

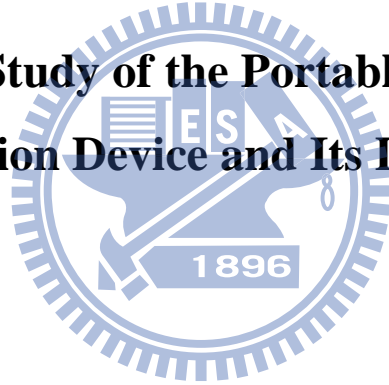
國立交通大學

機械工程學系

碩士論文

可攜式肌肉注射裝置之可行性分析與設計

**The Feasibility Study of the Portable Intramuscular  
Injection Device and Its Design**



學 生：王澤瑋

指導教授：徐文祥

中華民國 九十八年 十月

可攜式肌肉注射裝置之可行性分析與設計

**The Feasibility Study of the Portable Intramuscular  
Injection Device and Its Design**

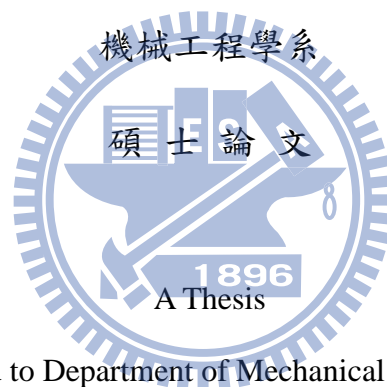
研究生：王澤瑋

Student：Wang, Tse-Wei

指導教授：徐文祥

Advisor：Wensyang Hsu

國立交通大學



Submitted to Department of Mechanical Engineering

College of Engineering

National Chiao Tung University

in partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master

in

Mechanical Engineering

October 2009

Hsinchu, Taiwan

中華民國九十八年十月

# 可攜式肌肉注射裝置之可行性分析與設計

研究生：王澤瑋

指導教授：徐文祥

國立交通大學機械工程學系 碩士班

## 摘 要

針劑注射為臨床常用的給藥手段之一。其中，肌肉注射是某些特定藥品，如緊急狀況下常用的阿托品(atropine)。而無針注射器改善了針劑注射的諸多缺點，並利於緊急救助人員訓練及使用。

本文重點旨在設計可攜式無針肌肉注射裝置。由藥理學與護理學，訂立出注射深度在皮下 25 mm 的位置。同時，以流體力學與市售產品 Medi-jector VISION<sup>®</sup> 為基礎，建立了一個噴流速度與活塞壓力的模型，並以量測該產品的噴口速度與動力大小驗證其準確性。確立該模型可以適用於調整裝置動力源設計。礙於人體組織得難以取得，以豬隻的生物體組織作為測試體，並選用 MTS Tytron 250 試驗機量測生物體的抗穿刺特性。由於人類的皮膚和脂肪層厚度皆比豬隻小。並在假設豬隻的脂肪層與肌肉層各項性質與人類接近下，將人類皮膚、豬隻脂肪與肌肉層參數：包括人類皮膚與豬隻脂肪提供的摩擦力，及豬隻肌肉層所需的穿透應力，並代入人體的幾何參數，藉此得以估算欲達成人體肌肉注射所需要的穿透應力為 71 MPa，換算噴流速度規格為 376.83 m/s。

在獲得上述兩項規格後，訂立出三個模組的概念設計，分別是：動力源模組、活塞與藥筴模組、噴口模組。比較目前多項市售產品與文獻，由四種動力源中選擇氣壓式作為動力種類，並選定以 12 G 氣瓶(可提供 12.41 MPa 的壓力)作為動力源。並且以市售產品 VISION<sup>®</sup> 的噴口改裝作為肌肉注射裝置用(口徑 176  $\mu\text{m}$ )。同時，以增加活塞與氣壓源間面積至少 8.28 倍的方式，使 12 G 氣瓶可以適用於提供噴流速度至所需的規格。最後，配合藥物常見包裝訂定藥筴容量為 3 ml。並完成整體注射裝置的細部尺寸訂定。

# The Feasibility Study of the Portable Intramuscular Injection Device and Its Design

Student : Wang, Tse-Wei

Advisor : Wensyang Hsu

Department of Mechanical Engineering  
National Chiao Tung University

## Abstract

---

Syringe injection is one of the conventional administration methods. In which, intramuscular injection is particular to some emergency medicines, for example, atropine. The needle-free injection improved many drawbacks and benefit to the EMT members in training and their usage.

The focus of this thesis is the design of a portable needle-free intramuscular injection device. According to pharmacology and nursing, the specification of the injection depth is set as 25 mm underneath the skin surface. Meanwhile, according to the fluid mechanics theory and the commercial product Medi-jector VISION<sup>®</sup>, a model of the relation between piston pressure and outlet injection velocity is constructed and its accuracy is verified by measuring the outlet velocity and the output power of VISION<sup>®</sup>. In respect of the difficulty of obtaining the human tissue, the test body of the anti-puncture property experiment is resorted to the porcine tissue. In order for investigating the anti-puncture property of the porcine tissue, the MTS Tytron 250 test machine is chosen to execute the experiment. Since the thickness of human skin and subcutaneous fat are lower than porcine tissue; and under the assumption that all the subcutaneous fat and muscle property of porcine are similar to human, including the penetration stress and the friction force during penetration. The human skin property, the porcine subcutaneous fat and muscle property are subjected to a human tissue geometry model for estimating the penetration stress of human body. Under the estimation, the penetration stress of human body is 71 MPa, which can be transformed into velocity form, 376.83 m/s, and the specification of the injection velocity is developed as 376.83 m/s.

Three modules of the portable needle-free intramuscular injection device are proposed after the specifications are developed: power unit module, cartridge and piston module and nozzle module. The pneumatic power source is chosen as the power unit module after the comparison of four types of the power. In which, the 12 gauge CO<sub>2</sub> gas cylinder is chosen in the device. The nozzle from the commercial product VISION<sup>®</sup>, which is 176 mm in nozzle diameter, is chosen as the nozzle of the device. For reaching the injection velocity of specification, 376.83 m/s, the area between the piston and the gas cylinder is set as 8.28 times of the piston. As the result, the 12 G gas cylinder can afford to push the stream in the specification velocity. The volume of cartridge is set as 3 ml in compliance with the ampoule of the conventional package of medicines. Eventually, the detail of the device is proposed and the design of the needle-free intramuscular injection device is finished.

# 目錄

中文摘要 .....	i
英文摘要 .....	ii
目 錄 .....	iii
表 目 錄 .....	vi
圖 目 錄 .....	vii
<b>第一章 緒論 .....</b>	<b>1</b>
1.1. 研究背景與動機.....	1
1.1.1. 研究背景 .....	1
1.1.2. 研究動機： .....	3
1.2. 文獻回顧.....	4
1.2.1. 無針注射器的機制： .....	4
1.2.2. 生物體組織抗穿刺特性量測 .....	5
1.2.3. 無針注射器的歷史 .....	7
1.3. 研究目標.....	11
<b>第二章 研究方法與前置作業.....</b>	<b>12</b>
2.1. 研究方法 .....	12
2.1.1. 噴流速度與活塞壓力關係.....	12
2.1.2. 噴流速度評估.....	12
2.1.3. 設計 .....	13
2.2. 噴流速度與活塞壓力關係 .....	13

2.2.1.	市售產品簡介.....	13
2.2.2.	尺寸量測.....	14
2.2.3.	模型建立.....	16
2.2.4.	噴流速度量測.....	19
2.3.	注射深度評估.....	22
2.3.1.	均質材料注射深度.....	22
2.3.2.	生物體抗穿刺特性量測.....	24
2.3.3.	討論.....	31
<b>第三章 無針肌肉注射器的設計.....</b>		<b>34</b>
3.1.	規格訂定與概念設計.....	34
3.1.1.	設計規格.....	34
3.1.2.	概念設計.....	34
3.2.	動力源選擇.....	35
3.2.1.	彈簧式.....	35
3.2.2.	氣壓式.....	36
3.2.3.	壓電式(PZT 式).....	37
3.2.4.	脈衝電流式.....	38
3.2.5.	動力源的選擇.....	39
3.3.	噴口與活塞設計.....	40
3.3.1.	噴口.....	40
3.3.2.	活塞設計.....	40

3.4. 細部尺寸 .....	43
<b>第四章 結論與未來工作 .....</b>	<b>45</b>
4.1. 結論 .....	45
4.2. 未來工作 .....	45
<b>參考文獻 .....</b>	<b>46</b>



## 表目錄

表 1.1.	常用針劑注射比較 .....	2
表 1.2.	現行針劑注射的優缺點比較 .....	3
表 1.3.	MUNJI與DCJI的比較 .....	9
表 1.4.	市售產品統計[12] .....	11
表 2.1.	人類與豬隻的生物體特性比較 .....	31
表 2.2.	估計人類組織穿透特性 .....	32
表 2.3.	動力源列表 .....	39
表 2.4.	規格表 .....	43





## 圖目錄

圖 1.1	不同針劑注射深度比較 .....	1
圖 1.2	無針注射器的機制 .....	4
圖 1.3	生物體抗穿刺特性量測架設.....	6
圖 1.4	皮膚抗穿刺特性量測結果.....	6
圖 1.5	Sli8800 抗穿刺特性量測 .....	7
圖 1.6	back flow 示意圖 .....	8
圖 1.7	早期MUNJI型的注射器，其中方框部分另需外接一個氣體壓縮機.....	9
圖 1.8	注射測試的剖面 .....	10
圖 1.9	深度測試的結果 .....	10
圖 2.1	研究方法.....	13
圖 2.2	劑量指示窗 .....	14
圖 2.3	藥物儲存倉 .....	14
圖 2.4	無裝藥下的裝置 .....	15
圖 2.5	最大裝藥下的裝置 .....	15
圖 2.6	裝置內部的彈簧 .....	16
圖 2.7	噴口的簡化模型 .....	16
圖 2.8	幕迪圖 .....	18
圖 2.9	1280 fps 下的噴流 .....	20
圖 2.10	540fps 下的噴流 .....	20
圖 2.11	5000fps 高速攝影機 .....	20
圖 2.12	量測架設 .....	21
圖 2.13	高速攝影機量測截圖 .....	21
圖 2.14	量測結果 .....	21
圖 2.15	注射深度量測架設.....	22

圖 2.16	豬皮注射點剖面圖.....	23
圖 2.17	3% w/v的agar固體.....	23
圖 2.18	注射過後的切片.....	24
圖 2.19	試片各分層示意.....	26
圖 2.20	MTS 材料試驗機.....	26
圖 2.21	20N load cell.....	27
圖 2.22	5N load cell.....	27
圖 2.23	夾具上板.....	27
圖 2.24	夾具載板.....	28
圖 2.25	夾具底板.....	28
圖 2.26	夾具組合圖.....	28
圖 2.27	穿刺過程.....	29
圖 2.28	穿刺結果.....	30
圖 2.29	圖 2.28 的局部放大.....	30
圖 2.30	人體組織的幾何尺寸.....	32
圖 3.1	概念設計.....	35
圖 3.2	彈簧為動力源的裝置.....	36
圖 3.3	氣壓式裝置剖面圖.....	37
圖 3.4	以PZT作為動力源.....	37
圖 3.5	脈衝電流式動力.....	38
圖 3.6	2500 psi高壓空氣瓶.....	40
圖 3.7	CO <sub>2</sub> 鋼瓶.....	40
圖 3.8	自由體圖A.....	41
圖 3.9	自由體圖B.....	42
圖 3.10	細部尺寸圖.....	43



# 第一章 緒論

## 1.1. 研究背景與動機

### 1.1.1. 研究背景

針劑注射是臨床常用的給藥手段之一，一般操作方式是以一個針筒配合一個針頭，將針頭穿刺進入人體後，以壓縮活塞(plunger)的方式將藥液推入人體內。常見的針筒注射，以注射深度為分類方式，由淺而深可分為下列三種：皮下注射(Subcutaneous injection, SC)、靜脈注射(Intravenous injection, IV)與肌肉注射(Intramuscular injection, IM)(圖 1.1)。皮下注射的注射深度約 2~3 mm；靜脈注射主要注入皮下層以下的靜脈血管內；肌肉注射深度則約 25 mm (1 in) [1]。

此外，就吸收效率的比較，靜脈注射注射的吸收效率最快，其次是肌肉注射，而最後是皮下注射。[2]基於吸收效率的特性，皮下注射所使用的藥物，多半是屬於吸收時間長，效用較為緩慢的藥物。常用於皮下注射的藥物有：胰島素(insulin)、生長激素(growth hormone)與腎上腺素(epinephrine)；而肌肉注射與靜脈注射則是偏向速效性藥物。其中，肌肉注射主要是針對某些需要快速吸收，但又礙於副作用不能吸收得太快的藥物，或是影響局部區域，不需要經過循環送往全身的藥物，或者是疫苗類的藥物。例如：局部麻醉的麻醉藥、止痛藥(Morphine Hydrochloride)、抗生素(消炎用)與緊急用的解毒劑、抗癲癇劑(Valium)、流感疫苗與精神病用藥物(Benzodiazepines)。而靜脈注射則是針對作用於全身的藥物，或是需要極快速產生效果的藥物，如：強心劑、免疫球蛋白、麻醉藥(全身麻醉用)與某些鎮靜劑等。[3]

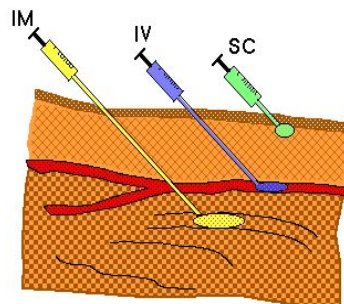


圖 1.1 不同針劑注射深度比較[1]

表1.1. 常用針劑注射比較			
	SC	IV	IM
注射深度	約 0.5 in (2~3 m)	介在 IM 與 SC 之間	約 1 ~2 in (25~50 mm)
藥效時間	長效、吸收最慢	速效、吸收最快	介於 IV 與 SC 之間
適用藥物	胰島素等	巴比妥類麻醉藥等	流感疫苗、Atropine 等

針劑注射有四個主要的優點：首先，容易控制注射的深度，隨著個人的胖瘦不同，可以較易控制注射所需的深度。其次，同一類型針筒-針頭可以使用多種不同的藥物。第三，針劑注射若以點滴管的方式給藥，可以給予較大量且定量控制的藥物。第四，針劑注射的吸收效果較口服藥物來得快，對於在緊急狀況的給藥效率有很大的幫助。

然而，針筒卻存在幾個先天不足的問題：首先，針頭有斷在病患身上的可能性，特別是病患在經歷穿刺的疼痛過程，容易產生抗拒的反應(特別是年齡小的病患)，而抗拒(或掙扎)的過程可能使得針頭斷在病患身上，使病患蒙受傷害。或者，某些產生失控暴力行為的精神病患會在看到醫務人員以針劑準備進行治療或是鎮靜時，會對醫務人員產生攻擊性行為，亦可能在過程中造成針刺的傷害。第二，針頭注射需要經過訓練，並且熟練的人員操作。以肌肉注射為例，不熟練的人員在進行注射的時候，可能會穿刺過深並傷及骨膜或神經，造成骨膜炎與神經損傷。同時，對於需要大量注射的狀況而言，未經訓練的醫務人員可能會在因此拖延到急救的時間。第三，以靜脈注射為例，病患如果在注射過後沒有壓緊注射點，一段時間過後會在注射點周邊發現瘀傷的現象，此現象亦是肇因於大面積的血管穿刺出血。最後，廢棄或使用過的針頭，容易造成醫務護理人員或是照護清潔人員誤傷，並傳遞血液傳播的傳染病，如：愛滋病(AIDS)與 B 型肝炎(hepatitis B, HBV)等。最重要一點，針刺傷害無法透過訓練使用人員來避免，只有透過工程方法變更注射裝置的設計才有辦法減少針刺傷害的問題[4][5]。

表1.2. 現行針劑注射的優缺點比較	
優點	缺點
容易控制注射深度	有斷針在病患身上的可能性
同一型式針筒可使用多種藥物	廢棄針頭有傳播傳染病的可能性(針刺傷害)
一次可以注射的量(點滴)	需要技巧熟練的操作者才能避免傷害
吸收效果較口服快速	針頭會造成疼痛與不適感
	注射點會有出血與瘀傷的問題

綜上所述，不使用針頭，應可以解決上述問題：如果不使用針頭，則不必擔心針頭斷在病患身上的可能性，幼小病患也不會因為對針頭的恐懼而害怕治療。醫務人員在操作上的訓練也不需要如同使用針筒注射般費時。同時，醫療護理與照護清潔人員處理或使用注射裝置時，不會因為誤觸針頭而遭受感染。甚至於，對於病患本身也少了一個感染的可能性。最後，是否可能有一個不使用針頭的注射裝置，能經由簡單的訓練操作，即使誤操作，對於病患的傷害也很輕微。

#### 1.1.2. 研究動機：

1995年3月25日，東京地鐵發生了震驚世界的沙林毒氣恐怖攻擊事件。在三線地鐵的五輛列車上，恐怖分子施放了神經性毒氣沙林(Sarin)。沙林的特色是無色無味，可經由皮膚與體外黏膜吸收，造成視力困難、胸痛、頭痛與噁心等症狀。在高濃度下，更會產生眩暈、心智損傷、筋攣與呼吸困難等症狀。對於一名60公斤的成人，只要吸入0.6毫克即可致死；一公斤的沙林即可殺死約100萬人。對於吸入沙林毒氣的急救方式，則是給予阿托品(Atropine)作為降低死亡率的方式。投藥方式為起始劑量1~2 mg，並以每5~10分鐘給予2 mg的持續給藥[6][7]。

對於這種大規模恐怖攻擊的發生，大量的傷患在中毒過後的筋攣可能影響醫務人員進行治療，並且會造成前述的斷針傷害。而大量的傷患在需要重複注射藥物的狀況下，

勢必需要大量的醫務人員，其中也可能包含不熟練肌肉注射的人員，而不熟練的人員則可能造成救命時間的拖延，或是因為不熟練對病患造成傷害。甚至於，大量使用後的廢棄針頭，可能造成清理上的危險，善後的清理人員可能會因此被刺傷，甚至於感染疾病。

由上述的例子可以發現，如果有一種不需要針的注射裝置，是否可以減少上述的各項缺點。例如：沒有針就不會發生斷針傷害與針刺傷害；而對於緊急救護隊人員(EMT)來說，沒有針的注射器也可以便於操作使用；此外，對於病患而言，少了帶有侵略性的針頭，也消除了心理上的恐懼感，對於針劑注射的治療接受度也可以提高。

## 1.2. 文獻回顧

### 1.2.1. 無針注射器的機制：

無針注射器之所以可以穿過人體的組織，進而到達需要注射的部位，其原因主要是：透過高速的液體噴流，使藥液可以如水刀般刺穿體表組織(如圖 1.2c 所示)，到達藥物需要注射的點。而噴流在進入人體組織後，由於液體與人體組織之間的摩擦力，會降低噴流的速度，直到噴流無法再穿透人體組織後，藥液便到達所需要的注射點。並由此開始向下擴散。是故，可將無針注射器的噴流視為其用來作為穿透手段的「針」，但這個「針」不會造成斷在體內的傷害，亦不會誤傷操作這個裝置的人員。同時，由於其注射深度在裝置設計之初即以決定(注射深度會影響動力與噴嘴設計)，使用者只需要將噴嘴對準欲注射的位置後啟動開關，便可以進行注射。[8]

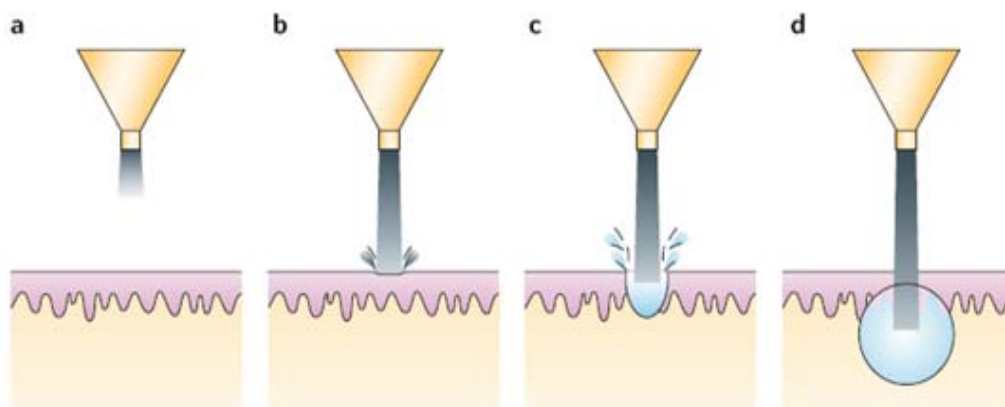


圖1.2 無針注射器的機制[8]



無針注射器之所以可以穿入人體組織，最主要是依靠其高速噴流，意即：

$$P_i = \frac{1}{2} \rho V^2 \quad (1.1)$$

方程式(1.1)為流體力學推導的動壓公式，一般的水刀加工也可使用此式估計噴流給予的壓力。其中， $P_i$ 為噴流動壓， $\rho$ 為流體的密度， $V$ 則為噴流的速度。若人體組織的降伏應力小於流體動壓值，則人體組織便會被穿出一個洞。此外，隨著穿透深度的提升，摩擦力所造成的噴流速度衰減則會降低流體的動壓。當流體動壓小於生物體材料的降伏應力，則噴流便不會再繼續穿透。此時，噴流會便會向下滲入人體組織內，並達成被人體吸收的目的。[8]

### 1.2.2. 生物體組織抗穿刺特性量測

Oliver A. Shergold 團隊曾針對人皮膚的抗穿刺特性做過一系列調查。如圖 1.3 所示，生物體的特性量測主要是利用一個試驗機加上一根注射針進行穿刺試驗。試驗機的進給，是依靠一個 25 mm 的 LVDT 作為推進的動力。並在穿刺用針後端，加上一個力量的傳感器，量測穿刺過程中所需的應力。其結果如圖 1.4 所示。[9]

由量測結果可以得知，在穿刺過程中可以明確的觀測出探針穿進試片與穿出試片的點。在探針穿出與穿進試片的點上，可以觀測出一個明確的峰值(peak)。但由於試片並非均質材料，因此在穿刺的過程中可以發現些微的震盪。為此，Shergold 團隊採用均質材料---Sli8800 矽膠做為測試的試片進行測試。其結果如圖 1.5 所示。

由圖 1.5 的結果，Shergold 團隊得出幾項結論：

1. 總穿刺應力  $P_p(h)$  等於材料穿刺的應力  $P_F(h)$  加上探針對材料所做的摩擦力  $F_p(h)$ ，意即：

$$P_p(h) = P_F(h) + F_p(h) \quad (1.2)$$

其中， $h$  所代表的為探針穿入試片的深度。

2. 此外，由實驗結果得知穿刺過程中的摩擦力與最大磨擦力值呈一次線性正比，並且與穿刺的深度有關，即：



$$F(h) = \frac{h}{h_{\max}} F_{\max} \quad (1.3)$$

其中， $F_{\max}$ 為最大磨擦力值，而 $h$ 如同前述為探針穿入試片的深度， $h_{\max}$ 則為探針穿入試片的最大深度

3. 扣除磨擦力後，同一材料(均質材料)的最大穿刺應力幾乎相同。而此最大穿刺應力的定義為：最大穿刺應力等於力量峰值減去最大磨擦力值。

由於從目前的文獻搜尋中僅能獲得有關人體皮膚抗穿刺特性的測試結果，假使要製作一個針對肌肉的無針注射器，Shergold 團隊所提出的方法可以做為量測皮膚以下的組織的重要參考(將於後文中詳述)。

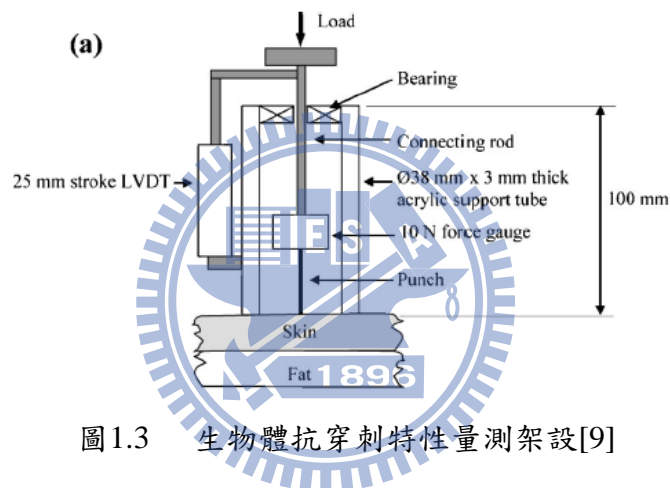


圖1.3 生物體抗穿刺特性量測架設[9]

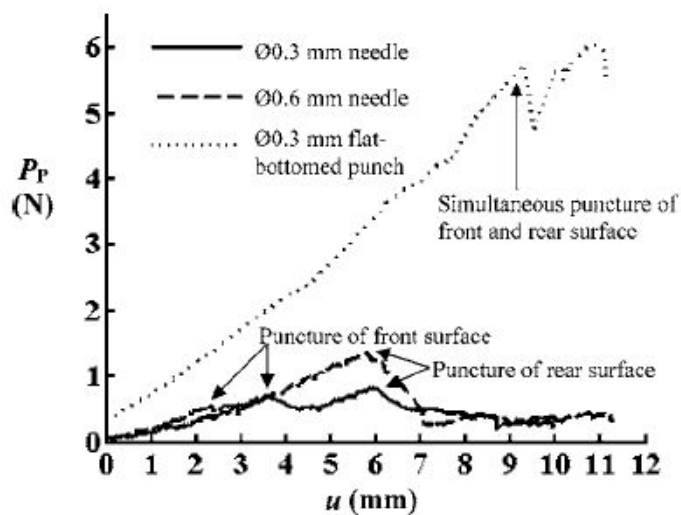


圖1.4 皮膚抗穿刺特性量測結果[9]

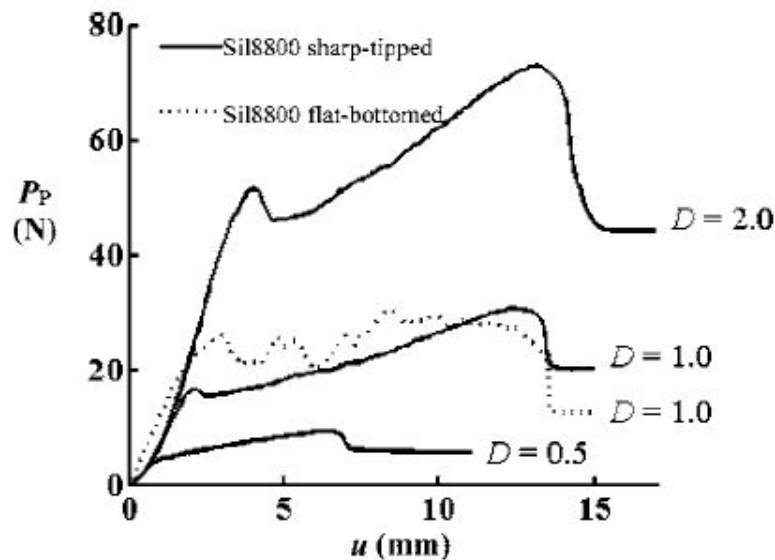


圖1.5 Si18800 抗穿刺特性量測[9]

### 1.2.3. 無針注射器的歷史

事實上，無針注射器這個概念的出現已有超過一個世紀的時間。早在 19 世紀末，由 Béclard 提出這個概念，並出版在醫學相關的技術文章內。最早發高速液體可以穿透到人體組織內這個現象的，是 1930 年代一名工程師 Arnold Sutermeister。他發現，從高壓管路中噴到工人身上的柴油，會累積在工人的皮下層與肌肉骨骼交界面。此後，他開始研究這個現象。1936 到 1938 年間，Marshal Lockhart 提出第一篇無針注射器的相關專利。1940 年代晚期起，Hingson & Hughes 公司提出了一系列使用胰島素及盤尼西林等藥物的臨床測試，該公司所使用的裝置名為”Hypospray”，並在 1961 年上市成為專門注射胰島素的裝置。此後，無針注射器被用在胰島素、生長激素、利多卡因(麻醉藥)與盤尼西林等藥物的測試。然而，1980 年代，一份報告指出：使用過無針注射器的病患間，發生人傳人的 B 型肝炎傳播。由於噴流注射到人體後的回流(back flow, 圖 1.3)，使得部分體液與血液回流到注射器內。之後的病患在接受注射時，因未更換注射噴嘴，導致受污染的藥液注入病患體內，同時也造成 HBV 的傳播。WHO(World Health Organization)基

於上述的原因，發表一篇文件，建議重複使用的噴嘴應該被停止使用；CDC(Centers of Disease Control and Prevention)亦表示，除非再發生大規模傳染病流行，或是遭受生化恐怖攻擊，否則重複使用的噴嘴應該被停止使用[8]。

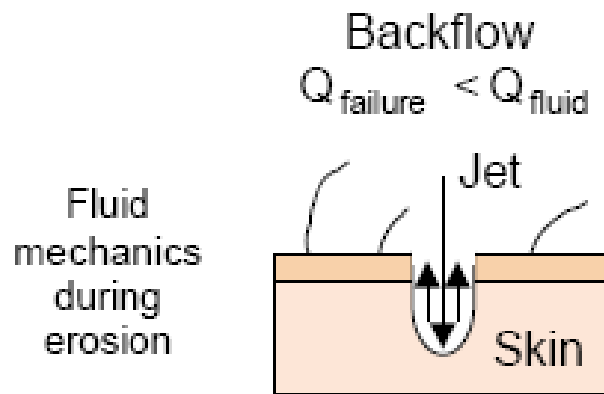


圖1.6 back flow 示意圖[10]

無針注射器依照噴嘴使用的方式可分為兩類：MUNJI (Multi-Use Nozzle Jet Injectors) 與 DCJI (Disposable Cartridge Jet Injectors) 兩類。早期(20世紀90年代以前)所發展的裝置，多屬於MUNJI型。主要是因為，無針注射剛開始發展的時候，並未預料到有上述的體液回流問題。裝置在設計上的概念，多半是希望可以大量、快速的注射(每小時可注射1000次[8])。也因此，裝置採用氣體壓縮機為動力源，推動壓縮氣體注射藥液，如(圖1.4)。為了容納多次注射所需的藥劑，這類裝置本身的體積都不小。加上外接的空氣壓縮機，使得裝置非常不利於攜帶。加上前述WHO所發布的建議，使得大型的MUNJI型注射器開始逐漸被取代。

基於上述的理由，DCJI型注射器開始被發展，而功能也開始從大量注射逐漸轉往針對需要長期注射藥物的患者。亦即，小型化且噴嘴可以拋棄的裝置開始被研發。這類型的裝置為了達到小型化、可攜化的目的，多使用彈簧作為其動力。然而受限於彈簧給予的動力，這類型的裝置僅能達到皮下注射的深度(如表1.3整理)[8]。



圖1.7 早期 MUNJI 型的注射器，其中方框部分另需外接一個氣體壓縮機[11]

項目	MUNJI	DCJI
體積(攜帶性)	大(需外接氣泵)	小
多次注射的效率	高	低
用途	緊急的大量注射	一般生活使用
可保養性	複雜	簡單
感染性	易傳播	易銷毀感染原
備註	目前 WHO 建議停用	

Mitragotri 團隊對一項市售的可攜式產品 Vitaject 3 作測試。利用冷凍到零下 70°C 的人類皮膚作為被注射體，將混有 Sulforhodamine B 染料的去離子水(DI water)以 Vitaject 3 注入皮膚中。其中，Vitaject 3 即是一款以彈簧作為動力的無針注射器。注射完畢後，以冷凍切皮刀切開注射體皮膚的剖面，拍攝注射後的剖面(如圖 1.8)。使用 Photoshop 軟體，將影像的對比度調高後，分析注射深度，高對比下，注射區域中顏色深者表示注射噴流主要的經過區域。其結果如(圖 1.8)所示，出口速度越快，注射深度越深；而噴口口徑越

大，注射深度亦越深[8]。前者的原因是速度越快，動能越大；而後者是因為口徑越大，摩擦損失越小。不過，受限於動力及裝置本身為皮下注射專用，注射深度即使是最深，也僅有約 2.5 mm。這個深度對於一般皮下注射的藥物而言是足夠的，但也因此缺乏改用其他藥物的彈性。

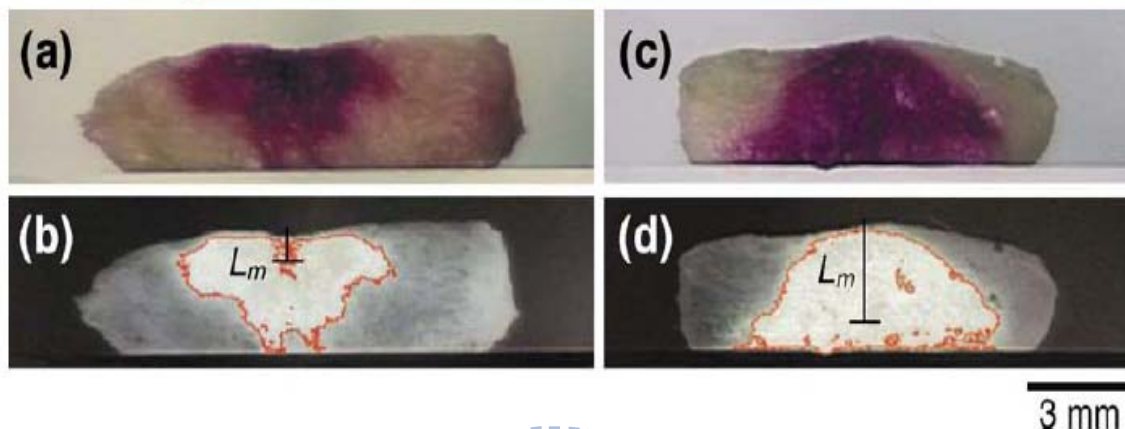


圖1.8 注射測試的剖面[10]

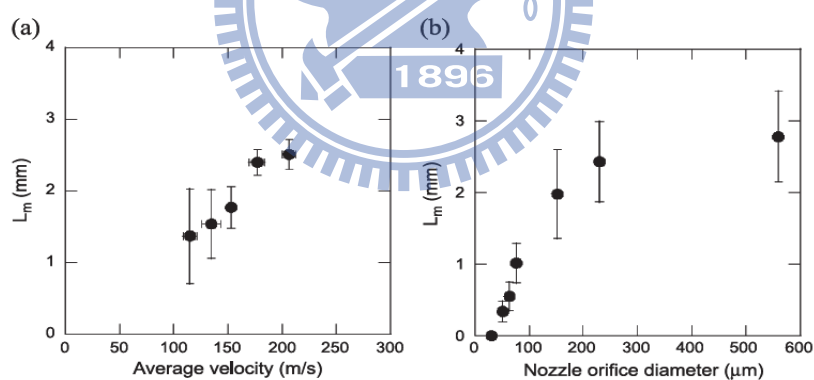


圖1.9 深度測試的結果(a)出口速度對注射深度 (b)噴嘴口徑對注射深度[8]

表 1.4 整理了目前幾款市面上常見的無針注射器，其中，Biojector 2000 雖然可以達到肌肉注射的效果。然而其產品對於部分使用者會發生噴流穿透肌肉層，並擊傷骨膜。因此，此產品目前為停產、停止販售的狀態。其餘的產品，多半採用彈簧或是氣體作為其動力源。且，大部分的產品都只能注射到皮下注射的深度。

表1.4. 市售產品統計[12]			
產品	用途	注射種類	使用動力
cool.click <sup>TM</sup>	生長激素	皮下注射	彈簧
SeroJet <sup>TM</sup>	生長激素		
VISION <sup>®</sup>	胰島素		
Injex 30 <sup>®</sup>	無特定		
J-Tip	無特定		CO2
Intraject	無特定		N2
Biojector 2000*	無特定	皮下 & 肌肉注射	CO2
Penjet	無特定	Unknown	CO2

### 1.3. 研究目標

本研究的目標旨在設計一個可攜式的肌肉無針注射器。並且使注射深度可達到肌肉注射的有效深度，即 25 mm。為達到這個目標，首先必須做到的是了解動力供給與噴流速度之間的關係。其次是了解欲達到目標深度所需的噴流速度規格。並藉由動力供給與噴流速度的關係與噴流速度的規格，選擇並調控動力源，並提出適當的活塞設計。最後，進一步提出一個可行的可攜式無針肌肉注射器的設計。



## 第二章 研究方法與前置作業

### 2.1. 研究方法

首先透過市售 Medi-Jector VISION<sup>®</sup> 產品，以流體力學的方法建立一套有關噴流速度與活塞壓力之間的關係。並實際量測VISION<sup>®</sup>的相關參數，驗證此關係的準確性。此外，對標準試片進行注射深度測試，並藉由生物體材料的抗穿刺特性量測，取得噴口速度的規格。在制定規格後，提出一概念設計，並藉由前述的各項參數訂定注射器的詳細規格與尺寸，完成注射器的設計。

#### 2.1.1. 噴流速度與活塞壓力關係

鑒於市售產品Biojector 2000<sup>®</sup>可能擊傷骨膜的問題，估算速度與活塞壓力的關係便顯得重要性提升。藉由此關係，在製作的過程中可以針對實際需求調控動力源的種類與輸出大小。藉著由VISION<sup>®</sup>取得的資料，並以流體力學方法建立一個簡單的模型並計算，取得噴流速度與活塞給予壓力之間的關係。透過這個關係，在往後設計之時，可以藉由規格要求的速度取得需要推動活塞的力量，並藉此得以選擇動力的來源。

而驗證的方法，主要是拆解 VISION<sup>®</sup>，取得其內部的動力裝置，並量測其動力裝置的輸出壓力。同時，以高速攝影機量測藥物的噴流速度，並將兩者量測結果與推導完成的活塞壓力與噴流速度關係相互比較，確認模型的準確性。

#### 2.1.2. 噴流速度評估

在取得噴流速度與活塞壓力關係後，要進一步探討的是達到目標深度需要多少的噴流速度規格。首先將對標準件進行深度測試，並估算深度與速度之間的關係式。由前述文獻所提及的組織抗穿刺測試，實際量測生物體試片的抗穿刺特性(如前所述，人體的脂肪與肌肉抗穿刺特性在文獻上相當缺乏)。取得抗穿刺特性後，方可訂立需要穿入人體的噴流速度規格。

### 2.1.3. 設計

設計流程將由概念設計開始，並且藉由前述分析訂立裝置所需的規格，尤其是：噴流速度。首先提出一個概念設計，並且藉由前面所做過的噴流速度與活塞壓力關係，以及注射深度評估的資訊，訂定相關的規格。接著，選擇一個適當的動力源，並配合動力源與噴口尺寸設計活塞。最後是訂定各項細部的尺寸完成裝置的設計。

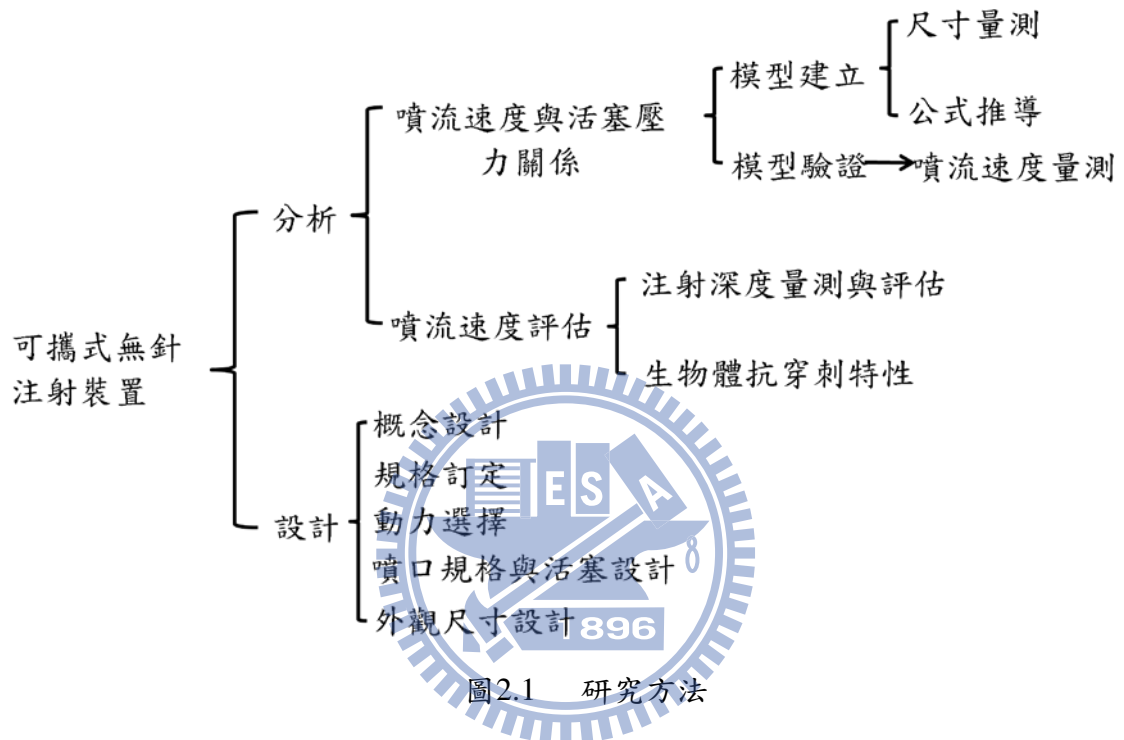


圖2.1 研究方法

## 2.2. 噴流速度與活塞壓力關係

### 2.2.1. 市售產品簡介

目前取得的產品為：Antares Pharma公司出品的Medi-Jector VISION<sup>®</sup>，U100 胰島素用皮下無針注射器。該裝置可注射U100 胰島素，並可藉由刻度注射 1 單位至 50 單位的胰島素(如圖 2.2 所示，以容積計則為 1 ml 至 50 ml)。

如前所述，由於MUNJI式的注射器有傳播感染的可能，因此VISION<sup>®</sup>的設計為DCJI式注射裝置。意即：噴口是可拋棄式的裝置(如圖 2.3 所示)。VISION<sup>®</sup>的藥夾與噴口是合併製作的，即使回流的血液滲入藥夾的藥物內，仍可以藉由拋棄藥夾的方式來消除傳播感染的可能性。





圖2.2 劑量指示窗



圖2.3 藥物儲存倉

### 2.2.2. 尺寸量測

尺寸的項目，包含：外觀尺寸、藥夾尺寸、噴口口徑以及拆解過後的動力規格。其中，外觀尺寸包含裝置長度與直徑；藥夾尺寸則包括活塞尺寸與藥筭(cartridge)內外徑；噴口口徑將利用工具顯微鏡(tool maker microscope)並且將拆解整個注射器，找出其動力源與其規格。

量測的結果如下：

#### 1. 外觀尺寸：

無裝藥下的長度：151.5 mm(如圖 2.4)

最大裝藥下長度：171 mm(如圖 2.5)

裝置外徑：25 mm

2. 藥筴尺寸：

內徑：8 mm

外徑：12 mm

藥筴長：15 mm

活塞直徑：8 mm

出口流道漸縮角度：67.4°

3. 噴口口徑：176  $\mu\text{m}$

4. 動力規格：

拆解後發現，裝置的動力來源為彈簧(如圖 2.7)，並利用萬能試驗機量測彈簧的

$K$  值為：10791 N/m



圖2.4 無裝藥下的裝置



圖2.5 最大裝藥下的裝置



圖2.6 裝置內部的彈簧

### 2.2.3. 模型建立

利用修正型白努力方程式(Bernoulli equation)可以推導出噴口速度與活塞處壓力之間的關係，並且以已知的裝置噴流速度作驗證。其目的是在利用此關係式，求出訂定規格後的噴口速度所需要的動力源。並且有助於調整在不同深度下所需要的動力大小，對於某些特別胖或特別瘦體型的病患，可以更有彈性的調整注射深度。

為達到這個目的，首先必須先建立一個簡化的計算模型，如圖 2.7。其中， $P_1$ 代表活塞處提供的壓力， $V_1$ 代表活塞移動速度， $P_2$ 代表噴口處壓力， $V_2$ 為噴流速度。同時，噴口的材料設定與實際取得裝置相同為強化塑膠(ABS)，而噴流速度則採用量測到的最大噴流速度 140 m/s。此外，由於噴流的速度為次音速，因此將噴流假定為不可壓縮流。活塞處的直徑為 8 mm，噴口的口徑則為 176  $\mu\text{m}$ 。整個流道設定為圓形流道，並在噴口與藥筴之間有一個 67.4°的斜角。

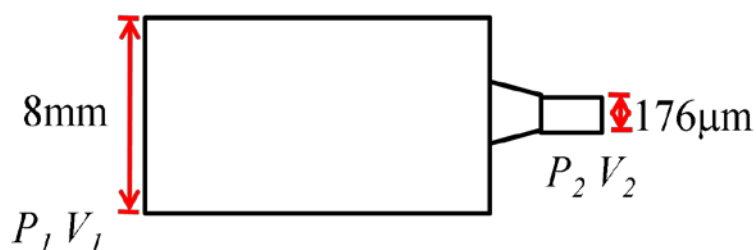


圖2.7 噴口的簡化模型

由修正型白努力方程式：

$$\frac{P_1}{\rho} + \frac{V_1^2}{2} + gh_1 = \frac{P_2}{\rho} + \frac{V_2^2}{2} + gh_2 + f \frac{L_e}{D} \cdot \frac{V_2^2}{2} + \sum K \frac{V_2^2}{2} \quad (2.1)$$

其中， $P_1$ 、 $P_2$ 、 $V_1$ 及 $V_2$ 為前述以提及之參數。 $\rho$ 為液體的密度， $L_e$ 為流道長， $D$ 為流道直徑， $g$ 為重力加速度， $h_1$ 與 $h_2$ 分別為活塞處與噴口處的高度(與零位距離)， $f$ 為達西-魏斯巴赫(Darcy-Weissbach)摩擦因子， $K$ 則為次系損失(minor loss)的因子。在本例當中，由於活塞與噴口之間的高度相差極小，故可以將高度與重力相關的因素忽略不計，故(2.1)式可改寫為：

$$\frac{P_1}{\rho} + \frac{V_1^2}{2} = \frac{P_2}{\rho} + \frac{V_2^2}{2} + f \frac{L_e}{D} \cdot \frac{V_2^2}{2} + \sum K \frac{V_2^2}{2} \quad (2.2)$$

另外，在此處須引入連續方程式(continuity equation)，用意是在將速度項 $V_1$ 與 $V_2$ 整合：

$$A_1 V_1 = A_2 V_2 \quad (2.3)$$

將(2.3)式改寫：

$$V_1 = \frac{A_2}{A_1} V_2 \quad (2.4)$$

將(2.4)式代入(2.2)式：

$$\frac{P_1}{\rho} + \frac{\left(\frac{A_2}{A_1} V_2\right)^2}{2} = \frac{P_2}{\rho} + \frac{V_2^2}{2} + f \frac{L_e}{D} \cdot \frac{V_2^2}{2} + \sum K \frac{V_2^2}{2} \quad (2.5)$$

其中， $A_1$ 為活塞面積， $A_2$ 為噴口面積。而在本例當中， $A_1$ 為  $5.027 \times 10^{-5}$ ， $A_2$ 為  $2.433 \times 10^{-8}$ ，因此  $\frac{A_2}{A_1} = 4.84 \times 10^{-4}$ 。此處數值在經過平方的處理之後，會成為  $2.343 \times 10^{-7}$ 。換言之，因為兩者的面積差異甚大，等號左邊的速度項可以忽略，則(2.5)式可改寫成：

$$\frac{P_1}{\rho} + = \frac{P_2}{\rho} + \frac{V_2^2}{2} + f \frac{L_e}{D} \cdot \frac{V_2^2}{2} + \sum K \frac{V_2^2}{2} \quad (2.6)$$

推導至此，將焦點轉移到等號右邊的兩個有關損失的項。首先要注意的是流道的摩擦損失部分：

$$f \frac{L_e}{D} \cdot \frac{V_2^2}{2} \quad (2.7)$$

(2.7)式中， $f$ 所代表的達西-魏斯巴赫摩擦損失因子，必須以查表的方法取得。所查的表便是流體力學曾提及的慕迪圖(Moody diagram，圖 2.8)。在慕迪圖中，藉由右側座標軸的相對粗糙度(Relative roughness,  $\gamma = \frac{\varepsilon}{D}$ ，其中  $\varepsilon$ 表示絕對粗糙度， $D$ 為管徑)，以及下方座標軸流體的雷諾數(Reynolds number)，可以讀出左方的達西-魏斯巴赫摩擦係數。在本例中，ABS的絕對粗糙度為 0.0015 mm，而管徑則採用出口口徑的 176  $\mu\text{m}$ ；雷諾數則為 24517.41。綜合上述資訊，查表後得到在本例中的達西-魏斯巴赫摩擦因子約為 0.035。故，在關於流道摩擦損失項(2.7 式)部分，可化簡為：

$$0.199V_2^2 \quad (2.8)$$

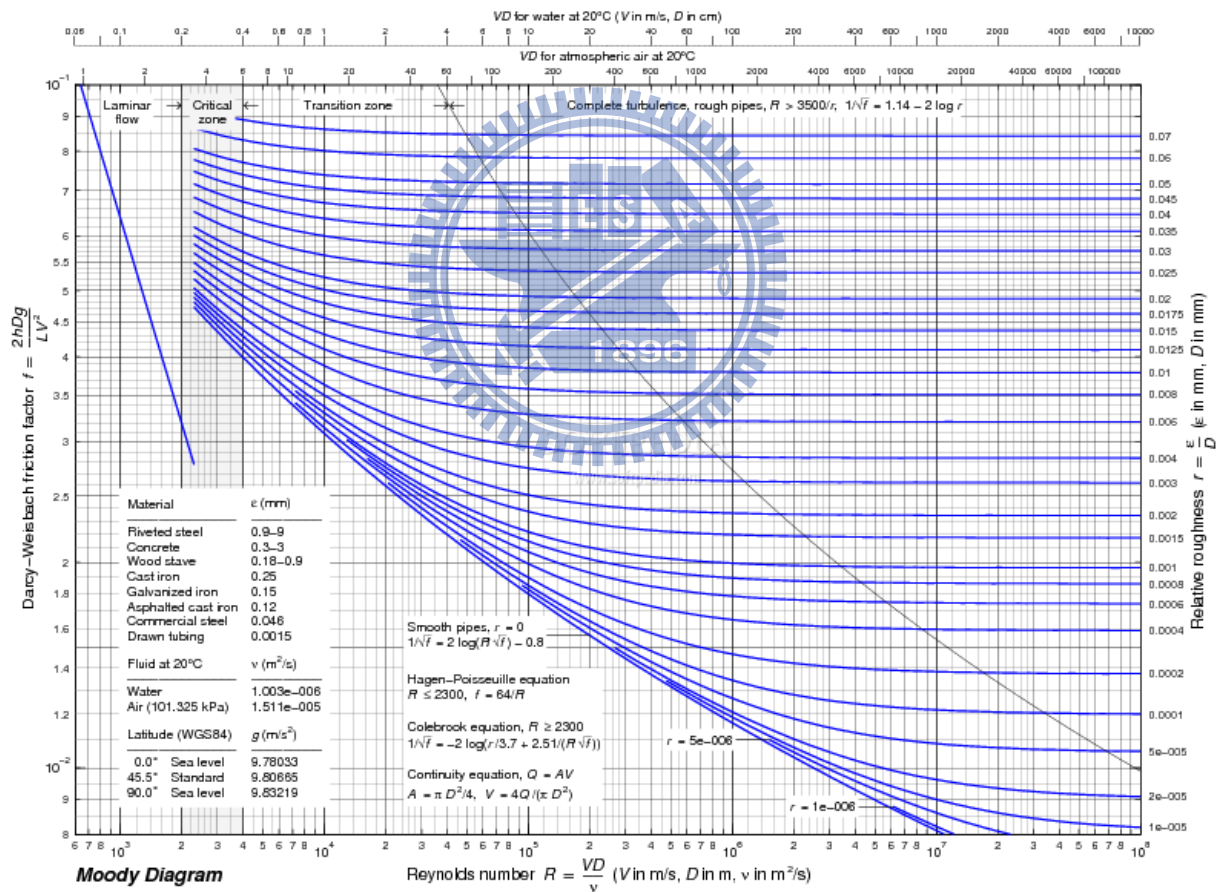


圖2.8 慕迪圖[14]

除此之外，還有一個與次系損失有關的項：

$$\sum K \frac{V_2^2}{2} \quad (2.9)$$

在本例中，所考慮到的 $K$ 值(次系損失因子)影響的因素包括：流道入口處的斜角與流道圖縮的面積。其中，由查表得知在 $67.4^\circ$ 的斜角入口與流道的突縮影響下( $\frac{A_2}{A_1}=4.84 \times 10^{-4}$ )， $K$ 值等於0.05。故，將(2.9)式化簡為：

$$0.025V_2^2 \quad (2.10)$$

將(2.8)式與(2.10)式代入(2.6)式後，可將(2.6)式改寫為：

$$\frac{P_1}{\rho} + = \frac{P_2}{\rho} + 0.923V_2^2 \quad (2.11)$$

(2.11)式中因為出口位置的壓力 $P_2$ 為大氣壓力，因此 $P_2$ 等於0，而注射的媒介為水，因此密度 $\rho$ 為 $1000 \text{ kg/m}^3$ 。故，(2.11)式變為：

$$P_1 = 724V_2^2 \quad (2.12)$$

(2.12)式即為以市售Medi-Jector VISION<sup>®</sup>的幾何尺寸為基礎所建立之模型下，得到的噴口速度與活塞壓力關係式。

#### 2.2.4. 噴流速度量測

噴流速度的量測，主要在驗證2.2.3小節所提的模型與(2.12)式是否準確。噴流速度量測的方式，乃利用高速攝影機拍攝噴流噴出的影片，並在噴流的背面放置一個尺規，以噴射距離除以時間的方式取得噴流速度資訊。

不幸的是，一開始所選用的高速攝影機僅有1280 fps。而且截取範圍極小。若放大截取範圍，則必須降低拍攝張數至540 fps。1280 fps下的噴流在噴射啟動後瞬間就超出影像擷取範圍，而540 fps的結果亦同(如圖2.9與2.10)。為此，改用X-Stream的XS-4高速攝影機進行拍攝(如圖2.11)，並且以圖2.12的方式架設。由於XS-4可拍攝的張數達5400 fps，因此可以順利取得圖2.13所示的影片，並整理量測結果如圖2.14所示。

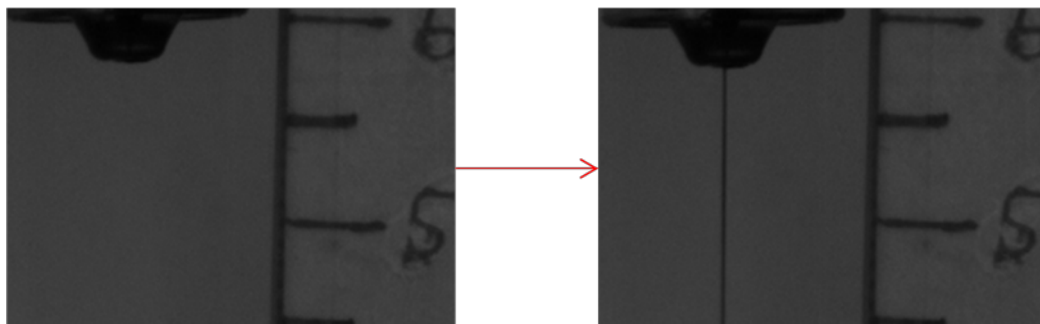


圖2.9 1280 fps 下的噴流

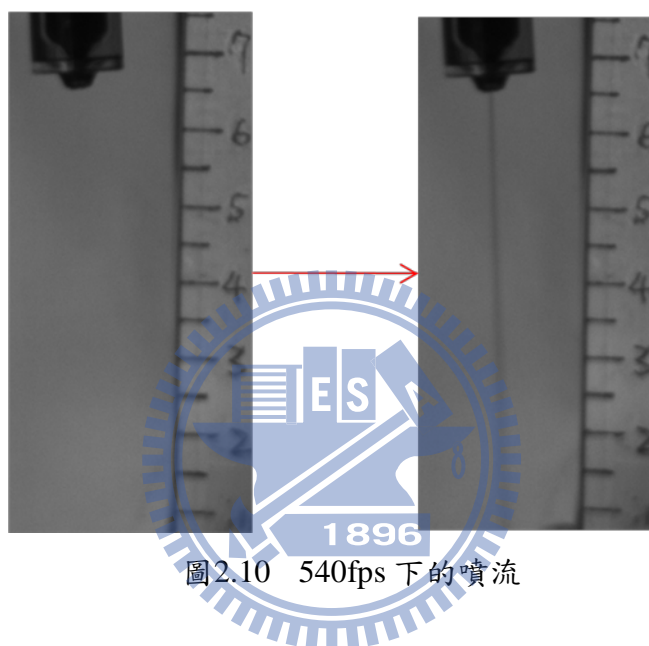


圖2.10 540fps 下的噴流

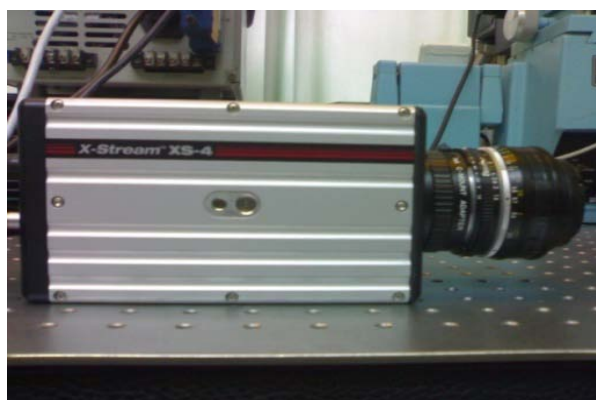


圖2.11 5000fps 高速攝影機



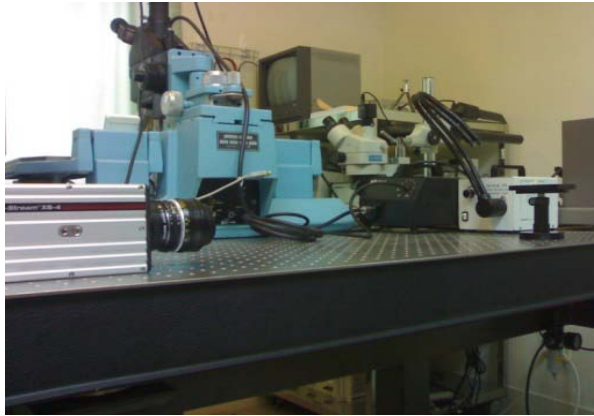


圖2.12 量測架設



圖2.13 高速攝影機量測截圖

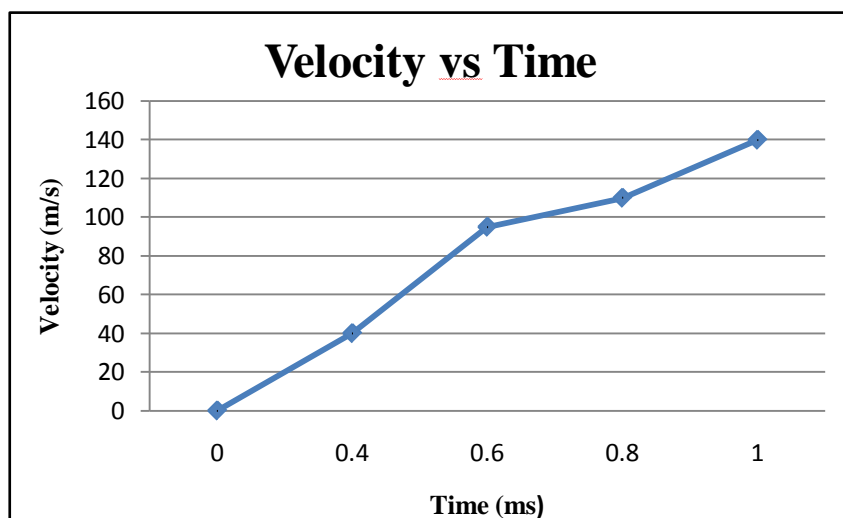


圖2.14 量測結果



在速度量測實驗中，藥筴所搭載的劑量為 0.15 ml，完成時間約為 1.2 ms。由圖面上可知，在 1 ms 的時候，噴流可達到最大速度 140 m/s。為了驗證(2.12)式的準確性，將前面 2.2.3 小節中已量測到的彈簧輸出力代入(2.12)式。其中，由於活塞直徑為 4.5 mm，換算後，彈簧可提供噴流至 135 m/s 的速度。與在 2.2.3 小節中實際量測到的最大噴流速度 140 m/s，有 3.5% 的差異量。由於差異量小於 5%，故，可以將此模型視為可靠的模型。往後在訂定規格時，將採用此模型作為計算相關參數的方法。

## 2.3. 注射深度評估

### 2.3.1. 均質材料注射深度

由於人體組織的取得不易，並且礙於法規不能輕易進行大體試驗。因此改以目前生物試驗常用的豬皮做為注射深度量測的試片。量測架設如圖 2.15 所示，以試管夾及滴定管座夾持注射器，並使注射器維持垂直狀態，將試片置於載盤上，並將注射器貼近至與試片零距離的狀態下按鈕注射。注射所選用的液體是加入優點染色的去離子水(DI water)0.5 ml(即最大裝藥量)。

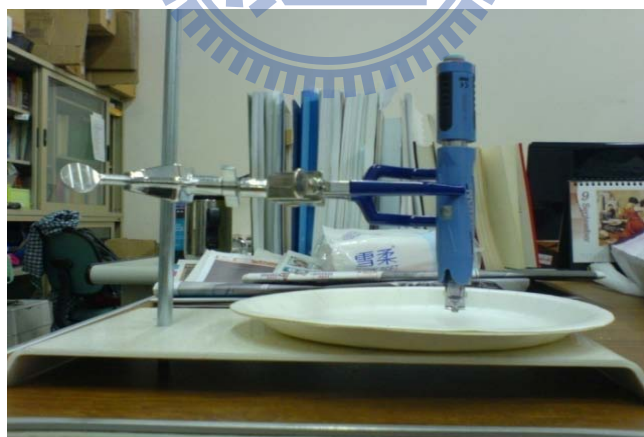


圖2.15 注射深度量測架設

注射完成後，發現注射點周圍有大量液體溢出，並且噴濺到載盤外。將位於注射點的豬皮切片，並切開剖面後於顯微鏡下觀察。不幸的是，切開剖面後發現豬皮並未有任何注射所形成的孔洞(如圖 2.16 所示)。

為此，參考 Anubhav Arora 團隊的做法[13]，利用洋菜膠(agar)固體製作一個濃度為 3% w/v 的標準試片(如圖 2.17)。並以上述的架設再次進行注射後，可以發現液體很順利的穿透進入 agar 固體內，並且切片量測後發現在此標準試片下，注射的深度為 16 mm 深(如圖 2.18)。此一方法，在往後進行肌肉穿透試驗時可以用以建立針對肌肉注射的標準試片，並且以該標準試片進行穿透深度的驗證。

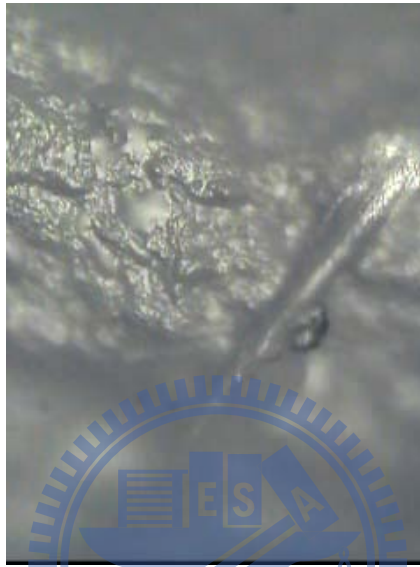


圖2.16 豬皮注射點剖面圖

此處附帶說明的是：agar 本身為粉末狀，且不溶於常溫下的水。其製備的方式如下：

1. 將水置於加熱板(hot plate)上加熱至沸騰。
2. 將 agar 粉末加入沸水中，agar 常溫下不溶於水，但可溶於沸水中。
3. 加入 agar 粉末的沸水需仔細攪拌，並免粉末結塊。
4. 粉末溶解完畢之後，靜置約 30 分鐘冷卻，可得到固體的 agar。



圖2.17 3% w/v 的 agar 固體

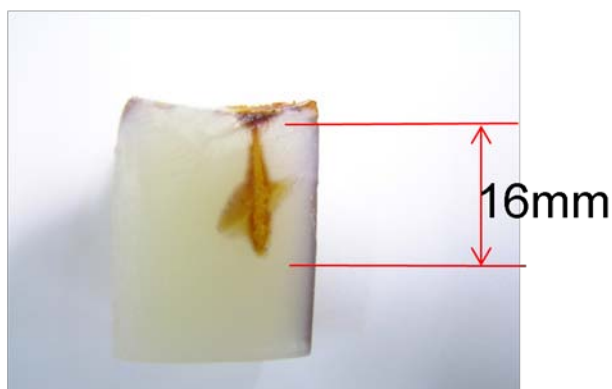


圖2.18 注射過後的切片

此外，由於穿透深度與噴流給予的力量成正比，而後者又與噴流動壓成正比，即：

$$H \propto N \propto P \quad (2.13)$$

其中，流體動壓如(1.1)式。因此，注射深度便與速度  $V$  的平方成正比，即：

$$H \propto V^2 \quad (2.14)$$

故可以得到在均質材料下噴流速度與注射深度的關係：

$$V \propto \sqrt{H} \quad (2.15)$$

若假定人體組織為均質材料，要達到肌肉注射的深度(即皮下注射的五倍深度)，關鍵便在提升噴流速度至五倍，即 313 m/s。

### 2.3.2. 生物體抗穿刺特性量測

理論上，生物體的抗穿刺特性，應該是實際以噴流進行試驗較為準確。然而，因為能製作高速噴流的裝置的缺乏，使得試驗無法實際以高速噴流進行。為此，將改採固體針穿刺，也就是如同文獻回顧所提及的試驗方式。其原因如下：

首先，由噴流的觀點：

$$W = FH = PAH = \frac{1}{2} m_l V_s^2 \quad (2.16)$$

其中， $W$ 表示噴流的作功， $F$ 表示流體作用的總力， $P$ 為流體動壓， $A$ 為噴流截面積， $m_l$ 為流體總質量， $V_s$ 為噴流速度。(2.16)的意義，旨在說明流體的作功等於流體穿入試片

內的深度與總作用力的乘積，並且等於流體所帶有的動能。此外，流體的質量更可改寫為：

$$m = \rho v = \rho AH \quad (2.17)$$

即，將流體質量改為以密度和體積為表示的方式。將(2.16)式與(2.17)式合併後，可以得到：

$$P = \frac{1}{2} \rho V_s^2 \quad (2.18)$$

(2.18)式即為流體的動壓與速度關係。

另一方面，由材料試驗機的觀點：

$$W = NH + \frac{1}{2} m_n V_f^2 \quad (2.19)$$

此處的 $W$ 為試驗機探針進給的作功， $N$ 為探針壓印力， $H$ 為進入試片的深度， $m_n$ 為探針質量， $V_f$ 為探針進給速率。由於試驗機設定的進給速率極小，可以小達  $5 \times 10^{-5}$  m/s(甚至更小)，加上探針的質量也很小(約 500 mg)。因此，動能的影響可以忽略之，故：

$$W = NH \quad (2.20)$$

意即，材料試驗機對試片的作功可以看作是只有探針壓印力的效應。

而將(2.17)、(2.18)與(2.20)三式合併後，可以得到下面的關係：

$$W = NH = \frac{1}{2} \rho AHV^2 \quad (2.21)$$

由(2.21)式可以說明，流體穿入試片的作功，可以用試驗機的探針作功來類比。因此，流體的抗穿刺試驗將採用試驗機穿刺的方式進行。

在台灣，由於人體的組織取得極為不易，流程上須經過繁瑣的申請流程與公文旅行。因此，本實驗將採用生醫實驗常用的代用品---豬的組織作為測試的試片。本次試驗採用的是豬隻背部的皮膚、脂肪與肌肉層(俗稱豬五花，示意圖如圖 2.19)作為測試試片。其原因在於，四肢部位的肌肉會較硬(因為較常運動)，加上脂肪較易囤積在軀幹部位，可以取得較厚的脂肪層。同時，由於腹部的脂肪層過厚，距離肌肉層過遠，因此採用背部

的組織作為試片。試片的取得，為一般傳統市場的溫體豬肉，並要求肉販給予屠殺二十四小時內的豬隻組織，以確保試片與活體的豬隻接近。

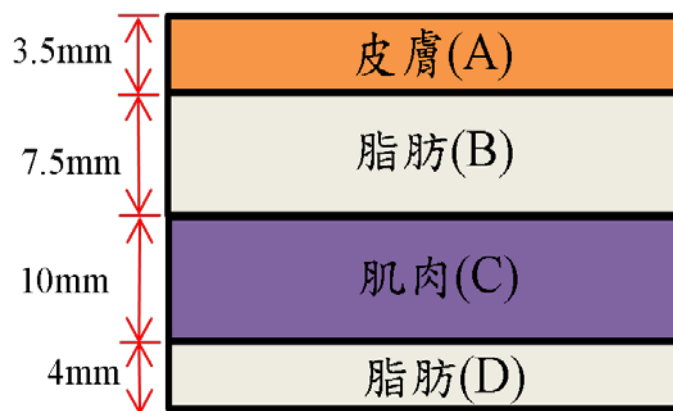


圖2.19 試片各分層示意

測試機台採用MTS Tytron 250 微萬能試驗機(如圖 2.20),探針採用直徑 100  $\mu\text{m}$ 的鈎探針，並且以  $5 \times 10^{-5}$ 的進給速度穿刺。試驗機可至換兩組壓力感測器(load cell)，分別為 20 N(如圖 2.21)及 5 N(如圖 2.22)。由於穿刺的過程中，預期將經過某些需要穿刺力特別大的部位，因此準備兩個壓力感測器，以避免超過量測範圍。試片以一組特別設計的夾具夾持。夾具可分為上板(圖 2.23)、載板(圖 2.24)與底板(圖 2.25)，並且以四支M2 的螺絲鎖合(圖 2.26)。試片夾持的方式，是以載板乘載試片，並以上板下壓後，鎖緊螺絲達到夾持的目的。而底板則是用以匹配底部的壓力感測器，將夾具與試片鎖合於壓力感測器上，如圖 2.27 所示，即為夾持的方式與進行實驗的過程。



圖2.20 MTS 材料試驗機



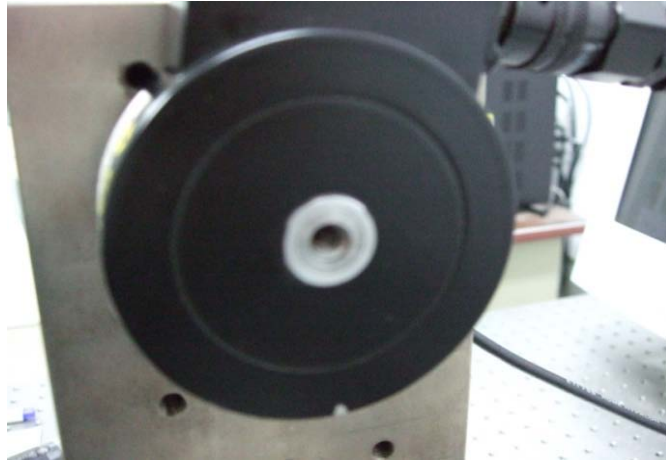


圖2.21 20N load cell



圖2.22 5N load cell



圖2.23 夾具上板

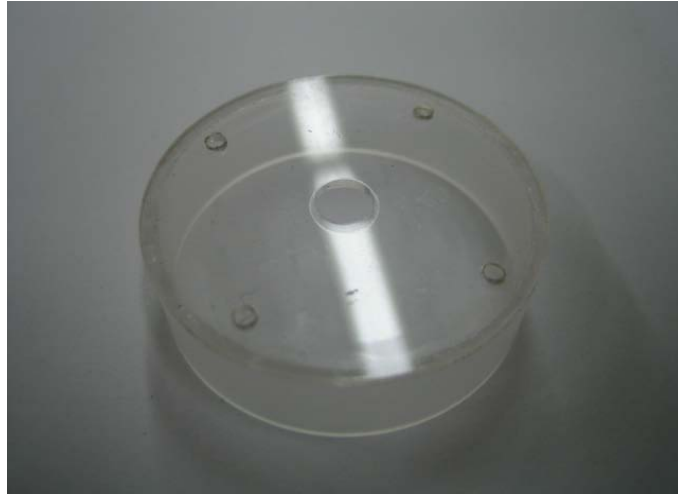


圖2.24 夾具載板



圖2.25 夾具底板



圖2.26 夾具組合圖

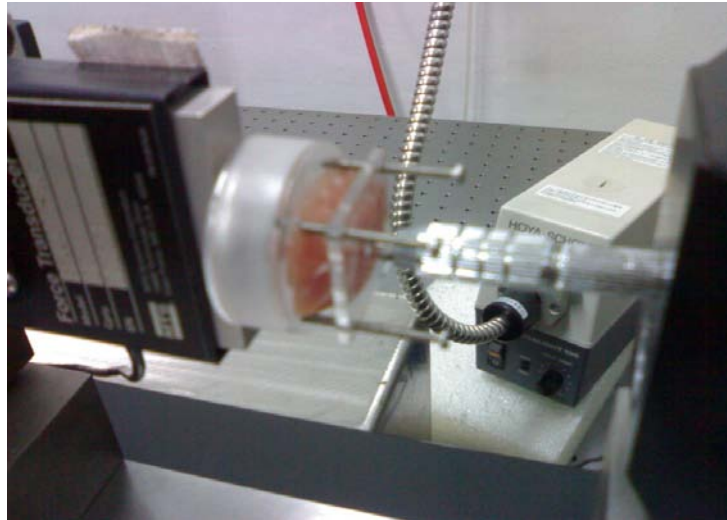


圖2.27 穿刺過程

實驗過程中，受限於試片尺寸過厚，且夾持過後重量有過重之虞。因此將實驗分成 A+B(皮膚與脂肪)、B+C(脂肪與肌肉)以及 C+D(肌肉與脂肪)三組進行。並將結果合併之後得到圖 2.28 的數據。由數據資料中可以發現：試片在穿過不同的分層時，會有很明顯的應力峰值出現。例如：在肌肉層(C)要進入下脂肪層(D)時，會有一個很明顯應力值差異(由 75 MPa 落至 50 MPa)。但遺憾的是，在整個穿刺的過程中，曲線會不斷的出現上下震盪，尤其是在肌肉層的部分。這個現象會影響穿刺過程中，對於針的行進位置的判斷。因此，在判斷探針穿刺位置時，除了依靠數據圖面上的峰值以外，仍需要依靠實際的試片尺寸輔助，才能夠正確的判斷正確的探針位置。對於這種震盪的現象，由前述 Shergold 所作過的研究可以得知：在非均質材料下(尤其是生物體材料)，穿刺的過程中可能會發生破壞應力不均的現象。此外，實際上豬隻的肌肉層內，也夾雜了部分的脂肪在其中，加上肌肉本身是纖維材料(換言之，有方向性)，因此才在實驗的過程中產生了震盪的現象。

此外，由實驗結果的數據亦可得知：若要破壞皮膚表層，使噴流進入生物體組織內，所需的應力為 15.4 MPa，若以前述(1.1)式的換算，則需要 175.5 m/s 的噴流速度。而最大的穿透應力出現在肌肉層即將被穿破，且欲進入下脂肪層的階段。此處的應力為 75.36 MPa，同樣以(1.1)式換算速度為 388.23 m/s。這個結果與 2.3.1 小節中所推導的結果有所



差異(313 m/s)。其主要的的原因是生物體材料實際上是非均質材料。加上穿刺的過程是穿透皮膚、脂肪與肌肉的三層複合材料，其狀況也與均質材料的穿刺有所不同。同時，由上述資訊也可發現。欲穿入豬皮膚需要 175.5 m/s 的噴流速度，然而手邊的裝置只提供了 140 m/s 的噴流速度。顯然，因為噴流所能提供的穿刺應力不足，導致前述以豬皮作為穿透深度試驗的失敗。

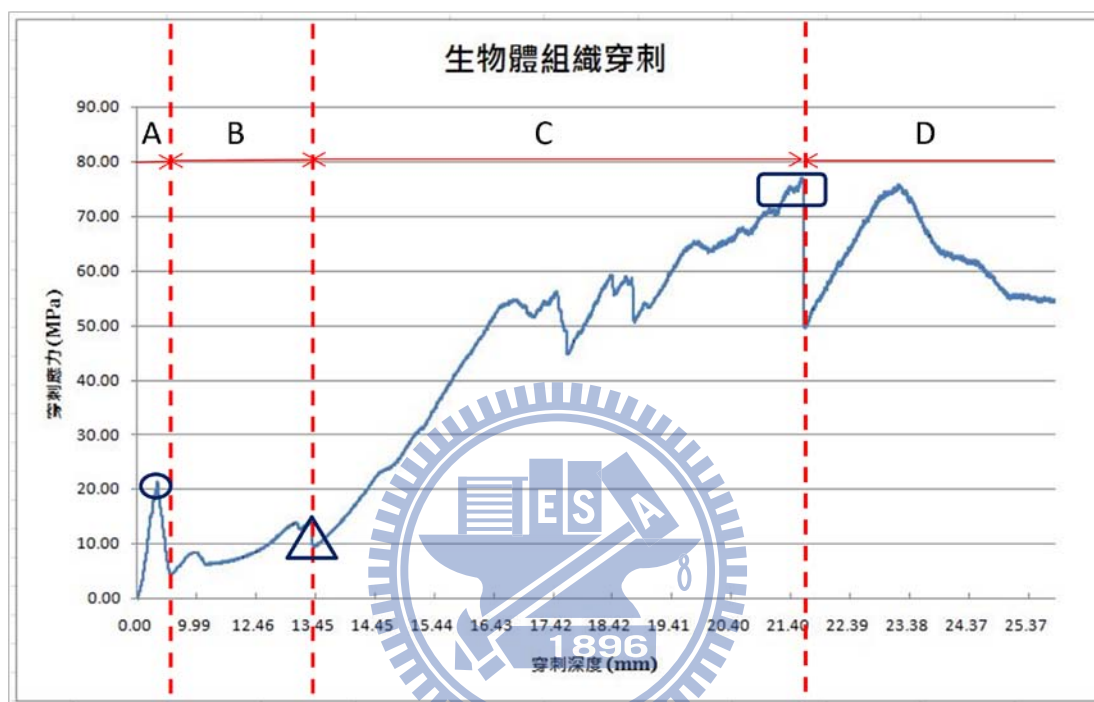


圖2.28 穿刺結果

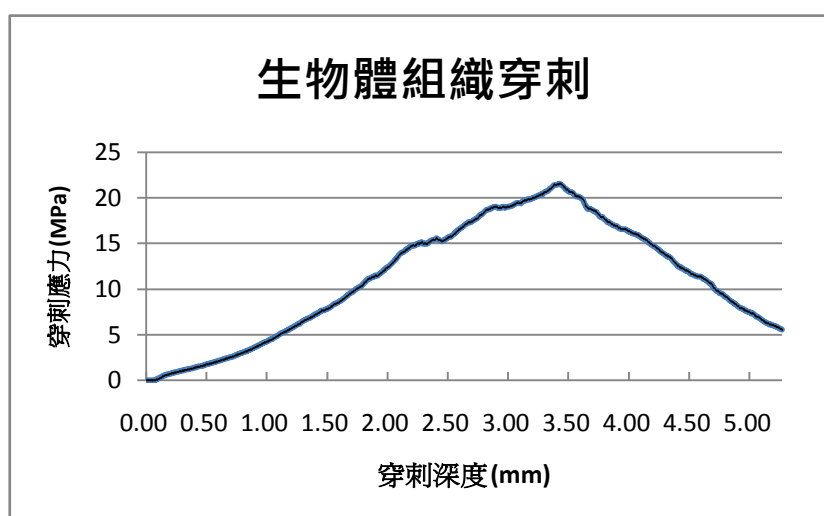


圖2.29 圖 2.28 的局部放大

### 2.3.3. 討論

在生物體的抗穿刺試驗中，選擇了豬的組織作為測試的對象訂定規格。然而，實際上本研究所設計的無針肌肉注射裝置是針對人類使用。兩者之間的生物體組織體特性事實上是無法通用。然而，由表 2.1 中可以發現：人類的皮膚與脂肪層都較豬隻來的薄，同時，人類皮膚穿透應力也較豬隻來的小。假設，豬隻的脂肪層與肌肉層的特性與人類皆十分接近，並且假定各層組織皆為均質材料。那麼，將人類與豬隻的各層幾何尺寸與穿透應力值合併，並積分為能量形式，則可以發現在達到同樣的目標深度(25 mm)下，穿透豬隻的組織比人類需要多 13.15% 的能量。

	皮膚		脂肪	
	厚度 (mm)	穿透應力(MPa)	厚度 (mm)	穿透應力(MPa)
人類	0.3~3	12.75	0.2~4.9	N/A
豬隻	~3	21	~7.5	15

在已知人皮膚的抗穿刺特性下，假設，豬隻的脂肪層與肌肉層的抗穿刺特性皆與人類接近。因此，將表 2.2 所列的各項資訊套入圖 2.30 的人類組織模型中。其中，在估計所需得穿刺應力上，將穿過皮膚與脂肪層所需的摩擦力與穿透肌肉所需的穿透應力相加：

$$P_p = f_s + f_f + P_m \quad (2.22)$$

其中， $f$  所代表即為皮膚與脂肪所提供的摩擦力， $P_m$  則代表穿透肌肉所需的穿透應力。得到結果，噴流需要穿入人體肌肉層約需要 71 MPa 的應力，換算為噴流速度為 376.83 m/s。

	穿透應力(MPa)	組織提供的摩擦應力(KPa)	附註
皮膚	12.75	48.23	已知人體資訊
脂肪	15	16.67	由豬隻抗穿刺實驗獲得
肌肉	65	100	



人體組織幾何尺寸

圖2.30 人體組織的幾何尺寸

在訂定噴流速度之時，所採用的生物體組織抗穿刺資訊並未把探針穿透時所產生的摩擦力扣除。在均質材料中，探針摩擦力與穿透深度是呈現一次線性正比[9]。但在生物體材料(非均質材料)下，摩擦力難以準確估計。為避免高估摩擦力進而將規格訂定的較寬鬆，在訂定噴流速度的規格時，刻意不把探針的摩擦力扣除。在這個狀況之下，如果已被高估的噴流速度規格可以達到，那麼實際上的(較低的)噴流速度也可以透過活塞設計或是在氣瓶處額外添加的閥件來達到。

此外，實際上的噴流也會在已經創成的傷口中造成摩擦力。透過布勞休斯(Blausius)的摩擦力公式：

$$\tau_w = 0.03325 \rho V^2 \left( \frac{\nu}{RV} \right)^{0.25} \quad (2.23)$$

其中， $\tau_w$ 為壁面剪應力， $\rho$ 為液體密度， $V$ 為噴流速度， $\nu$ 為液體動黏滯度， $R$ 為流道半徑。由(2.22)式與幾何尺寸中可以得到噴流對創成後的傷口造成的摩擦力約為 0.3 N。而由 2.3.2 小節的實驗中，可以得知，探針在穿透試片後的最大摩擦力為 0.432

牛頓。這表示，實際上噴流對壁面所造成的摩擦力比探針所造成的摩擦力還來的小。故可以說，將探針摩擦力計入噴流的規格也是將噴流速度高估。因此，在高規格下的噴流速度如果可以經由可攜式的氣瓶與活塞設計達成，則實際上較低規格的注射器也可透過變更設計的方式達到相同深度的注射的目的。

換言之，若以部分豬隻的各項組織參數訂定無針肌肉注射裝置的規格，實際上是以一個較嚴苛的標準來訂定規格。未來再配合動力源增添裝置(或是改換較小輸出的動力源)或是活塞的設計，則較易改進而適用於人體。那麼，在這個條件下，為確保噴流可以順利的穿入肌肉層內，將以較嚴苛的規格，也就是 376.83 m/s 作為無針肌肉注射器的噴流速度規格。



## 第三章 無針肌肉注射器的設計

### 3.1. 規格訂定與概念設計

#### 3.1.1. 設計規格

可攜式無針肌肉注射器的主要規格有兩項：注射深度與出口噴流速度。

首先，由第一章的文獻搜尋可以了解，現行的肌肉注射約落在皮下 25 mm 左右。由於注射深度與藥物的藥理學特性(吸收、代謝等)有很重要的關係，因此選擇 25 mm 作為注射的深度。其次，由前述的生物體組織測試可以得知，若要令噴流穿過皮膚、脂肪層進而直達肌肉層，需要的噴流速度為 376.83 m/s。故，將此數值定為噴流速度應達到的規格。此外，能夠容納的藥物量，將針對現行常見的針劑藥物包裝容量設計。

#### 3.1.2. 概念設計

整個無針注射器將分成三個主要的組成模組：

1. 動力源模組
2. 液體儲存莢倉模組
3. 噴口



其中，動力源將配合前述規格，即：25 mm的注射深度與 376.83 m/s的噴流速度，選擇一個適合的動力類型與適合的動力輸出量。其中，動力源可以是耗材或是可以重複使用的模組。但需是小型化，且具備可攜性的動力源。這意味動力的選擇需要是小型且具備足夠輸出力的。液體儲存莢倉，將包括一個用來推動藥物的活塞與用以儲存藥物的莢倉。如前所述，此一儲存莢倉將配合現行針劑藥物安瓿的包裝容量設計，其原因最主要是考量到藥物的實際使用量。對於肌肉注射，有時候藥物的用量一次可達一個安瓿 (3 ml)，若設計的過小，則可能在使用時須要多次進行注射，對於使用時不便性就會提升。第三，關於噴口，將使用目前所取得的市售產品Medi-jector VISION<sup>®</sup>所包含的噴口，予以改裝並與前述三個模組組合使用。

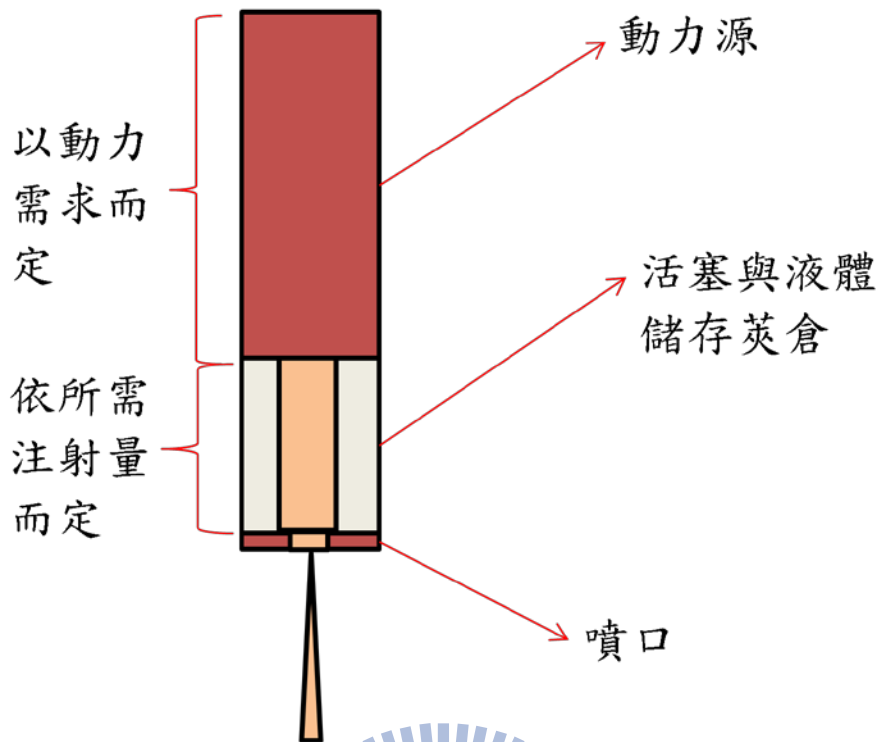


圖3.1 概念設計

### 3.2. 動力源選擇

在討論動力源的選擇之前，首先需了解究竟有多少動力源的選項可以使用。底下，茲就目前已知的動力種類作探討：

#### 3.2.1. 彈簧式

彈簧是目前最常見的動力源，其特色在於便於取得，且體積小，同時需要的注射時間短，在致動的過程也不會放出不必要的高熱影響藥物的效能。使用方式是將彈簧壓縮到底後，利用應變能與動能間的轉換來推動活塞。由公式  $F=Kx$  中可知，若彈簧的彈簧常數  $K$  值選擇的大，則彈簧可以供給較大的輸出力。然而，相對彈簧的  $K$  值若選擇的太大，則可能造成壓縮時的困難。加上裝置以小型化為目標，彈簧所能調整的拉伸/縮短的長度有限。現行市面上常見的皮下注射裝置以彈簧為主流，但在考慮到要進行更深的肌肉注射時，彈簧的輸出力將會對其使用造成限制。換言之，因為輸出力的需求提升，

若不是彈簧的  $K$  值選擇的大(難以壓縮)，則勢必要提升彈簧的長度(裝置會變長)。

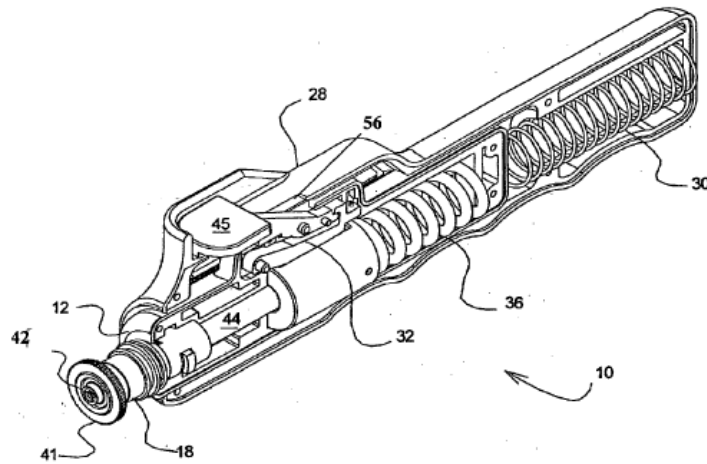


圖3.2 彈簧為動力源的裝置[15]

### 3.2.2. 氣壓式

氣壓式是早期的大型裝置常用的動力源，過去是需要靠空氣壓縮機來推動壓縮空氣。其特色是輸出力可以很大(只要壓縮機可以提供)，而且輸出力的曲線可以很接近定值。但缺點是需要一顆大型的壓縮機，使得整個裝置不易於攜帶(如同第一章所描述)。近年已有人推出提供給可攜式裝置的氣瓶設計，並亦有市售產品推出。以目前市售產品而言，是採用可攜式的小型氣瓶，同樣可以達到注射的目的。同時，如果在氣瓶內提供足夠的氣壓，氣壓式的注射器便可以達到肌肉注射的深度，同時也不會像彈簧式的有將輸出力提升後，出現難以操作或是尺寸過大的問題。



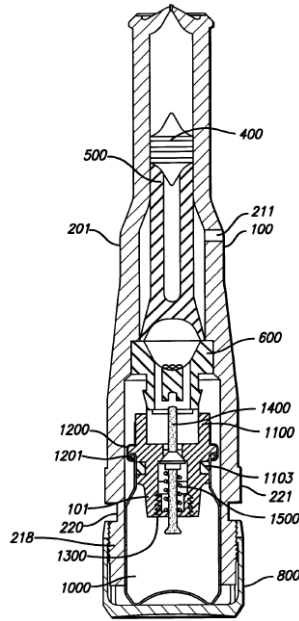


圖3.3 氣壓式裝置剖面圖[16]

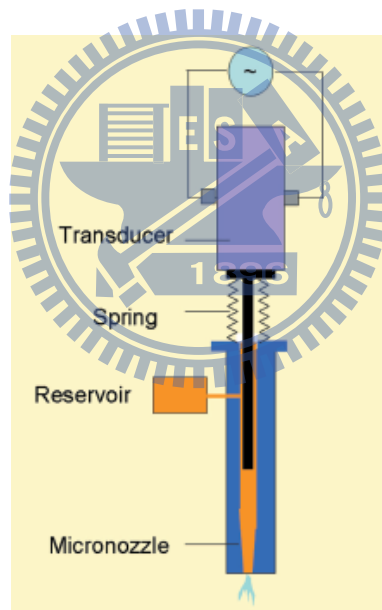


圖3.4 以 PZT 作為動力源[13]

### 3.2.3. 壓電式(PZT 式)

University of California 的 Anubhav Arora 等人[13]發展了一種以 PZT 作為制動方式的注射器(如圖 3.4)。利用壓電材料去推動藥物注射的活塞，去迫使活塞推動藥物噴出噴嘴。其特色是可以利用電子元件去控制 PZT 的運動，使得注射的過程可以以電子控制達成自動化的目的。然而，受限於 PZT 的衝程短，每分鐘注射的量僅能達到 1 $\mu$ l，而一

般藥物注射需求的量卻是數百  $\mu\text{l}$  到數  $\text{ml}$ 。即使要完成需求的藥物注射，勢必要花上很長的時間。且注射的深度僅  $200\sim 400\mu\text{m}$ ，使用的範圍將受限於皮下注射。對於肌肉注射而言，不但注射的時間過長，PZT 所能提供的活塞壓力也不足以將藥液推至高速，使得 PZT 式的動力源非常不利於肌肉注射器。

#### 3.2.4. 脈衝電流式

脈衝電流式由 Stanford 的 Daniel A. Fletcher 與 UC Berkeley 團隊合作[17]，利用導線的脈衝電流所產生的高溫，瞬間汽化藥液，並利用汽化後的蒸氣壓力推動藥液噴出噴口。由於噴口的尺寸小，且藥物的量少，因此消耗功率只要  $1.5\text{mJ}$  就可以推動藥液深入  $500\mu\text{m}$  的皮膚。然而，由於推力還是有限，推動的量只有  $200\text{pl}$ ，與 PZT 式動力有相同的問題是，一般常用藥物的用量多是數百  $\mu\text{l}$  到數  $\text{ml}$ ，因此注射所需要花的時間相當長。同時，最大的問題是高溫，汽化藥液的高溫可能會破壞某些藥物中的蛋白質。

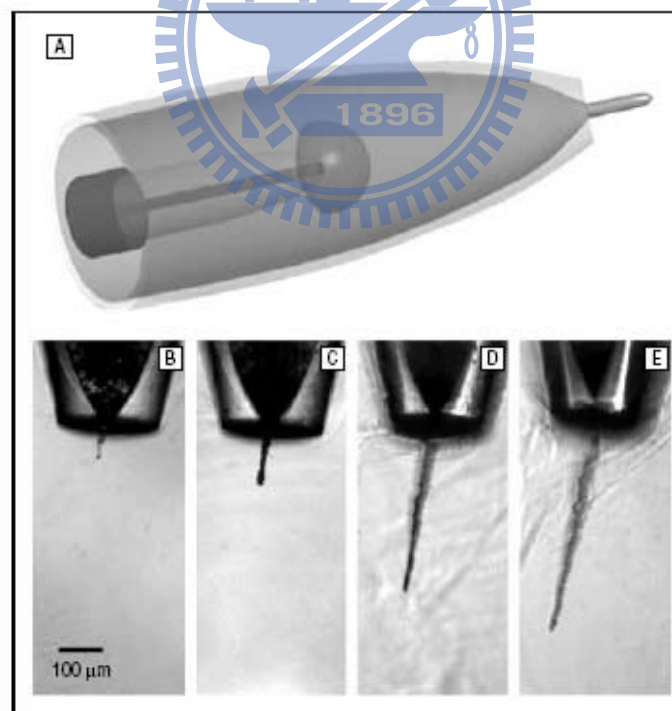


圖3.5 脈衝電流式動力(A)裝置示意圖(B) $160\mu\text{J}$ (C) $310\mu\text{J}$ (D) $780\mu\text{J}$ (E) $1560\text{W}$ 率下的深度測試[17]

### 3.2.5. 動力源的選擇

首先，將前述的四種動力源整理如表 3.3：

動力源	彈簧	氣壓	PZT	脈衝電流
重複使用性	佳	可	佳	佳
藥物適性	好	好	好	<u>有溫度過高之虞</u>
注射速度	快	快，且穩定	<u>過慢</u>	略慢
注射時間	短	短	長	短
單次可注射量	少	較多	視時間而定	少
動力可調性	<u>差</u>	好	好	好

由表 3.3 中，很明確的可以發現：PZT 式的動力源因為需要太長的注射時間，且提供的壓力也不足；脈衝電流因為高溫有破壞藥物的可能性，因此兩者皆被排除於動力源的選擇之外。餘下的彈簧擇是因為需要大的動力源會導致彈簧過長或彈簧過硬，也不利於可攜式肌肉注射器在「可攜」與「便於操作」的目的。因此，氣瓶式的動力源將會是一個較好的選擇。

目前的市售可攜式氣瓶有兩類：高壓空氣瓶與壓縮二氧化碳瓶。其中，高壓空氣瓶可提供至 5500 psi 的壓力(合 37.921 MPa)。然而，以圖 3.6 的 2500 psi 鋼瓶為例，光是長度就達到 250 mm，直徑也達到 65 mm。這意味著使用者必須要將鋼瓶背在身上，大大降低了「可攜性」。此外，一般使用在高壓氣瓶的閥件僅有 850 psi(合 5.96MPa)，事實上也是降低了輸出的壓力。而另外一種的二氧化碳(CO<sub>2</sub>，如圖 3.7)鋼瓶，長度則僅有 82 mm(以 12G 規格為例)。可輸出的氣壓達到 1800 psi(12.41 MPa)，並且可不需要閥件來導出氣體(即輸出可有 1800 psi 的壓力)。此外，對於市售的 CO<sub>2</sub> 鋼瓶，DOT(美國交通運輸部)有統一的規範訂定其規格，使得動力源部分的耗材便於取得，也容易用在設計上。綜合以上所述，CO<sub>2</sub> 鋼瓶會是最好的動力源選擇。



圖3.6 2500 psi 高壓空氣瓶



圖3.7 CO<sub>2</sub>鋼瓶

### 3.3. 噴口與活塞設計

#### 3.3.1. 噴口

考量到噴口是整個裝置最難以製作的部分，因此將已取得的Medi-jector VISION<sup>®</sup>裝置中所附有的噴口予以改裝使用。由 2.2.2 小節的量測中，可以得知噴口的尺寸為 176  $\mu\text{m}$ 。

#### 3.3.2. 活塞設計

在決定噴口尺寸與動力源之後，下一步將探討所選定的動力源是否能夠負擔規格所訂定的噴流速度。首先，將需求的噴流速度 376.83 m/s 代入前面所推導的，在 176  $\mu\text{m}$

口徑下的噴流速度與活塞壓力關係式，即：

$$P_1 = 724V_2^2 \quad (3.1)$$

其中， $P_1$ 即是活塞處壓力， $V_2$ 為噴流的速度。代入後，可得到 $P_1$ 為 102.81 MPa。從 3.2.5 小節當中已提及，CO<sub>2</sub> 鋼瓶所能提供的壓力為 12.41 MPa。很顯然，氣瓶所能提供的氣壓遠小於活塞所需要的壓力。為此，有兩個解決的方式：更換氣瓶種類或是透過活塞的設計使得氣瓶的壓力足夠推動噴流達到規格的速度。

然而，即使將氣瓶改為較大的壓縮空氣瓶，礙於閥件無法提供 102.81 MPa 的壓力，使得這個選項無法達到前述的目的。那麼，剩下的只有以活塞設計的方式來達到「使得噴流速度合於規格」的目的。

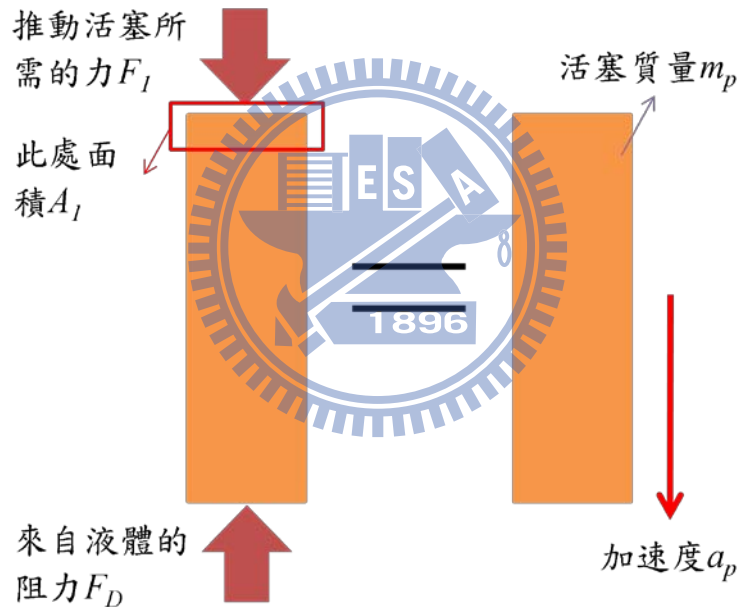


圖3.8 自由體圖 A

首先，由圖 3.8 的自由體圖 A 中，如果活塞的形狀是一個很單純的圓柱體，那麼由這個自由體圖與牛頓第二運動定理所得到的運動方程式如下：

$$F_1 + (-F_D) = m_p a_p \quad (3.2)$$

其中， $F_1$ 為推動活塞所需的力， $F_D$ 為液體所施與的各阻力和， $m_p$ 為活塞質量， $a_p$ 為活塞在壓縮時的加速度。推動活塞的力主要來自於氣瓶的氣壓所提供的壓力與面積的乘積，

即：

$$F_1 = P_1 A_1 \quad (3.3)$$

但在這個模式之下，很顯然氣壓推不動活塞。因此，將模式改為圖 3.9 的自由體圖 B。

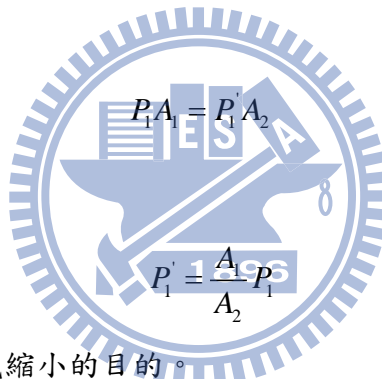
在自由體圖B中，原本活塞與氣體所接觸的面積 $A_1$ 變為 $A_2$ ，且 $A_2$ 大於 $A_1$ 。由自由體圖，可以將(3.2)式變為：

$$F_1' + (-F_D) = m_p a_p \quad (3.4)$$

其中， $F_1'$ 為在此模式下所需推動活塞的力。由於在同一個噴流出口速度之下，液體所提供的阻力不變且活塞所需的加速度亦不變。同時，令活塞的質量也保持不變，則：

$$F_1 = F_1' \quad (3.5)$$

換言之：



$$P_1 A_1 = P_1' A_2 \quad (3.6)$$

移項之後：

$$P_1' = \frac{A_1}{A_2} P_1 \quad (3.7)$$

由於 $\frac{A_1}{A_2} < 1$ 因此 $P_1'$ 就可以達成縮小的目的。

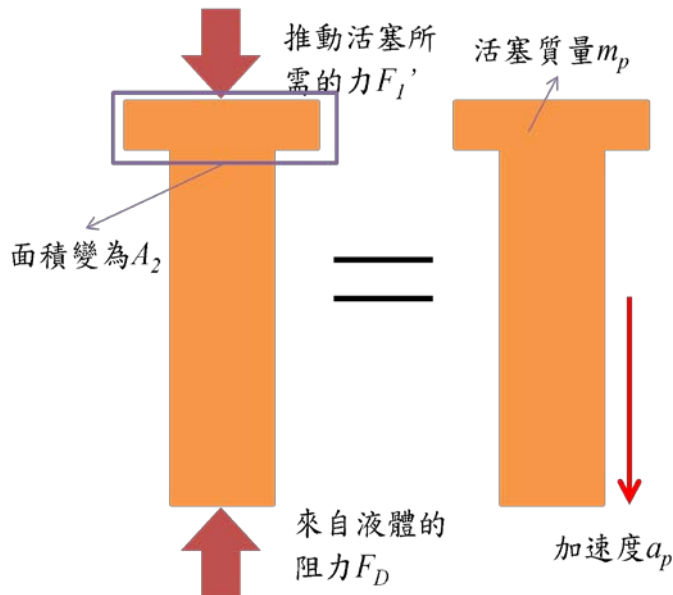


圖3.9 自由體圖 B

### 3.4. 細部尺寸

在結束上述一連串的設計後，無針注射器的各項規格如表 3.1 所示。而整個裝置的尺寸圖如圖 3.10 所示。同時，噴口部分的局部放大圖如圖 3.11 所示。

項目	規格
注射深度	皮下 25 mm
出口噴流速度	376.83 m/s
氣瓶	配合 12 g 氣瓶尺寸
藥莖容量	配合常見藥物安瓿包裝，定為 3 ml
口徑	由市售 VISION 改裝
活塞	與氣體相接端活塞面積增大至少 8.28 倍
裝置外徑	配合活塞直徑

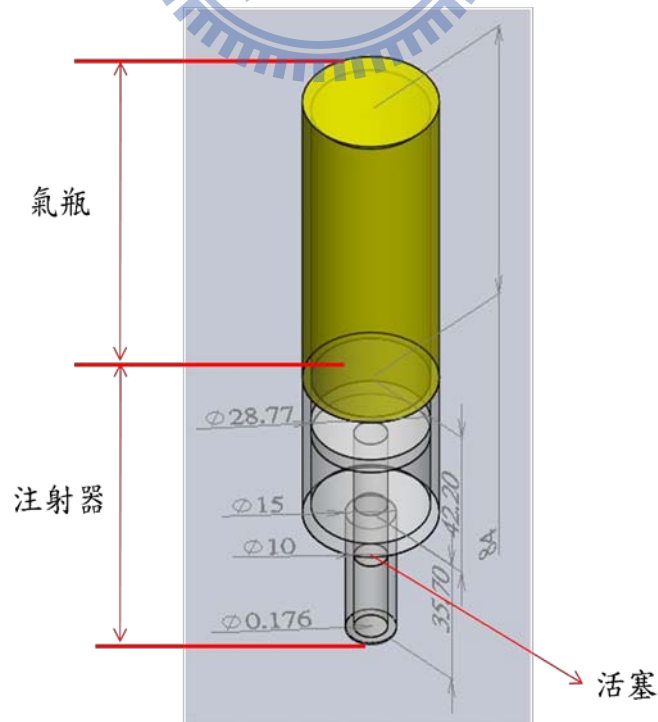


圖3.10 細部尺寸圖



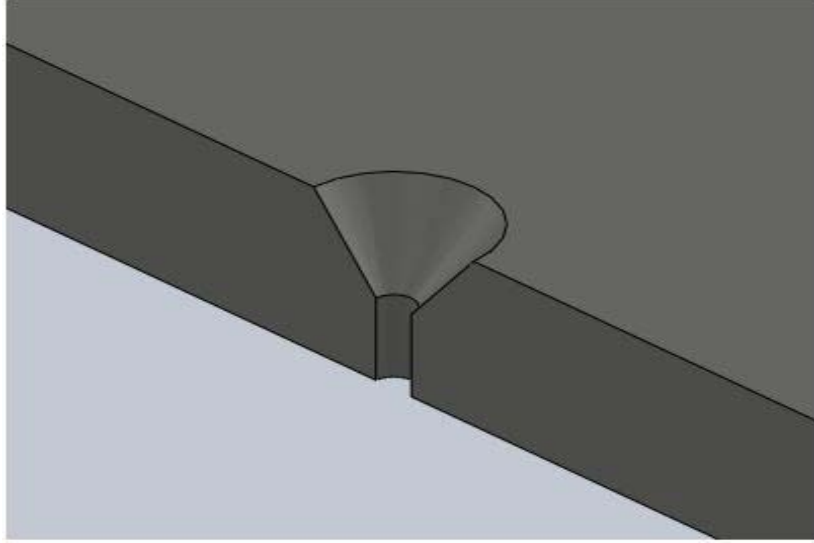
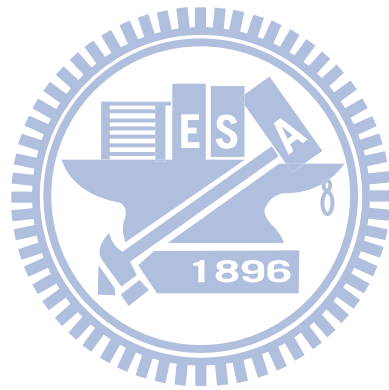


圖3.11 噴口處剖面放大



## 第四章 結論與未來工作

### 4.1. 結論

首先，藉由藥理學與護理學的知識得知，肌肉注射的深度約在 25 mm。為確保藥物的吸收，因此將肌肉注射器的注射深度訂定在皮下 25 mm。其次，流體力學與數學模型的建立，輔以市售產品 Medi-ject VISION 的動力與噴流速度量測，得以取得噴流速度與活塞壓力的關係式，並藉此取得噴流速度規格與動力源的規格間的關係。第三，透過豬隻的皮膚、脂肪與肌肉抗穿刺特性中，可以得知需要達到注射進肌肉的目的，需要的噴流速度為 376.83 m/s。雖然，因為人體組織的相關數據難以取得，使得在規格的訂立上不得已要使用豬隻組織的相關數據，與帶有摩擦力的噴流數據。但因為以這些數據訂立的規格是相對嚴苛的，實際上的條件將比這些數據來的寬鬆，因此可以確保實際用在人體上可以達到目標的功效。

在規格訂立之後，建立一套三個模組的概念設計，包括：動力源、藥筴與噴口。其中，藉由市售產品與文獻搜尋的方式，比較四種可能的動力源，並選定氣壓式為動力的來源。以前述的活塞與壓力關係式，以及減少傷口面積的原則，決定了噴口口徑為 176  $\mu\text{m}$ 。並且以活塞設計的方式，令動力源得以達到需要的速度規格。最後，依照各項規格，完成了裝置的細部設計，並配合常見藥瓶安瓿將藥筴定為 3 ml 容量。

### 4.2. 未來工作

裝置設計完成後尚未進行驗證，未來的工作之一就是訂定好的規格與尺寸，實際製作一個注射裝置，量測其噴口速度是否可以達到需求。並且以量測到的生物體抗穿刺特性，製作一組標準試片，確認是否可以達到目標深度。最後，如果可以，以進行大體試驗的方式，實際將裝置用在人體上進行驗證。

## 參考文獻

- [1] <http://www.boomer.org/c/p1/Ch07/Ch0704.html>
- [2] [http://202.116.0.134:82/gate/big5/course.jnu.edu.cn/cxgc/shipin\\_dlx/file/jiaocai/chap2/section3.html](http://202.116.0.134:82/gate/big5/course.jnu.edu.cn/cxgc/shipin_dlx/file/jiaocai/chap2/section3.html)
- [3] <http://cms03p.vghks.gov.tw/Chinese/MainSite/>
- [4] Michael Whitby et al, “Needlestick injuries in a major teaching hospital: The worthwhile effect of hospital-wide replacement of conventional hollow-bore needles conventional hollow-bore needles”, American Journal of Infection Control, 36, pp. 180-186, April 2008
- [5] Samir Mitragotri et al, “Needle free liquid jet injections: mechanism and applications”, Future Drugs, 5, pp. 565-574, 2006
- [6] <http://zh.wikipedia.org/w/index.php?title=Atropine&variant=zh-tw>
- [7] <http://zh.wikipedia.org/wiki/沙林>
- [8] Samir Mitragotri, “Innovation - Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors”, NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, 5, pp.543-548, July 2006
- [9] Oliver A. Shergold et al, “Experimental Investigation Into the Deep Penetration of Soft Solids by Sharp and Blunt Punches, With Application to the Piercing of Skin”, JOURNAL OF BIOMECHANICAL ENGINEERING-TRANSACTIONS OF THE ASME, 127, pp. 838-848, October 2005
- [10] Joy Baxter et al, “Jet-induced skin puncture and its impact on needle-free jet injections: Experimental studies and a predictive model”, Journal of Controlled Release, 106, pp361–373, 2005
- [11] Kimberly Kelly et al. , ”Preventing contamination between injections with multiple-use nozzle needle-free injectors: A safety trial”, Vaccine, 26, pp.1344—1352, 2008
- [12] Bruce G. Weniger , JET INJECTION Bibliography

- [13] Anubhav Arora et. al, “Needle-free delivery of macromolecules across the skin by nanoliter-volume pulsed microjets”, PNAS, 11, 104, pp 4225-4260, March 2007
- [14] Irving H. Shames 著, 蘇金佳譯, 流體力學, McGraw Hill, 台北, 2001
- [15] US patent application publication US2007/0118049
- [16] US patent 6613010
- [17] Daniel A. Fletcher et. al , “Intravascular Drug Delivery With a Pulsed Liquid Microjet”, ARCH OPHTHALMOL , 120, pp 1206-1208, September 2002
- [18] Netzlaff, Frank et. al “Comparison of bovine udder skin with human and porcine skin in percutaneous permeation experiments”, ATLA-ALTERNATIVES TO LABORATORY ANIMALS, 34, pp. 499-513, October 2006
- [19] Robert W. Fox 與 Alan T. McDonald 著, 鄭智中譯, 流體力學, 全華科技圖書股份有限公司, 台北, 1991

