針なし注射器のモーション解析による最大噴射圧力推定法*

工 藤 慈** Jim FUKUSHIMA*** 新 田 勇†

Estimation Method for Maximum Injection Pressure by Motion Analysis in the Needle-Free Injector

Mitsuru KUDO, Jim FUKUSHIMA and Isami NITTA

A needle-free injector designed to inject medicinal fluids into skin using only fluid pressure is gaining popularity. This paper has considered the estimation method for maximum injection pressure of the needle-free injector. A model of the needle-free injector was created taking into account the movement of the internal parts, such as a piston, a plunger and a spring, which were derived on the basis of mechanical modeling and motion analysis. The elastic or viscoelastic deformation of the internal parts of a syringe and a gasket was calculated based on FEM and replaced by equivalent spring constant. The consumption of energy for injecting the fluid was expressed by the damping coefficient. The experimental results showed that maximum injection pressure and the transition of injection pressure are affected by the elastic spring force and the impact gap. The estimation results of the maximum injection pressure were in good agreement with the experimental results under the same design parameters. As a result, it was clarified that the maximum injection pressure of the needle free injector can be estimated by using the motion analysis.

Key words: spring powered needle-free injector, mechanical model, design parameter, injection pressure, fluid injection

1. 結 言

従来、ワクチン接種や局所麻酔およびインスリンの自己投与などで薬剤を体内に投与するためには、針式の注射器を用いる送達方法が一般的である。しかし、針に対する恐怖心や穿刺時の痛み、または廃棄時の針刺し事故によるウィルスの血液感染や医療廃棄物分別処理の煩雑さなどといった様々な問題を抱えている¹⁾。これらの精神的および肉体的苦痛を解決するために、低侵襲で安全性の高い薬物送達用医療器具や経皮吸収型製剤の開発が盛んに行われており、現在までに様々な製品が実用化^{2)~5)}されている。その中でも針を使用せず薬剤を投与できる針なし注射器は、針式注射器に代わる医療器具として注目が集まっている。

針なし注射器は1930年代に開発され、現在は皮内注射や皮下注射および筋肉注射の分野において使用可能となっている⁶⁾。シリンジ内に充填された薬液に瞬時に高圧力を作用させ、噴射孔から高速で噴射される薬液が皮膚穿孔を行う。一般的に噴射孔の直径は0.15 mm程度であり、薬液は100m/s以上の高速で噴射される⁷⁾。薬液に圧力をかけるための動力には高圧ガス（空気、窒素ガス等）もしくはばねを用いる器具が多い⁸⁾。最近ではローレンツ力を利用したアクチュエータで駆動する装置⁹⁾やボイスコイルを使用した装置⁹⁾、 piezo素子を使用した装置¹⁰⁾も開発されている。さらに、電子制御可能なアクチュエータによる噴射力コントロールの方法^{11)~13)}も研究されている。

無針注射器の挙動については、生体材料や擬似生体（ポリアクリルアミドゲル、ゼラチンなど）を用いた噴流による皮膚貫通

挙動の観察¹⁴⁾¹⁵⁾が行われている。

本研究では自己投与に使用される1ml程度の注射が可能な針なし注射器について、皮下へ注射する際の噴射圧力に着目した。最大噴射圧力は噴射工程の最初に現れるパルス的な圧力で、皮膚貫通を左右する指標として設計上最も重要な値となる。この最大噴射圧力が約14MPa以上であれば、薬液によって皮膚貫通が行われるといわれている¹⁶⁾。近年、様々な薬液の針なし注射器での投与が要求されており、需要が拡大している。薬剤や注射液によって、注射部位や拡散させる皮膚層が異なるため、目的にあった注射器を製作するためには多くの試作や投与試験が必要となる。そのため設計段階で最大噴射圧力が推定できれば、これまでの試行錯誤が省略できかなりの省力化につながる。これまでにも、流体力学的な知見から針なし注射器の噴射圧力推定¹⁷⁾¹⁸⁾が行われてきたが、研究例が少なく、微分方程式を数値積分する手法のために、設計者には扱いにくい方法となっている。

本研究では、汎用の3DCADやCAEといった開発ツールを用いて噴射圧力を推定する手法を検討した。すなわち、複数の剛体がばねやダンパーで連結されたモデルを取り扱うモーション解析により、皮膚貫通に必要な最大噴射圧力の推定を行う。これにより、設計者が視覚的に注射器の運動を捉えながら針なし注射器を開発することが可能となる。薬液充填部の材質であるプラスチックやゴムの変形などが影響すると考え、個別に有限要素法(FEM)や動的粘弾性試験および摩擦試験によって変形などを解析し、モーション解析のばねやダンパーに置き換えた。したがって、設計段階で各部品の諸元が決まれば、モーション解析から最大噴射圧力を推定することが可能である。このようなシミュレーションを基に得られた推定噴射圧力と、ひずみゲージにより測定した噴射圧力を比較して推定方法の妥当性を検討した。その結果、実験を行うことなく注射器の最大噴射圧力が一定の範囲内で推定できることを明らかにし、本手法の有効性を示した。

* 原稿受付 平成29年 9月 26日

掲載決定 平成29年 12月 16日

** 正 会 員 長岡工業高等専門学校（長岡市西片貝町 888）

*** INJEX Equidyne Systems, Inc.

† 正 会 員 新潟大学工学部（新潟市西区五十嵐2の町 8050）

2. 針なし注射器の構造

本研究で対象とした市販ばね式針なし注射器の一つである Injex50 (Injex Equidyne system) の概略を図1に示す。駆動部(ばね、ピストン、トリガー)と薬液充填部(シリンジ、プランジャー、ガスケット)から構成される。ばねは縮められた状態にされ、ピストンがトリガーに固定される。トリガーを外すとピストンがプランジャーに衝突し、シリンジ内の薬液に圧力がかかり微小ノズルから矢印の方向へ薬液が噴射される。

ピストンとプランジャーの初期隙間は衝撃隙間と呼ばれる。これを調整することでピストンの衝撃力が変化する⁷⁾。

3. 最大噴射圧力の推定

3.1 注射器のモデル化とモーシオン解析への適用

針なし注射器の動作シミュレーションを行うために、3DCADソフトSolidworksの機能であるSolidworks motionを使用した。その際、注射器各部を質量、ばね、ダンパーといったモーシオン解析で取り扱える要素に置き換える必要がある。図1の針なし注射器を図2のような力学モデルで表現した。

ピストンの質量に対してばねの質量が無視できないぐらい大きい場合、ばねの質量も考慮した等価質量 M_{eq} を算出する必要がある。これについては後述する。

ばねに蓄えられた弾性エネルギーがすべて薬液の噴射に使わ

Fig.1 Structure of spring powered needle-free injector

- k_p : Stiffness of spring for driving piston
- M_{eq} : Equivalent mass
- k_{sy} : Stiffness of syringe
- k_{ga} : Stiffness of gasket
- F_f : Friction force between syringe and gasket
- c_{sy} : Damping coefficient of syringe

Fig.2 Mechanical model of spring powered needle-free injector for motion analysis

れるわけではない。噴射に使われるエネルギー以外に、①シリンジの弾性変形、②ガスケットの粘弾性変形、③シリンジ・ガスケット間の摩擦により消費される。本研究では Injex50 用シリンジ(容量0.5ml)を基にして①～③について検討を行い、モーシオン解析に適用できるように数値化した。

モーシオン解析では、シリンジ内の薬液の噴射を直接考慮することはできない。そこで、薬液噴射によるエネルギー消費は減衰係数 c_{sy} を用いて設定した。

3.2 モデル化した各項目の検討

3.2.1 等価質量 M_{eq}

一自由度の振動系の場合、その系の全質量をある一点に集中したものと置き換える¹⁹⁾。このように置き換えた質量を等価質量という。針なし注射器のピストンとばねを機械力学における質量-ばね振動系としたとき、ばねの分布質量を考慮して等価質量 M_{eq} を式(1)で定義した。ここで M_p 、 M_s はそれぞれピストンとばねの質量である。

$$M_{eq} = M_p + \frac{1}{3} M_s \quad (1)$$

3.2.2 シリンジの弾性変形 k_{sy}

シリンジに内圧が作用したときの変形を考慮するために、変形量をばね定数 k_{sy} を用いて表した。薬液が噴射される際にはシリンジが膨張し、内圧が低下することになる。しかし、モーシオン解析では部品自体の変形を取り扱うことはできない。そこで、内圧とシリンジ膨張の関係を求め、この影響をばね定数 k_{sy} に置き換えてモーシオン解析に組み込んだ。

Fig.3 Elastic deformation of syringe calculated by FEM

Fig.4 Stiffness of syringe as a function of internal pressure P

シリンジの膨張は、半径方向と軸方向に分けて考えた。次に、半径方向に膨張した分を軸方向膨張分に置き換え、シリンジ全体の体積膨張分をシリンジの軸方向膨張だけで表すことにした。シリンジの変形は FEM によって計算した。材質はポリカーボネート (PC) とした。

シリンジ内部が 15MPa の圧力を受けたときの軸方向と半径方向の変形量を図 3 に示す。軸方向の最大変形量が 46.8 μ m なのに対して、半径方向の変形量は 5.18 μ m であり、軸方向に大きく伸びることがわかる。半径方向の変形は、シリンジ全体で積分すると全体積変化に対して無視できないため、両方向の変形を考慮する必要がある。図 4 には、内部圧力 P とモーション解析に使用するばね定数 k_{sy} の関係を示す。 k_{sy} の値は圧力の上昇とともに緩やかに増加している。皮膚の貫通に必要な圧力といわれている 14MPa の時のばね定数 5560N/mm をモーション解析に入力した。

3.2.3 ガasketの粘弾性変形 k_{ga}

プランジャー先端のガasketも内圧により変形してシリンジの容積を変化させる。この変形をばね定数 k_{ga} に置き換えた。最大噴射圧力の推定のためにはガasketが高速で変形する領域を考慮する必要がある。ガasket材は熱可塑性エラストマー (TPE) であるため、粘弾性変形を考慮しなければならない。そこで、ピストンがプランジャーに衝突してから最大噴射圧力に到達するまでの時間 0.1ms の弾性率からばね定数 k_{ga} を求めた。

ガasket材 TPE の動的粘弾性はレオメータ (RSA-3 TA Instruments) を使用して測定した。図 5 にそのマスターカーブを示す。これにより得られた周波数 ω での動的引張貯蔵弾性率 E' 、動的引張損失弾性率 E'' を用いて、緩和弾性率 $E(t)$ は式(2)で近似的に計算される。

$$E(t) \approx E'(\omega) - 0.4E''(0.4\omega) + 0.014E''(10\omega) \quad (2)$$

$$t = 1/\omega$$

上式より、時間 0.1ms の緩和弾性率が $E(10^{-4})=15.7\text{MPa}$ と得られた。ばね定数 k_{ga} N/mm はガasketの最大半径部の断面積 A 、全長 l を用いて

$$k_{ga} = \frac{A}{l} E(10^{-4}) \quad (3)$$

で求めた。その結果 $k_{ga}=35.8\text{N/mm}$ となった。

3.2.4 シリンジ - ガasket間の摩擦 F_f

シリンジ材 PC とガasket材 TPE の組合せの摩擦係数を測定

Fig.5 Frequency dependence of dynamic storage elastic modulus and dynamic loss elastic modulus by master curve (Reference temperature: + 25 °C)

した。測定には摩擦摩擦試験機トライボギア (Type 14-DR) を使用した。実際のシリンジ - ガasket間にはシリコングリースが塗布してあるため、測定時にも同様に塗布した。おもり 200g、摺動距離 50mm、速度 100mm/s の条件で摩擦係数を測定した結果、静止摩擦係数 0.6、動摩擦係数 0.1 となった。

次に、内圧 14MPa が作用したときの半径方向への垂直抗力を CAE により求めたところ 0.11N であった。したがって、摩擦力 F_f は 0.01 N と小さい値のため薬液噴射には大きな影響はないと考えられる。

3.2.5 流体からの抵抗 c_{sy}

薬液噴射に使われるエネルギー消費をモーション解析に組み込むために、同じ量のエネルギー損失をプランジャーが流体から受けると仮定して、その抵抗を減衰係数 c_{sy} で表した。

本研究で使用したモーション解析で定義されている減衰抵抗 F は減衰係数 c と、物体の速度 v により以下のように表されている。

$$F = c_1 v + c_2 v^2 + c_3 v^3 + c_4 v^4 \quad (4)$$

運動エネルギー損失 P_{inlet} は、式(4)より速度の 2 乗の関数となることがわかる²⁰⁾。

$$P_{inlet} = \zeta \frac{\rho v^2}{2} \quad (5)$$

これより、 $c_2 v^2$ の項の c_2 を求めれば良いことになる。図 6 に示すように、断面積 A_1 のシリンジ内のプランジャーに力 F_{in} を加えて密度 ρ の薬液を押し出すことを考える。このとき、断面積 A_2 のノズルから、薬液が噴出速度 v_2 で大気中に放出される。大気圧を P_0 とするとベルヌーイの式から

$$v_2 = \sqrt{\frac{2(F_{in}/A_1 - P_0)}{\rho}} \quad (6)$$

となる。また、連続の式 $A_1 v_1 = A_2 v_2$ に代入すると速度 v_1 は

$$v_1 = \frac{A_2}{A_1} \sqrt{\frac{2(F_{in}/A_1 - P_0)}{\rho}} \quad (7)$$

である。この式(5)は

$$F_{in} - P_0 A_1 = \frac{A_1^3 \rho v_1^2}{A_2^2} \quad (8)$$

と変形することができる。 $P_0 A_1$ は定数であり F_{in} よりかなり小さいとすると、抵抗と速度との関係 $F=c_{sy} v_1^2$ より、減衰係数 c_{sy} は

F_{in} : Driving force
 A_1 : Cross-section area of syringe bore
 A_2 : Cross-section area of nozzle
 v_1 : Velocity of fluid in syringe
 v_2 : Nozzle exit velocity
 P_0 : Atmospheric pressure
 ρ : Density of drug fluid

Fig.6 Schematic of fluid flow in syringe

Fig.7 Relationship between driving force and damping coefficient of syringe

$$c_{sy} = \frac{A_1^3 \rho}{A_2^2} \quad (9)$$

となる。荷重 F_{in} を変化させて計算した減衰係数 c_{sy} を図 7 に示す。最大噴射圧力の推定に必要な注射初期の荷重域（約 90~300N）では、減衰係数はあまり変化しない。

今回の推定では、薬液の水に近い密度（ $\rho=1000\text{kg/m}^3$ ）を想定した。その場合の c_{sy} は $2620\sim 2640\text{N/(m/s)}^2$ 程度である。そこで、平均値である 2630N/mm^2 をノズル部の減衰係数として使用した。 c_{sy} は密度によっても変化する。例えば、水よりも密度が高いグルコース： 1540kg/m^3 では c_{sy} は $4000\sim 4060\text{N/(m/s)}^2$ 程度である。また、水よりも密度が低いエタノール： 790kg/m^3 では c_{sy} は $2020\sim 2040\text{N/(m/s)}^2$ 程度である。このように、薬液が異なる場合でも c_{sy} を調整することによって流体からの抵抗を考慮することが可能である。

ノズル部での管内圧力損失が考えられるが、針なし注射器のノズル部は短いため管内圧力損失は小さいものとして無視した。流体の粘度が非常に高く、粘性抵抗が無視できない場合には、式(4)の $c_1 v$ の項を考慮した計算が必要である。

3.3 最大噴射圧力の推定とモーション解析

これまで求めてきた値を使ってモーション解析を実施し、プランジャーの移動速度 v_1 を求めた。この v_1 をシリンジ内の流体の流入速度とみなし、最大噴射圧力を式(10)から推定した。

$$P = \frac{\rho v_2^2}{2} = \left(\frac{A_1}{A_2}\right)^2 \frac{\rho v_1^2}{2} \quad (10)$$

本検討では、モーション解析を行う際にシリンジと注射器の間にばね k_{sy} を挟み、シリンジが軸方向に動くことで弾性変形による体積変化を置き換えた。そのため噴射圧力の推定に用いる v_1 はシリンジとガスケット先端との相対速度とした。

モーション解析によるシミュレーションの妥当性について検証するために、各ばねでのプランジャー移動速度について検討を行った。まず実際の噴射の様子を高速度カメラで撮影（フレームレート：12500fps）し、図 8 に示すように、各時間でのプランジャー先端の位置を測定した。一例としてモーション解析（ばね定数 4.72N/mm 、衝撃隙間 5mm ）で得られた移動距離と比較した結果を図 9 に示す。図 9(a) から、プランジャー先端の移動距離については全体の傾向がよく一致している。また、噴射初期の移動距離の変化を拡大表示して図 9(b) に示す。高速度カメラで実測したものは、0.03 秒までは多少複雑な動きを示すが、それ以降

Fig.8 Picture taken by a high speed camera

(a) Overall view

(b) Initial step in injection

Fig.9 Moving distance of plunger

ではモーション解析のものと同様の傾きとなっていることが分かる。

次に、画像より得られた位置の微分から移動速度を算出し、モーション解析でのプランジャーの移動速度との比較を行った。比較結果を図 10 に示す。図 10(a) から、噴射初期を除いたプランジャー移動速度は実験とモーション解析の両者で一致していることがわかる。しかし、図 10(b) に示す噴射初期のプランジャー移動速度では過渡的な振動が発生していることが分かった。これは、今回考慮していない流体の圧縮性が影響していることや、シリンジやガスケットの変形速度が実際の注射のほうが速いことなどが考えられる。以上のように、モーション解析を使用することで、針なし注射器の噴射初期を除くプランジャーの運動の

Fig.10 Velocity of plunger

Table1 Experimental parameters

	Spring1	Spring2	Spring3
Spring constant N/mm	2.40	4.72	7.55
Impact gap x mm	0, 2.7, 5.0		
Elastic force of spring N	90.50 (Spring 1)		
	177.9 (Spring 2)		
	259.7 (Spring 3)		
Equivalent mass g	10.8		

様子をシミュレーションすることがおおむね可能であるといえる。

噴射初期のプランジャーの複雑な動きが噴射圧力にどの程度影響を与えるかについては以下で実験的に調べた。

4. 実験による妥当性の検証

4.1 実験装置および条件

最大噴射圧力の推定値が妥当であるかを調べるために実験を行った。管の外表面のひずみを測定し圧力を求める方法²⁾を参考に、シリンジ内に発生する噴射圧力の挙動を測定した。

実験条件を表 1 に示す。実験に使用した装置の概略を図 11 に示す。実験には Injex50 用シリンジ（ノズル径約 0.2mm）およびプランジャーを使用した。針なし注射器を下向きに固定して生理食

(a) Setting for strain gauge

(b) Setting for force sensor

Fig.11 Schema of experimental device

塩水 0.5ml を噴射した。図 11(a)に示すひずみゲージによる測定では、シリンジ外筒の軸方向にひずみゲージ（東京測器研究所：GFLA-3-70-3LJCT）を張りつけて、流体噴射時のひずみを動ひずみアンプ（TEAC：SA-350）を介して PC に取り込んだ。FEM により、シリンジの軸方向歪みと内部圧力との関係を求めた。その結果、シリンジの軸方向の歪みは 15MPa で 1128×10^{-6} であった。また圧力と変位量の関係は線形であることから、最大噴射圧力 P MPa とシリンジ外表面ひずみ $\epsilon \times 10^{-6}$ との関係式

$$\epsilon = 75.2P \tag{11}$$

が得られた。

ひずみゲージでの噴射圧力測定の妥当性を確認するために、力センサでの噴射力測定を行った。装置の構成を図 11(b)に示す。噴射力は水晶圧電型力センサ（KISTLER：9251A）によって計測された信号をチャージアンプ（KISTLER：5015A）を介してパソコンに取り込んだ。衝撃隙間 5mm に設定したときの噴射力を力センサにより測定した。これにより得られた噴射力の測定値をノズルの面積で割り、これを噴射圧力として算出した。

4.2 実験結果

衝撃隙間 5mm でのシリンジひずみの測定結果を図 12 に示す。最大ひずみは、噴射直後に発生する。Spring1 の場合、最大ひずみは 790×10^{-6} であり、式(11)から最大噴射圧力は 10.5MPa となることから分かる。各条件での噴射圧力も同様に計算した。Spring2 の場

Fig.12 Strain of syringe

Fig.13 Comparison of experimental and estimate result

合、最大ひずみは 1490×10^{-6} であり、最大噴射圧力は 19.8MPa となる。Spring3 の場合、最大ひずみは 2640×10^{-6} であり、最大噴射圧力は 35.1MPa となる。

実験条件ごとの最大噴射圧力を求めた結果を図 13 に示す。破線がひずみゲージを使用した実験により得られた 5 回の結果の平均値である。ひし形単体のプロット点は力センサを使用した実験より求めた噴射圧力の 3 回の平均値である。実線はモーション解析により得られた推定値である。全体として、ばね力と衝撃隙間が大きくなるほど最大噴射圧力は高くなる傾向がみられた。ばね力が 90.5N では、衝撃隙間を 5.0mm まで大きくしても最大噴射圧力は 3MPa 程度しか大きくならないが、ばね力を約 3 倍の 259.7N にすると衝撃隙間 5.0mm では最大噴射圧力が約 34MPa となり、0mm に比べて 2 倍以上大きくなった。このことから、ばね力が大きくなるほど衝撃隙間の影響は大きくなると考えられる。

推定値とひずみゲージでの実験値を比較すると、その差は 1~3MPa 程度であり、よく推定できているといえる。特に Spring1 (90.5N) と Spring2 (177.5N) では、衝撃隙間と最大噴射圧力との非線形な関係も近似できている。また、力センサを使用した実験値でも同程度の噴射圧力が得られているため、推定値は妥当であるといえる。Spring3 (259.7N) で衝撃隙間 2.7mm の場合を除き、推定値の方が高くなっている。このことから、検討した①~④の誤差が積み重なっていることや、影響が小さいとして無視したシリリンジーガスケット間の摩擦力や流体の粘性抵抗などが原因であると推察する。

本研究で検討した各部品の変形と流体からの抵抗によって速度がどの程度減少するかを図 14 に示す。空打ちのように抵抗のない状態でのプランジャーの移動速度をモーション解析で求め、この時の速度を 100% とした。そこから各損失の要因を順に解析に加えていき、プランジャーの移動速度がどれだけ低下するかを求めた。その結果、流体の抵抗が作用することにより、抵抗のない場合の速度から 90% 以上低下することが明らかになった。同様に、シリリンジーの弾性変形は約 2.5%、ガスケットの粘弾性変形は約 1% の割合で速度を低下させる要因であった。そのため、速度低下に最も影響を及ぼす流体からの抵抗を推定することが重要であるといえる。

以上の結果から、実際に針なし注射器を試作する前にモーション解析による推定手法によって最大噴射圧力をおおよそ推定することが可能となった。このことより、本手法は設計の省力化に有効であると考えられる。

また今回検討した結果を基にして、流体やシリリンジー、ガスケットの材質を変え、各パラメータについてさらに検証することで、推定の精度を高めることが可能であると考えられる。

Fig.14 Influence of each parameter on plunger velocity

5. 結 言

モーション解析による針なし注射器の最大噴射圧力の推定を行う方法を考案した。本研究の結果、得られた結論を以下に示す。

- (1) 有限要素法 (FEM) や動的粘弾性試験などによって、シリンジの弾性変形、ガasketの粘弾性変形を考慮し、ばね定数で表現できることを示した。また、流体を噴射するためのエネルギー消費を減衰定数で表すための手法を示した。
- (2) ひずみゲージを用いた測定により、ばね力が大きいほど衝撃隙間が最大噴射圧力に与える影響が大きいことを明らかにした。
- (3) 実験値との比較により推定方法の妥当性を示し、モーション解析を使用することで実験を行うことなく注射器の最大噴射圧力が推定できることを明らかにした。

今後は、流体やシリンジ、ガasketの材質を変え、各パラメータについてさらに検証する予定である。

参 考 文 献

- 1) Rapolu Bharath Kumar: Needle Free Injection Systems, THE PHARMA INNOVATION, **1**, 9 (2012) 57.
- 2) Erin L. Guidice, James D. Campbell: Needle-free vaccine delivery, Advanced Drug Delivery Reviews, **58** (2006) 68.
- 3) Anubhav Arora, Mark R. Prausnitz, Samir Mitragotri: Micro-scale devices for transdermal drug delivery, International Journal of Pharmaceutics, **364** (2008) 227.
- 4) 杉林賢次: 次世代経皮吸収型製剤の開発と応用, シーエムシー出版 (2011).
- 5) Tejaswi R. Kale, Munira Momin: Needle free injection technology - An overview, INNOVATIONS in pharmacy, Article 148, **1**, 5 (2014) 1.
- 6) Christopher C. L. Chase, C. Scanlon Daniels, Roberto Garcia, Frank Milward: Needle-free injection technology in swine: Progress toward vaccine efficacy and pork quality, J Swine Health Prod, **16**, 5 (2008) 254.
- 7) Joy Schramm, Samir Mitragotri: Transdermal drug delivery by jet injectors: Energetics of jet formation and penetration, Pharm. Res., **19**, 11 (2002) 1673.
- 8) Andrew Taberner, N. Catherine Hoganb, Ian W. Hunter: Needle-free jet injection using real-time controlled linear Lorentz-force actuators, Medical Engineering & Physics, **34** (2012) 1228.
- 9) Erastus O. Ogunti, Olaoluwa R Popoola: Fluid Mechanics Analysis of a Voice Coil Needle Free Jet Injector, Advances in Physics Theories and Applications, **34** (2014) 60.
- 10) Jeanne C. Stachowiak, Marcio G. von Muhlen, Thomas H. Li, Laleh Jalilian, Sapun H. Parekh, Daniel A. Fletcher: Piezoelectric control of needle-free transdermal drug delivery, Journal of Controlled Release, **124** (2007) 88.
- 11) Jeanne C. Stachowiak, Thomas H. Li, Anubhav Arora, Samir Mitragotri, Daniel A. Fletcher: Dynamic Control of Needle-Free Jet Injection, Journal of Controlled Release, **135** (2009) 104.
- 12) Aurélie Schoubben, Andrea Cavicchi, Lanfranco Barberini, Alessio Faraon, Marco Berti, Maurizio Ricci, Paolo Blasi, Lucio Postriotti: Dynamic behavior of a spring-powered micronozzle needle-free injector, International Journal of Pharmaceutics, **491** (2015) 91.
- 13) Joy Baxter, Samir Mitragotri: Jet-induced skin puncture and its impact on needle-free jet injections: Experimental studies and a predictive model, Journal of Controlled Release, **106** (2005) 361.
- 14) Joy Schramm-Baxter, Jeffrey Katrencik, Samir Mitragotri: Jet injection into polyacrylamide gels: investigation of jet injection mechanics, Journal of Biomechanics, **37** (2004) 1181.
- 15) Tyler M. Grant, Kevin D. Stockwell, Jason B. Morrison, Danny D. Mann: Effect of injection pressure and fluid volume and density on the jet dispersion pattern of needle-free injection devices, Biosystems Engineering, **138** (2015) 59.
- 16) Oliver A. Shergold, Norman A. Fleck, Toby S. King: The penetration of soft solid by a liquid jet, with application to the administration of a needle-free injection, Journal of Biomechanics, **39** (2006) 2593.
- 17) Baker AB, Sonders JE: Fluid mechanics analysis of a spring-loaded jet injector, IEEE Trans. Biomed. Eng., **46**, 2 (1999) 235.
- 18) Kai Chen, Hua Zhou: An experimental study and model validation of pressure in liquid needle-free injection, International Journal of the Physical Sciences, **6**, 7 (2011) 1552.
- 19) 國枝正春, 実用機械振動学, 理工学社 (1984).
- 20) 平成24年度戦略的基盤技術高度化支援事業, 超微細成形技術によるシート型微小針アレイの開発 (2013).
- 21) 前川 晃, 高橋 常夫, 辻 峰史, 加藤 稔: 配管の外表面ひずみを用いた管内圧力脈動計測法, 日本機械学会論文集, **80**, 820 (2014) TEP0378.