

无针注射技术的研究进展

张 郃^{1,2}, 李 硕³, 程 艺¹, 王增明¹, 刘 楠¹, 李 蒙¹, 张 慧^{1*}, 郑爱萍^{1*}

(1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850; 2. 联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药剂科, 福建 漳州 363000; 3. 解放军总医院京南医疗区, 北京 100850)

摘要: 无针注射技术 (needle-free injection technology, NFIT) 是指药物在压力源作用下形成高速喷射流, 透过皮肤到达合适深度的药物递送技术。NFIT 可以递送液体、粉末和储库型制剂, 具有防止意外针刺伤、提高药物生物利用度、消除针头恐惧、增加疫苗免疫效果、简化操作及易于患者自用等优势, 是一种非常有潜力的递送药物方式。本文系统介绍了 NFIT 的研究背景、无针注射器的结构组成及可递送药物、影响注射效果的因素, 并且总结了目前该技术的局限性和发展方向, 为 NFIT 的应用和发展提供理论基础。

关键词: 无针注射技术; 无针注射器; 药物递送; 压力源; 疫苗

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)03-0591-09

Research progress of needle-free injection technology

ZHANG He^{1,2}, LI Shuo³, CHENG Yi¹, WANG Zeng-ming¹, LIU Nan¹, LI Meng¹,
ZHANG Hui^{1*}, ZHENG Ai-ping^{1*}

(1. China Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China; 2. Department of Pharmacy, The 909th Hospital/ Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, China; 3. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Needle-free injection technology (NFIT) refers to the drug delivery systems in which drugs are propelled as high-speed jet streams using any of the pressure source to penetrate the skin to the required depth. NFIT is a promising drug delivery system as it enables the injection of liquids, powders, and depot/projectiles, and has the advantages of preventing needle stick accidents, improving drug bioavailability, eliminating needle-phobia, increasing vaccine immunity, simplifying operations and is convenient for patients to use. NFIT and its research background, the structure and classification of needle-free jet injectors (NFJI), drugs that can be delivered using NFJI and the factors affecting the injection effect are comprehensively reviewed in this paper. The limitations and potential development directions are summarized to provide a theoretical basis for the application and development of NFIT.

Key words: needle-free injection technology; needle-free jet injector; drug delivery system; pressure source; vaccine

使用针头注射递送药物是现代医学中最常见的方法之一, 统计数据显示, 全世界每年至少有 160 亿次预防性和治疗性注射^[1], 美国 2 岁儿童平均接受 26 剂次

疫苗接种, 以预防脊髓灰质炎、麻疹、天花、流感、霍乱和肝炎等疾病^[2]。但针头注射存在相应的缺点, 全世界约有 3%~4% 的人患有严重的针头恐惧症, 青少年群体中有 20%~50% 表现出针头恐惧^[3]。在英国, 由于针头接种新冠疫苗而产生犹豫心理的群体占 11.5%^[4], 注射针头引起的疼痛和恐惧会严重影响患者的接受意愿^[5]。其次, 在使用、回收及销毁注射针头时, 相关经

收稿日期: 2023-07-11; 修回日期: 2023-12-28.

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2023YFC2706100).

*通讯作者 E-mail: zhuhui58@126.com; apzheng@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0853

济和人力成本非常高^[6], 卫生人员与患者发生意外针刺伤的后续治疗费用约为 500 至 3 000 美元^[7]。然而, 由于针头注射能够高效地实现肌肉、皮下或静脉递药, 寻找针头注射的替代方式成为研究的热点。

经皮给药是指通过皮肤进行药物递送的给药方式, 药物到达其靶点的过程中不发生损失, 能够增强药物递送效率, 持续释放药物, 并最大限度地减少不良反应^[8]。与口服和注射给药相比, 经皮给药具有可及性和表面积大的优点, 还可以避免胃内炎症、肝脏的首过消除及患者依从性差等口服给药问题。皮肤角质层分子量大, 密度高, 实践中利用被动扩散作用递送药物仅限于亲脂性和低分子量药物^[9], 且递送效率有限。通过物理或化学的方式破坏皮肤角质层的方式可以增加药物被动递送效率, 包括激光消融皮肤、离子电渗、电穿孔、超声波给药等方式。这些技术使药物更好地穿透角质层, 提高了被动扩散递送药物在临床试验中的疗效, 但却存在递送效率有限、损伤皮肤、装置复杂等缺点^[8,10]。无针注射技术 (needle-free injection technology, NFIT) 是指利用压力源产生的瞬时高压, 使注射器内的药物通过喷嘴形成高速、高压的喷射流, 通过皮肤外层到达合适深度吸收发挥药效的注射技术。与针头注射和被动递送药物的经皮给药方式相比, NFIT 可以实现皮内、皮下和肌内注射, 发挥局部或全身的治疗作用, 药物递送效率好、剂量精准、吸收更快, 在部分领域作为针头注射的替代方案越来越受研究人员的重视。以肌内注射深度为例, 针头注射和无针注射的示意图如图 1 所示。

1 NFIT 的发展历史和优点

NFIT 的概念起源于 19 世纪, 但是首个现代意义上的无针注射器 (needle-free jet injector, NFJI) 专利直到 1936 年才出现。20 世纪 40 到 60 年代, NFJI 被美国军队广泛用于天花、乙肝、麻疹、霍乱、脊髓灰质炎等疫苗接种, 其接种效率高达每小时 1 000 人次。20 世纪末, 由于混用喷嘴、注射回流和回吸等问题引起的交叉感

染风险, 混用喷嘴被 WHO 禁止使用。21 世纪初, 一次性喷嘴的出现解决了交叉感染的问题, NFJI 迎来新的发展时期。关于 NFIT 发展的时间线如图 2 所示^[11]。

NFIT 具有以下优点: ① 防止皮肤穿刺伤, 不易引起出血、擦伤及皮肤局部反应; ② 可以快速给药, 并且注射剂量精准, 有良好的重复性; ③ 有良好的剂量反应关系, 提高药物的生物利用度; ④ 避免药物在注射过程中受复溶及剪切效应影响; ⑤ 操作简单, 消除针头恐惧症, 患者可以自我使用; ⑥ 提高机体对疫苗的免疫反应; ⑦ 可以用于大分子药物注射, 促进核酸、蛋白质类药物递送技术的发展; ⑧ 增加药物的给药形式, 可以实现干粉状态递送水敏感药物。

2 NFJI 的结构组成及研究进展

NFJI 的结构通常由药物室、喷嘴和压力源 3 个部分组成。按压力源 NFJI 可以分为机械力、电力和光学力驱动 3 种, 由机械力和电力驱动的 NFJI 结构中设置推进活塞对药物进行加速形成高速射流, 由于作用机制不同, 以光学力作为压力源的 NFJI, 不包含推进活塞结构。含有推进活塞的 NFJI 简化结构如图 3 所示^[12]。目前国内上市及处于研究阶段的 NFJI 归纳于表 1^[11,13-29]中。

2.1 药物室

药物室的作用是在高压条件下储存待注射的药物, 通常由耐用、质轻、高强度的惰性热塑性材料聚碳酸酯或聚丙烯制成, 如 QS-M、ZENEO[®], 使其耐高压、不与药物相互作用、具备足够的机械强度。早期的 NFJI 的药物室储液容量 (约 4 mL) 和单次注射体积均为固定值, 如 Tropis[®] 单次注射体积为 0.1 mL, Stratis[®] 为 0.5 mL。随着技术的发展, 新设计的 NFJI 的药物室可通过外接储液器扩容至 3~12 mL 甚至更大容量, 单次注射体积也可以根据病情需要进行调整, 如 Comfort-in[™] 单次注射体积可在 0.01~0.5 mL 内调整, QS-M 可以 1 次取药多次注射, 为患者自行操作提供了极大的便利。

目前市场上大部分 NFJI 通常由手动操作将药

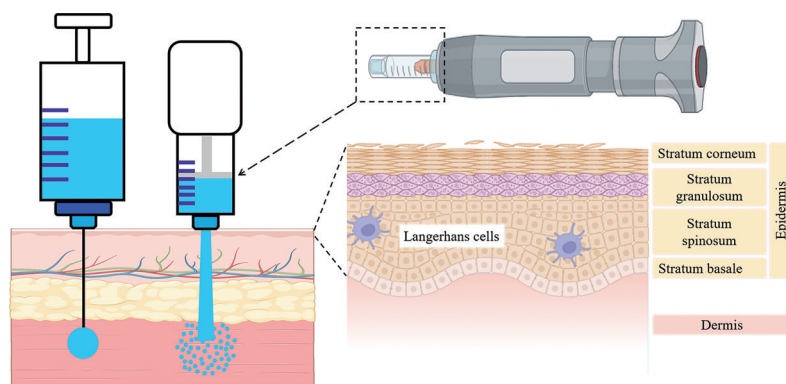


Figure 1 Comparison of needle and needle-free injection

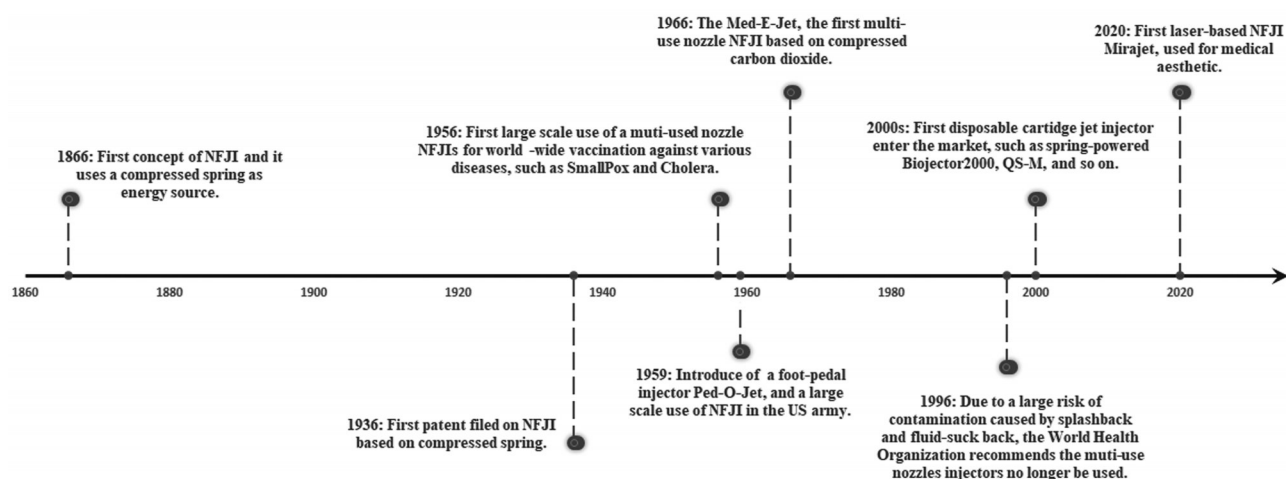


Figure 2 History of needle-free injection technology (NFIT). NFJI: Needle-free jet injector

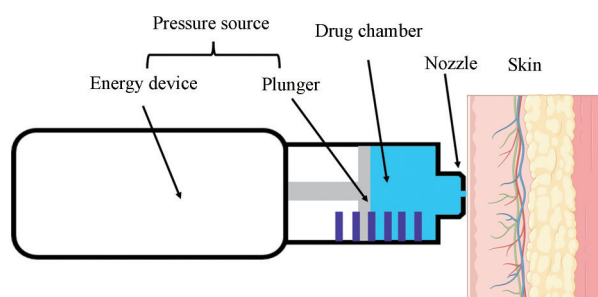


Figure 3 Structure of conventional NFJI

物吸入到药物室中,与针头注射的药物装载相似,如 Biojector 2000、Injex、QS-M 等。部分 NFJI 被设计为预充式装载药物,如 ZENEO[®]及 Sumavel[®] DosePro[™],其

使用操作简单快速,在院外环境及突发情况下的应用具有独特优势^[13]。

2.2 喷嘴

喷嘴是药物喷射注射的出口,也是与皮肤接触的部位。20 世纪 40 到 60 年代,多用途喷嘴最先应用于 NFIT,被广泛用于天花、乙肝、麻疹、霍乱、脊髓灰质炎等疫苗接种。尽管多用途喷嘴因为交叉感染的风险被禁用,但其在消灭天花的过程中功不可没。随着一次性喷嘴的出现,交叉感染的问题被解决,NFIT 的发展进入新时期。需要注意的是,对于有针或无针注射,共用针头或一次性喷嘴,均有交叉感染的可能。

现有 NFJI 的喷嘴孔直径为 4~300 μm 之间,常用

Table 1 NFJIs and their features. ID: Intradermal injection; SQ: Subcutaneous injection; IM: Intramuscular injection. PDRN: Polydeoxyribonucleotide

Product	Pressure source	Per spurt·mL ⁻¹	Depth	Application/Characteristics	Ref.
Stratis [®]	Spring	0.5	SQ/IM	Vaccine	[13]
Tropis [®]	Spring	0.1	ID	Vaccine, medications	[13]
ZetaJet [™]	Spring	0.05-0.5	SQ/IM	Vaccine, medications	[14]
Vitajet [™] 3	Spring	0.5	SQ	Insulin, growth hormone	[15]
ZOMA-Jet 10	Spring	Prefilled	SQ	Somatropin 5/10 mg	[13]
Injex30	Spring	0.05-0.3	SQ	Insulin, growth hormone, vaccine, medications	[16]
Insujet [™]	Spring	4-50 IU	SQ	Insulin	[17]
QS-M	Spring	0.04-0.5	SQ	Insulin, hyaluronic acid	[18]
QS-P/K	Spring	0.04-0.35	SQ	Insulin, growth hormone, vaccine	[19]
Comfort-in [™]	Spring	0.01-0.5	SQ/IM	Insulin, hormones, vitamin B-12, anesthesia	[13]
ZENEO [®]	Gas generator	0.625	SQ/IM	Prefilled	[20]
Biojector 2000	Compressed CO ₂	≤ 1	ID/SQ/IM	Vaccine, medications	[21]
Sumavel [®] DosePro [™]	Compressed N ₂	0.5	SQ	Sumatriptan	[22]
Jupiter Jet [™]	Compressed CO ₂	0.03-0.2	ID/SQ/IM	Efficient for low doses	[23]
MedJet MBX	Compressed air	0.02-0.3	SQ/IM	Anesthesia, dermatology	[24]
MedJet H-4	Compressed air	0.05-0.5	ID/SQ/IM	Vaccine	[25, 26]
INNOjector	Compressed air	0.05/0.1/0.15/0.2	ID/SQ/IM	Skin remodeling, botulinum toxin, PDRN	[27]
AirJet [™]	Compressed air	0.085	ID	Skin remodeling	[28]
AirGent	Compressed air	0.15	ID	Skin remodeling	[27]
PRIME	Lorentz force	2	ID/SQ/IM	Liquid, powder, high viscosity biologics	[29]
Mirajet [®]	Er : YAG lasers	0.000 3	/	Hyaluronic acid, botulinum toxin, vitamin, PDRN	[11]

喷嘴直径为 150 μm , 与 30 号皮下针相当, 因此注射时几乎无痛^[13]。合适的喷嘴结构利于穿透皮肤, 减少疼痛, 是平衡注射深度与注射疼痛之间的关键因素之一。Mohizin 等^[30]以压缩气体驱动的空气 Jet™ 为模型, 评价药物室直径、喷嘴直径、喷嘴长度和喷嘴入射角等关键几何参数变化对注射深度的影响。通过计算流体力学, 评价得到 AirJet™ 的最佳喷嘴直径为 200~250 μm , 提出了喷嘴的最佳入射角为 10°。同样大小的注射压力下, 喷嘴孔直径越小, 射流强度越高, 注射深度越深。但喷嘴孔直径过小, 会降低注射效率, 可能导致药物室内压力过大, 从而损害 NFJI 的结构^[31]。目前针对 NFJI 不同的注射深度的改造集中在提供不同的压力源上, 但改造喷嘴结构也可以作为一种成本低、操作简单、提供不同注射深度的一种可选方式。

2.3 压力源

NFJI 根据压力源的不同, 可以分为机械力、电力、光学力驱动 3 类, 其特点见表 2。机械力与电力通过活塞提供压力, 而光学力通过产生气泡提供压力。采用活塞结构的 NFJI 穿透特性取决于活塞速度, 运动特性可以用方程式 (1) 表示^[32, 33]。设置为高压的 NFJI 通常产生 95~125 bar 的压力来提供更强的穿透能力, 但注射压力过大可能会引起注射疼痛。低压条件的压力通常为 9~11 bar, 在保持合适穿透深度的同时几乎不产生痛感^[13]。

$$m_p \ddot{x}_p = F_D(t) - F_f(t) - A_p p(t) \quad (1)$$

其中, $F_D(t)$ 是驱动力, $F_f(t)$ 是摩擦力, $p(t)$ 是活塞运动产生的流体阻力, m_p 和 A_p 分别是活塞质量和表面积。在 $t=0$ 时, 活塞位移 $x_p=0$, 活塞的速度 $d_{xp}/d_t=0$ 。

2.3.1 机械力驱动 最先设计的 NFJI 是由机械力驱动的, 包括压缩弹簧与压缩气体驱动, 如 Stratis®、Biojector 2000 等。弹簧动力驱动产生喷射流的体积为 10~500 μL 不等, 可以调整活塞摩擦和弹簧压缩, 控制喷射流的速度范围, 通常为 80~200 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ^[33]。压缩弹簧提供的加速过程是非均匀的, 降低了喷射流的喷射过程的可预测性, 并增加了输送过程的复杂程度。因此, 大多数弹簧动力的 NFJI 注射深度为皮下或肌内。弹簧驱动 NFJI 系统的数值模型见方程式 (2)^[34]。

$$m_p \ddot{x}_p = -kx_p - \frac{\dot{x}_p F_f(t)}{|\dot{x}_p|} - A_p p(t) \quad (2)$$

其中, k 是弹簧的弹性系数。

使用压缩气体更适合将较大体积 (> 50 μL) 的药物输送到皮下脂肪和肌肉, 如 Biojector 2000 使用压缩 CO_2 , Sumavel® DosePro™ 使用压缩 N_2 , AirJet™ 使用压缩空气等, 其代表性射流速度为 300 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$, 且可以由压缩气体的体积进行控制^[11]。气体发生器通常是一次性提供压缩气体, 如 Actranza™^[35] 使用火药, ZENEO®^[36] 使用硝化纤维素, 调节用量可改变注射深度。

2.3.2 电学力驱动 电学力驱动是指通过可变电电压、压电效应和洛伦兹力控制活塞, 注射过程可控, 可以形成前段快 (约 100 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$), 末段慢 (约 20 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) 的喷射流, 控制注射深度的同时减少注射回流。压电效应驱动是指压电元件随电压快速产生形变, 控制活塞完成射流加速, 其电压的范围常为 30~150 V, 峰值电流达到 4 A, 这使注射设备非常昂贵, 体积庞大, 注射效率低下, 单次注射体积为 2~15 nL, 注射频率为 1 Hz^[37]。压电致动器的驱动力 $F_D(t)$ 见方程式 (3)^[33]。

$$F_D(t) = C_0 V(t), C_0 = k_{act} X_{max} / V_{max} \quad (3)$$

其中, $V(t)$ 代表电压, k_{act} 是压电系数, X_{max} 是在 V_{max} 下压电致动器的最大形变量。

洛伦兹力驱动是指使用通电线圈驱动活塞移动, 如 PRIME 注射器, 现已经证明其在大腿上侧和腹部注射的安全性^[38], 能够递送黏度高达 60 cP 的液体^[39], 提供的驱动力 $F_D(t)$ 见方程式 (4)^[40]。其局限性在于单次注射体积较小 (10~100 nL), 注射深度较浅 (1~10 mm), 目前难以实现大体积及皮下或肌内注射。

$$F_D(t) = I dl \times B \quad (4)$$

其中, I 是电流, B 是磁场, l 是一个矢量, 其大小等于沿电流的方向导线的长度。

2.3.3 光学力驱动 近 10 年, NFJI 开始探索光学力作为压力源, 注射过程包括: ① 激光通过透镜聚焦在充满液体的药物室内形成等离子体; ② 等离子体吸收能量产生气泡; ③ 气泡生长和形成喷射流; ④ 药物室内气泡消失, 液体恢复静止。

脉冲激光器或连续激光器 2 种压力源的特征见表 3^[11]。脉冲激光器通常在飞秒到微秒级别的时间内提

Table 2 Overview of various NFIT technologies pressure source^[11]

Pressure source	Technique	Volume/ μL	Velocity/ $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	Depth/mm	Jet control	Commercial
Mechanical	Spring	100-1 000	100	2-10	No	Yes
	Compressed gas	100-1 000	100-300	2-10	Limited	Yes
Electromec-hanical	Piezo-electrical	0.001-0.4	50-150	0.3-5	Yes	No
	Lorentz force	0.02-1	50-200	1-20	Yes	Yes
Optical	Pulsed laser	0.001-1	100-300	0.1-5	Yes	Yes
	CW laser	0.001-0.1	20-100	0.1-1	Yes	No

供 100 μJ 到 1 J 的能量, 脉冲持续时间越短, 能量吸收及气泡生长越快, 喷射流的速度越快^[41], 但脉冲激光器价格昂贵, 且体积大, 限制了其应用与发展。现有的脉冲激光器包括 Nd: YAG 激光器 (532/1 064 nm, 7 ns)、Er: YAG 激光器 (2 940 nm, 250 μs)^[42] 和 Krizek 等^[43] 设计的激光器 (1 570 nm, 6 ns)。其中 Mirajet[®] 使用 Er: YAG 激光器已应用于皮肤重塑及美容领域^[18]。连续波激光器的输出功率相对较低, 液体在数毫秒内吸收能量, 温度超过沸点, 形成蒸汽气泡, 即热空化效应。连续波激光器体积更小、更便宜, 不需要主动冷却, 是一种较为理想的压力源。然而, 由于热空化只依赖于线性吸收, 需要激光波长和液体相匹配产生较高的吸收系数 ($\alpha \approx 100 \text{ cm}^{-1}$), 如近红外光与硫酸铜溶液、蓝色激光与直接红 81 染料等^[44]。另外, 连续波激光器存在腐蚀性、安全性、微流控制等方面问题, 其发展仍需要进一步实验。

3 NFJI 的应用及分类

NFIT 具有防止意外针刺伤、提高药物生物利用度、消除针头恐惧、增加疫苗免疫效果、简化操作及易于患者自用等优势, 国内外目前已广泛应用于疫苗接种^[45]、糖尿病管理^[46]、皮肤病治疗^[27]、医疗美容^[27]、局部

麻醉^[47]、基因治疗^[48]、纳米药物递送^[49]等领域。根据 NFJI 递送的药物形态不同分为液体、粉末和储库型制剂。液体 (图 4A) 和粉末 (图 4B) 为 NFJI 的注射过程如图 4 所示。

3.1 液体制剂

液体制剂是 NFIT 应用的首个领域, 也是目前研究最深入、开发最多的领域。为防止皮肤表面形成的孔重新密封, 液体射流应该为连续射流, 同时在液体射流末段压力必须迅速下降, 防止形成的注射通道过深, 对皮肤组织造成伤害及痛感。根据使用目的不同, 无针液体注射剂主要可以分为治疗性、反应性和惰性注射剂。

3.1.1 治疗性注射剂 治疗性注射剂主要包括与身体相互作用的药物, 通常是治疗体积小、效价高、作用于局部或全身的药物, 如胰岛素、疫苗、生长激素、核酸、麻醉药物、单克隆抗体、抗菌药物等。在胰岛素注射方面, 使用 NFJI 的主要目的是消除针头恐惧, 如 Insujet[™]、QS-M 等, 其操作简单、剂量精准的特性对糖尿病患者来说非常友好。目前国内的相关研究主要是压缩弹簧驱动的 QS 系列, 多项研究^[18,19,50,51] 证明应用 NFJI 能有效管理血糖, 降低疼痛, 起效更快, 控制血糖效果更佳。在疫苗接种方面, 利用 ZetaJet[™]、Biojector 2000 等可以

Table 3 Comparison of pulsed and continuous wave lasers

Parameter	Pulsed laser	Pulsed laser	CW laser
Timescale	100 fs-ps	ns-100 μs	100 μs -10 ms
Origin of breakdown	Optical	Optical & thermal	Thermal
Origin of bubble	Plasma	Plasma & superheating	Superheating
Cause of absorption	Non-linear	Non-linear & linear	Linear
Laser parameter	$\text{J} \cdot \text{cm}^{-2}$	$\text{J} \cdot \text{cm}^{-2}$	$\text{W} \cdot \text{cm}^{-2}$
Typical energy	10 μJ -10 mJ	100 μJ -1 J	0.1-5 W
Typical (peak) power	1-500 MW	1 kW-1 MW	0.1-5 W
Price	Very expensive	Expensive	Inexpensive

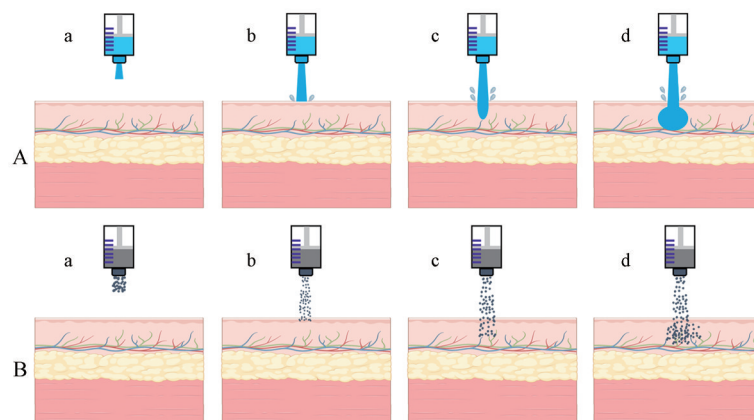


Figure 4 Schematic of working principle of NFJI. A: Liquids; B: Powders. a: Fluid inside the injection chamber is energized by the impact of the piston, resulting in the formation of a fluid microjet at high velocity; b: High-velocity fluid microjet initiates skin hole formation upon impact with the outer skin surface; c: The depth of the skin hole increases with the continuous impact of the high-velocity fluid microjet; d: After a critical hole depth is reached, fluid from the impacting microjet starts accumulating. This stops further penetration of the microjet fluid vertically, and instead, spherical dispersion of the fluid inside skin layers occurs

增强免疫应答,减少接种的剂量,提高接种效率,并且减少针头恐惧症,有助于大规模接种。Mao等^[52]针对新冠病毒使用QS-P建立了mRNA脂质纳米粒疫苗的疫苗递送系统。除此以外,利多卡因、丁卡因等局部麻醉药物可以通过MedJet MBX、Comfort-inTM等NFJI更快地发挥局部麻醉作用,生长激素可以通过QS-K、ZOMA-Jet 10、Medi-Jector[®]注射,并显示出相同甚至更好的治疗作用^[13,53]。体外研究数据显示,DoseProTM可以有效地递送阿达木单抗克隆抗体^[54]。NFJI还可以递送维生素^[54]、抗生素^[55]、肉毒毒素^[56]、博来霉素^[57]等液体治疗性注射剂。除了常规的液体注射剂以外,Schlich等^[49]评价了Comfort-inTM递送双氯芬酸纳米晶混悬液的镇痛效果,证明NFJI可以递送纳米混悬液剂型。

3.1.2 反应性注射剂 反应性注射剂主要是指含有生物标记物的医学文身。生物标记物对身体不产生治疗效果,但与组织中含有的物质发生相互作用,被动地监测特定生物分子的浓度,如葡萄糖^[58]、抗体^[59]、pH值^[60]、各种电解质^[61]或过量紫外线照射^[37],一旦浓度超出指定范围,可以观察到文身的颜色发生变化。相比于治疗性注射剂来说,反应性注射剂的健康风险小得多。目前医疗文身技术尚未完全开发,注射过程中生物标记物的降解可能是限制该技术发展的障碍之一,但是该技术在糖尿病、酸碱稳态、肝功能护理等方面的应用前景十分广阔。

3.1.3 惰性注射剂 惰性注射剂是指不含治疗性活性化合物,对于人体组织不发挥临床作用的制剂,其应用实例包括永久妆容和其他医疗美容注射。惰性注射剂受加热或剪切应力而降解的风险非常低,NFIT赋予的高速射流可以拉伸成纤维细胞,激活生长因子,减少胶原蛋白的分解。透明质酸和生理盐水经INNOjectorTM、AirJetTM、AirgentTM等注射可以用于治疗凹陷性瘢痕、肥厚性瘢痕、皱纹等皮肤损伤^[27]。NFIT递送惰性注射剂还可以用于乳房切除术后模拟乳头、美化疤痕或胎记,在减少对皮肤伤害的同时显示出更高的递送效率^[62,63]。

3.2 粉末制剂

递送粉末药物的NFJI通常是利用轻质气体(如氦气)作为压力源,通过活塞推动药物室内的固体药物形成喷射流。除应用于固体疫苗接种外,Li等^[63]探索使用NFJI递送胰岛素固体粉末,并评估其有效性和刺激性。粉末可以通过压缩、碾磨、筛分或喷雾干燥、冷冻干燥、流化床干燥等制粒技术形成。理想的粉末注射内容物在满足质量合适、理化性质稳定、药物与辅料相容以外,还应考虑到以下几点因素:第一,为保证药物颗粒的穿透性,粉末的颗粒粒径分布应该相对均匀,平均

颗粒密度必须约为 $1\text{ g}\cdot\text{cc}^{-1}$,平均直径必须大于 $20\text{ }\mu\text{m}$;第二,药物颗粒应足够坚固,能够耐受喷射及与皮肤碰撞时的速度变化过程(喷射速度通常为 $400\sim 600\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$);第三,药物颗粒应在皮肤内有适当的扩散性。除了无针注射技术共有的优点以外,以固体剂型递送药物或疫苗的治疗效果通常更稳定^[64],并且不需要冷链储存,甚至可以通过溶蚀载体实现缓释效果^[65]。

3.3 储库型制剂

储库型制剂一般是指通过非肠道途径给药的埋植或可注射的缓控释制剂,根据需要的药量将蛋白质、抗体等活性物质以储库型制剂的形式递送至体内,在需要的时候可以实现连续释药。通过药物或者惰性材料的支撑使制剂具有一定的机械强度,以满足其耐受高压、穿透皮肤达到合适的深度的要求。一般情况下,储库型制剂为肌肉注射,形成一个直径约为 1 mm ,长度几毫米的带尖端的圆柱体,仅需要很小的压力就可以完成注射^[66]。囊泡水凝胶是一种高黏度的储库型制剂,具有很强的生物相容性,适用于蛋白质和多肽的加工,Breitsamer等^[67]使用Biojector 2000完成注射后,未发现与针头注射器有明显差异。储库型制剂是一种先进的递药系统,但是目前关于NFIT在此领域内的研究仍有待探索。

4 影响注射效果的因素

影响注射效果的因素主要包括皮肤因素和注射因素。皮肤主要由表皮层、真皮层、皮下组织/脂肪组成,根据个人情况和身体部位不同,皮肤各层厚度不一,注射效果也会存在差异^[68]。皮肤的力学性质包括形容皮肤刚度的杨氏模量、硬度、皮肤孔隙率及密度。人体的生物力学的研究表明,表皮、真皮及真皮最内层的杨氏模量分别为 25 、 75 、 8 kPa ,杨氏模量越大,喷射流的穿透深度越小,真皮层是喷射流穿透皮肤的主要屏障,需要较高的注射功率才能到达皮下层。在低注射功率下($P < 1.5\text{ W}$),注射深度较浅,高注射功率下($P > 9\text{ W}$),其注射深度较深。因此,为了获得喷射流的最佳输送效果,NFJI的设计参数应根据皮肤中的目标层来选择,并考虑到皮肤的力学性能。

影响注射效果的注射因素包括喷射流的速度分布、注射药物的化学性质、皮肤的力学性质及喷嘴出口到皮肤表面的距离。喷射流的速度分布取决于许多因素,如驱动力、待注射药物的体积、喷嘴直径、注射药物的密度和黏度、药物室大小等。喷射流的穿透特性取决于其撞击皮肤表面时的速度和直径^[32],常用的NFJI通过活塞在 0.5 ms 左右的时间内将压力增加至约 $4\text{ }000\text{ psi}$,使喷射流的速度超过 $100\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ 。喷射流通常是湍流,其雷诺数通常在万级单位,直径与喷嘴直径相

当。注射时间通常取决于单次注射的体积,但喷射流的压力和平均射流速度不受喷嘴中体积的影响。喷射流的速度特性也可以量化为其到达皮肤表面的速度和直径,因此许多研究人员使用喷射功率[方程式(5)]和最大滞止压力(peak stagnation pressure, PSP)[方程式(6)]作为量化指标^[33]。PSP是流体力学概念,评价注射过程中微射流和皮肤组织之间的最大能量转换。PSP大于15 MPa时,高速射流能够刺穿皮肤表面的角质层,其大小和初始注射深度成正比。理想状态下,喷嘴尖端应与皮肤表面直接接触,为了避免交叉感染,在喷嘴尖端增加了“针套”结构,使皮肤表面到喷嘴产生了间隙。射流的直径可能随着间隙距离的增加而增加,并可能影响皮肤表面上的停滞压力,这种扩散的特性很可能是导致疼痛与擦伤的原因。

$$P = \frac{1}{8} \pi \rho D^2 U^2 \quad (5)$$

$$p \approx \frac{1}{2} \rho U^2 \quad (6)$$

其中, ρ 为流体密度, D 和 U 分别为喷射流的直径和速度。

5 NFIT的局限性及未来的发展方向

尽管NFIT现已广泛应用于糖尿病管理和疫苗接种等领域,在部分领域展现出应用潜力,但目前NFIT的研究仍有相对的局限性,主要包括以下几个方面:①药物射流在皮肤内形成孔的体积率小于进入皮肤的总体积率时,可以观察到注射回流^[66];②注射过程中皮肤上孔的大小和形状尚无法准确预测,尚未明确注射过程中导致的皮肤损伤的机制,如偶尔的疼痛、血肿、瘀伤、水肿和出血增加等^[66];③大多数NFIT的基本机制研究都是在体外进行,实验材料为凝胶等合成材料^[68]、猪背部皮肤^[49]甚至尸体皮肤^[69],体内研究的实验较少,不能系统确定穿透机制;④体外研究表明,NFIT的喷射穿透效果很大程度上受皮肤的力学性质影响,在不同人群及不同注射部位有显著差异;⑤目前NFIT成本较高,尚无统一的规格,无法应用于静脉注射^[65];⑥与传统注射相比,NFIT注射大分子药物时剪切力高,可能会降低其稳定性,使其失活;⑦应用NFIT于基因传递和免疫时,尚不清楚在细胞水平上对皮肤的影响,尤其在递送遗传物质时,可能会造成重大影响^[13];⑧与传统针头注射相比,预充式NFIT的发展仍然有限,大部分药物装载方式并无显著提升,患者使用体验提升有限。

未来在NFIT领域研究的方向主要包括:①构建体内体外相一致的喷射流模型,系统地评估影响喷射流穿透深度及皮肤成孔大小形状的因素,协助研究者正确理解各种参数与注射效果的关系,准确预测NFIT递

送的药物的穿透模式,从而确定疼痛和局部不良反应的发生机制;②由于不同患者不同部位皮肤特异性相差很大,NFIT需要减少这种特异性带来的影响,提供更为一致的注射效果;③加大对注射过程实时可控的NFIT的研发,降低或控制不良反应的发生;④关注蛋白、核酸等大分子药物递送过程的研究,探索影响其治疗作用的机制;⑤着眼可实现预充装载的药物品类的设计探索,简化使用者的操作方式,丰富应急救援的药物品类;⑥简化NFIT的制造工艺,以降低总体成本,为家庭疾病管理和医疗保健提供个性化的服务。

作者贡献: 张郃负责撰写及修改综述,李硕负责提供撰写思路,程艺负责修改指导,王增明、刘楠、李蒙负责提供修改意见,张慧提供选题、撰写思路,郑爱萍全程指导。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

- [1] Simonsen L, Kane A, Lloyd J, et al. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review [J]. *Bull World Health Organ*, 1999, 77: 789-800.
- [2] Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings [J]. *Int J STD AIDS*, 2004, 15: 7-16.
- [3] Mclenon J, Rogers MAM. The fear of needles: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Adv Nurs*, 2019, 75: 30-42.
- [4] Daly C, Molodecky NA, Sreevatsava M, et al. Needle-free injectors for mass administration of fractional dose inactivated poliovirus vaccine in Karachi, Pakistan: a survey of caregiver and vaccinator acceptability [J]. *Vaccine*, 2020, 38: 1893-1898.
- [5] Adu P, Popoola T, Medvedev ON, et al. Implications for COVID-19 vaccine uptake: a systematic review [J]. *J Infect Public Health*, 2023, 16: 441-466.
- [6] Pépin J, Abou Chakra CN, Pépin E, et al. Evolution of the global use of unsafe medical injections, 2000-2010 [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e80948.
- [7] Gopar-Nieto R, Juárez-Pérez CA, Cabello-López A, et al. Overview of sharps injuries among health-care workers [J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015, 53: 356-361.
- [8] Rai VK, Mishra N, Yadav KS, et al. Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: formulation development, stability issues, basic considerations and applications [J]. *J Control Release*, 2018, 270: 203-225.
- [9] Cu K, Bansal R, Mitragotri S, et al. Delivery strategies for skin: comparison of nanoliter jets, needles and topical solutions [J]. *Ann Biomed Eng*, 2020, 48: 2028-2039.
- [10] Ahmed Saeed Al-Japairai K, Mahmood S, Hamed Almurisi S, et al. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119673.
- [11] Schoppink J, Fernandez Rivas D. Jet injectors: perspectives for

- small volume delivery with lasers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182: 114109.
- [12] Farag NH, Mansour Z, Torossian L, et al. Feasibility of jet injector use during inactivated poliovirus vaccine house-to-house vaccination campaigns [J]. *Vaccine*, 2018, 36: 4935-4938.
- [13] Vadlapatla R, Gayakwad S, Yellepeddi V, et al. Chapter 10 - Needle-free injectors [M]// Chappel E, editor. *Drug Delivery Devices and Therapeutic Systems*. London: Academic Press, 2021: 199-211.
- [14] Viegas EO, Tembe N, Nilsson C, et al. Intradermal HIV-1 DNA immunization using needle-free Zetajet injection followed by HIV-modified vaccinia virus Ankara vaccination is safe and immunogenic in mozambican young adults: a phase I randomized controlled trial [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2018, 34: 193-205.
- [15] Ravi AD, Sadhna D, Nagpaal D, et al. Needle free injection technology: a complete insight [J]. *Int J Pharm Investig*, 2015, 5: 192-199.
- [16] Fry A. Insulin delivery device technology 2012: where are we after 90 years? [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2012, 6: 947-953.
- [17] Reutens AT, Balkau B, Cohen N. A pilot study to examine the tolerability and device preference in type 1 diabetes of insulin aspart administered by InsuJet compared with subcutaneous injection [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16: 235-240.
- [18] Hu JB, Shi H, Zhao CH, et al. Lispro administered by the QS-M needle-free jet injector generates an earlier insulin exposure [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13: 1203-1207.
- [19] Wu QY, Deng MQ, Wang WH, et al. A self-controlled, cross-over study of intensive insulin treatment with needle-based injection *versus* needle-free injection in hospitalized patients with type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1162176.
- [20] Allaert FA, Schueller R, Mabile F, et al. Human factors study of ZENEO® (needle-free autoinjector) and comparison of different user instruction formats [J]. *Panminerva Med*, 2018, 60: 52-59.
- [21] Ake JA, Schuetz A, Pegu P, et al. Safety and immunogenicity of PENNVAX-G DNA prime administered by Biojector 2000 or CELLECTRA electroporation device with modified vaccinia Ankara-CMDR boost [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216: 1080-1090.
- [22] Leone M, Mönkäre J, Bouwstra JA, et al. Dissolving microneedle patches for dermal vaccination [J]. *Pharm Res*, 2017, 34: 2223-2240.
- [23] Kenney RT, Frech SA, Muenz LR, et al. Dose sparing with intradermal injection of influenza vaccine [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2295-2301.
- [24] Nantel-Battista M, Richer V, Marciel I, et al. Treatment of nail psoriasis with intralesional triamcinolone acetonide using a needle-free jet injector: a prospective trial [J]. *J Cutan Med Surg*, 2014, 18: 38-42.
- [25] Shapiro JR, Hodgins B, Hendin HE, et al. Needle-free delivery of influenza vaccine using the Med-Jet® H4 is efficient and elicits the same humoral and cellular responses as standard IM injection: a randomized trial [J]. *Vaccine*, 2019, 37: 1332-1339.
- [26] Liu N, Abd-UI-salam H, Joannette-Lafrance N, et al. A novel use of a needle-free injection system for improved nucleic acid delivery and expression *in vivo* [J]. *Biotechniques*, 2023, 75: 65-70.
- [27] Han HS, Hong JY, Kwon TR, et al. Mechanism and clinical applications of needle-free injectors in dermatology: literature review [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20: 3793-3801.
- [28] Kim BY, Chun SH, Park JH, et al. Prospective evaluation of atrophic acne scars on the face with needle-free high-pressure pneumatic injection: quantitative volumetric scar improvement [J]. *Dermatol Surg*, 2019, 45: 829-835.
- [29] Kelley EL, Smith RH, Corcoran G, et al. Advances in subcutaneous injections: PRECISE II : a study of safety and subject preference for an innovative needle-free injection system [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28: 1915-1922.
- [30] Mohizin A, Kim JK. Effect of geometrical parameters on the fluid dynamics of air-powered needle-free jet injectors [J]. *Comput Biol Med*, 2020, 118: 103642.
- [31] Zhizhi W, Dongxiao S, Jian W, et al. Simulation and experimental study on the influence of needle-free jet injection nozzle structure on injection performance [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 66: 103043.
- [32] Mohizin A, Roy KER, Lee D, et al. Computational fluid dynamics of impinging microjet for a needle-free skin scar treatment system [J]. *Comput Biol Med*, 2018, 101: 61-69.
- [33] Mohizin A, Kim JK. Current engineering and clinical aspects of needle-free injectors: a review [J]. *J Mech Sci Technol*, 2018, 32: 5737-5747.
- [34] Baker AB, Sanders JE. Fluid mechanics analysis of a spring-loaded jet injector [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1999, 46: 235-242.
- [35] Miyazaki H, Atobe S, Suzuki T, et al. Development of pyro-drive jet injector with controllable jet pressure [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108: 2415-2420.
- [36] Bardou M, Luu M, Walker P, et al. Efficacy of a novel prefilled, single-use, needle-free device (Zeneo®) in achieving intramuscular agent delivery: an observational study [J]. *Adv Ther*, 2017, 34: 252-260.
- [37] Butterfield JL, Keyser SP, Dikshit KV, et al. Solar freckles: long-term photochromic tattoos for intradermal ultraviolet radiometry [J]. *ACS nano*, 2020, 14: 13619-13628.
- [38] Taberner A, Hogan NC, Hunter IW. Needle-free jet injection using real-time controlled linear lorentz-force actuators [J]. *Med Eng Phys*, 2012, 34: 1228-1235.
- [39] Williams RMJ, Ruddy BP, Hogan NC, et al. Analysis of moving-coil actuator jet injectors for viscous fluids [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2016, 63: 1099-1106.
- [40] Suzuki T, Takahashi I, Takada G. Daily subcutaneous erythropoi-

- etin by jet injection in pediatric dialysis patients [J]. *Nephron*, 1995, 69: 347.
- [41] Niemz MH. Threshold dependence of laser - induced optical breakdown on pulse duration [J]. *Appl Phys Lett*, 1995, 66: 1181-1183.
- [42] Jang HJ, Park MA, Sirotkin FV, et al. Laser-induced microjet: wavelength and pulse duration effects on bubble and jet generation for drug injection [J]. *Appl Phys B*, 2013, 113: 417-421.
- [43] Krizek J, Lavickova B, Moser C. Degradation study on molecules released from laser-based jet injector [J]. *Int J Pharm*, 2021, 602: 120664.
- [44] Berrospe-Rodriguez C, Visser CW, Schlaumann S, et al. Toward jet injection by continuous-wave laser cavitation [J]. *J Biomed Opt*, 2017, 22: 1-9.
- [45] Ledesma-Feliciano C, Chapman R, Hooper JW, et al. Improved DNA vaccine delivery with needle-free injection systems [J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11: 280.
- [46] El Maalouf IR, Capoccia K, Priefer R. Non-invasive ways of administering insulin [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16: 102478.
- [47] Bekkers VZ, Bik L, van Huijstee JC, et al. Efficacy and safety of needle-free jet injector-assisted intralesional treatments in dermatology-a systematic review [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13: 1584-1599.
- [48] Storti C, Le Noci V, Sommariva M, et al. Aerosol delivery in the treatment of lung cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15: 604-612.
- [49] Schlich M, Casula L, Musa A, et al. Needle-free jet injectors and nanosuspensions: exploring the potential of an unexpected pair [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 1085.
- [50] Ji LN, Gao LL, Chen LM, et al. Insulin delivery with a needle-free insulin injector versus a conventional insulin pen in chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a 16-week, multicenter, randomized clinical trial (the FREE study) [J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 23: 100368.
- [51] Kong XC, Luo MH, Cai L, et al. Needle-free jet injection of insulin glargine improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a study based on the flash glucose monitoring system [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18: 635-641
- [52] Mao SH, Li SY, Zhang YX, et al. A highly efficient needle-free-injection delivery system for mRNA-LNP vaccination against SARS-CoV-2 [J]. *Nano Today*, 2023, 48: 101730.
- [53] Hogan NC, Taberner AJ, Jones LA, et al. Needle-free delivery of macromolecules through the skin using controllable jet injectors [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12: 1637-1648.
- [54] Zhang XM, Luo BZ, Mo HH, et al. Clinical evaluation of sequential transdermal delivery of vitamin B6, compound glycyrrhizin, metronidazole, and hyaluronic acid using needle-free liquid jet in facial seborrheic dermatitis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 555824.
- [55] Yi L, Gao LH, Lv L, et al. Therapeutic efficacy of metronidazole by needle-free jet injection combined with blue light therapy in moderate-to-severe facial acne vulgaris [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22: 569-576.
- [56] Watanabe H, Ohshima Y, Watanabe D. Therapeutic effectiveness of needle injection *versus* needle-free jet injector system for botulinum toxin type A in palmar hyperhidrosis [J]. *J Cutan Med Surg*, 2023, 27: 481-486.
- [57] Bik L, Wolkerstorfer A, Bekkers V, et al. Needle-free jet injection-induced small-droplet aerosol formation during intralesional bleomycin therapy [J]. *Lasers Surg Med*, 2022, 54: 572-579.
- [58] Pang YJ, Huang ZL, Yang YJ, et al. Colorimetric detection of glucose based on ficin with peroxidase-like activity [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2018, 189: 510-515.
- [59] Kaefer K, Krüger K, Schlapp F, et al. Implantable sensors based on gold nanoparticles for continuous long-term concentration monitoring in the body [J]. *Nano Lett*, 2021, 21: 3325-3330.
- [60] Yetisen AK, Moreddu R, Seifi S, et al. Dermal tattoo biosensors for colorimetric metabolite detection [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 10506-10513.
- [61] Jiang N, Yetisen AK, Linhart N, et al. Fluorescent dermal tattoo biosensors for electrolyte analysis [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2020, 320: 128378.
- [62] Oyarte Gálvez L, Brió Pérez M, Fernández Rivas D. High speed imaging of solid needle and liquid micro-jet injections [J]. *J Appl Phys*, 2019, 125: 144504.
- [63] Li CY, Wang ZW, Tu C, et al. Needle-free injection of insulin powder: delivery efficiency and skin irritation assessment [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15: 888-899.
- [64] Zhang Y, Davis DA, Aboufotouh K, et al. Novel formulations and drug delivery systems to administer biological solids [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 172: 183-210.
- [65] Kale TR, Momin M. Needle free injection technology-an overview [J]. *Innov Pharm*, 2014, 5: 1-8.
- [66] Pingle P, Joshi I, Sodhi RK, et al. Chapter 7-Needle-free technology for biomedical applications [M] // Mehra NK, Srivastava S, Madan J, et al. *Multifunctional Nanocarriers*. Netherlands: Elsevier, 2022: 149-173.
- [67] Breitsamer M, Winter G. Needle-free injection of vesicular phospholipid gels-a novel approach to overcome an administration hurdle for semisolid depot systems [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106: 968-972.
- [68] Rohilla P, Marston JO. *In-vitro* studies of jet injections [J]. *Int J Pharm*, 2019, 568: 118503.
- [69] Seok J, Oh CT, Kwon HJ, et al. Investigating skin penetration depth and shape following needle-free injection at different pressures: a cadaveric study [J]. *Lasers Surg Med*, 2016, 48: 624-628.