, 45: 2483-2489. doi:10.1021/am3001727.
- [12] 无针注射器获准上市 [J]. 家庭用药, 2011(4): 5.
- [13] Nikolai Petrovsky, Yoshikazu Honda-Okubo, Michael Royals, et al. A randomized controlled study to assess the immunogenicity and tolerability of a 2012 trivalent seasonal inactivated influenza vaccine administered via a disposable syringe jet injector device versus a traditional pre-filled syringe and needle[J]. Trials in Vaccinology, 2013, 2: 39-44.
- [14] Tejaswi R Kale, Munira Momin. Needle free injection technology - An overview[J]. Innovations in Pharmacy, 2014, 5(1): 1-8.
- [15] Patwekar S L, Gattani S G, Pande M M. Needle Free Injection System: A Review[J]. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2013, 5(4): 14-19.
- [16] Hunter Ian W, Taberner Andrew J, Hogan Catherine N. Delivery of a solid body and/or a fluid using a linear Lorentz-force actuated needle-free jet injection system. USA. 8821434[P]. 2014-09-02.
- [17] Hemond BD, Wendell DM, Hogan NC, et al. A Lorentz-force actuated auto-loading needle-free injector[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2006, 1: 679-682.
- [18] Tagawa Y, Oudalov N, El Ghalbzouri A, et al. Needle-free injection into skin and soft matter with highly focused microjets[J]. Lab Chip, 2013, 13(7): 1357-1363.