

針なし注射器の設計法に関する研究

氏 名 工 藤 慈

新潟大学大学院自然科学研究科博士後期課程
材料生産システム専攻

《目次》

第1章 緒論	1
1.1 本研究の背景	1
1.2 薬剤の投与方法	1
1.3 針式注射器と針なし注射器の相違点	7
1.4 針なし注射器の分類	8
1.5 本研究の目的	10
1.6 本論文の構成	11
第2章 噴射圧力推定式の検証	16
2.1 緒言	16
2.2 噴射圧力推定のための運動方程式の導出	16
2.3 噴射圧力推定値の検証	20
2.4 結言	26
3章 針なし注射器のモーシヨン解析	27
3.1 緒言	27
3.2 注射器のモデル化とモーシヨン解析への適用	28
3.3 モデル化した各項目の検討	29
3.3.1 等価質量 M_{eq}	29
3.3.2 シリンジの弾性変形 k_{sy}	30
3.3.3 ガasketの粘弾性変形 k_{ga}	32
3.3.4 シリンジ - ガasket間の摩擦 F_f	34
3.3.5 流体からの抵抗 c_{sy}	35
3.4 モーシヨン解析の設定	38
3.5 モーシヨン解析によるプランジャー速度の計算	41

3.6 結言	46
4 章 噴射圧力の測定と推定の妥当性の検証	47
4.1 緒言	47
4.2 実験装置および条件	47
4.3 実験結果	49
4.4 高速度カメラによる噴射の観察	53
4.4.1 噴射時の薬液充填部の挙動	53
4.4.2 撮影方法	53
4.4.3 観察結果	55
4.4.4 噴射時に発生する振動	58
4.5 結言	61
第5章 結論	62

謝辞

第1章 緒論

1.1 本研究の背景

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イ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やわらげるために、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無し注射器は、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。

針を使用せず注射を行うシステムは、1936年に Marshall Lockhart によって発表された。その後、1940年代初期に最初の空気動力式針なし注射システムが Higson などにより開発された。これらの装置は銃型であり、空気ガスを使用して液体を噴射するものである^{(6),(7)}。当初は適正なガス圧力やノズル径がわかっていなかったため、注射時の痛みや注射部位からの出血が発生した。また、シリンジが交換式ではなかったため、予防接種などでノズルに付着した血液を拭き取らずに次の患者に使用することによる感染症の拡大も発生していた。現在は噴射圧力の適正化や、シリンジを使い捨てにするなどといった構造の改良によってこれらの問題点は解決し、皮内注射や皮下注射および筋肉注射の分野において安全に使用することが可能である⁽⁸⁾。

1.2 薬剤の投与方法

本研究の位置付けを明確にするため、針式の注射を含めて薬剤の人体への投与について、その方法を以下にまとめる。

薬剤の投与方法は、体内へ吸収される経路別で分類されており、大きなカテゴリーとしては経口投与と非経口投与に区分できる。図 1-1 に投与経路の分類を示す。

経口投与の代表例である内服薬（市販されている飲み薬など）は、口から摂取して消化液

中で溶解した後に腸管粘膜から吸収され、肝臓から循環血液によって各部位へ運ばれる。この方法での服用は比較的安かつ容易である。しかし、肝臓を通る際に薬物が少なからず代謝・分解される（肝初回通過効果）ことや、消化管で分解される薬物（インスリン、インターフェロンベータなど）では適用が難しいというデメリットも存在する。ただし、口腔内投与や舌下投与（ニトログリセリン舌下錠など）では口腔内粘膜から直接吸収されるために肝臓を通過せず、いわゆる肝初回通過効果を受けない。

非経口投与には、注射製剤や外用薬、座薬、点眼薬などが該当する。これらは投与方法別にさらに細分化されており、特に皮膚を介して製剤を送達する方法は多数存在している。広く使用されている投与方法としては、注射により薬剤を血管内もしくは皮内などに投与する方法や、軟膏剤や貼付剤により経皮吸収させる方法がある。

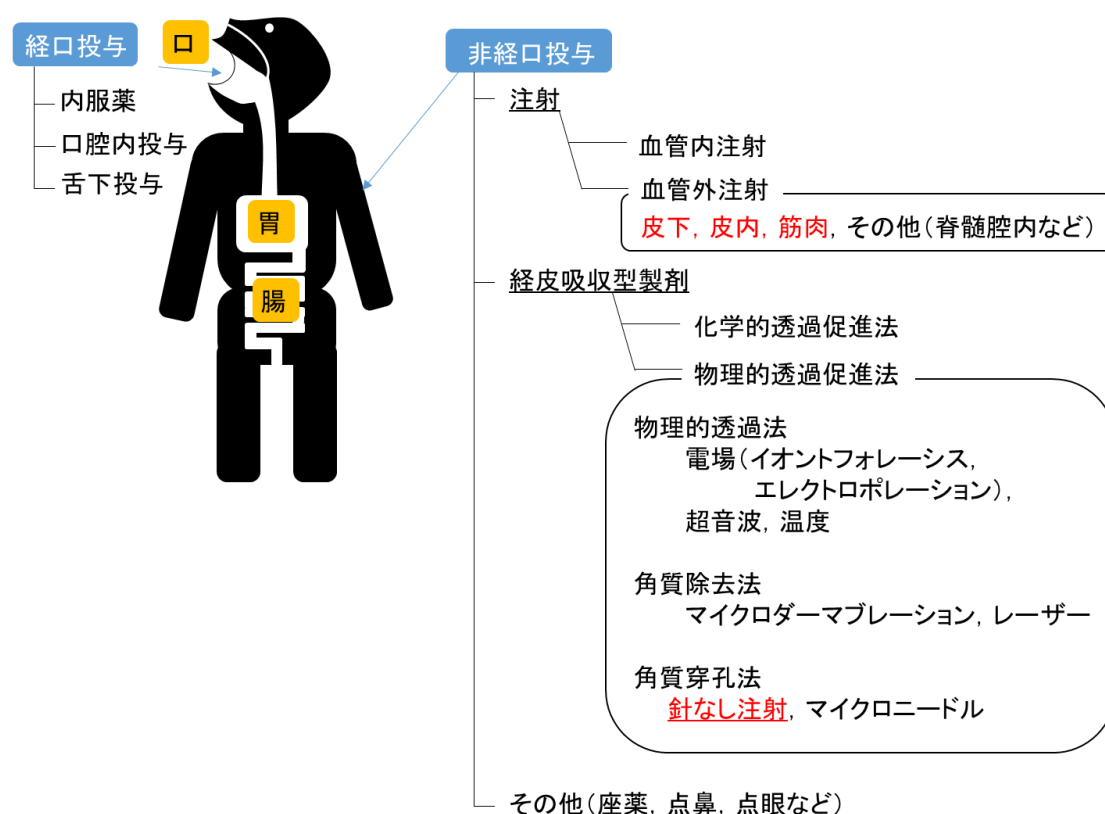


Fig.1-1 Classification of drug delivery route (per oral administration and parenteral administration)

①注射

注射は経口投与に比べて薬効が早く得られる。また、直接循環血液に入る静脈注射は確実に作用が得られ、吸収度も極めて高いため投与量が少なくて済むというメリットを有している。注射剤を用いる治療は、以下のような場合に必要とされる。

- ・消化管粘膜からの吸収性に乏しい場合
- ・肝初回通過効果を受けやすい薬の場合
- ・速やかに薬効を得たいとき
- ・経口投与が困難あるいは不可能なとき
- ・胃腸障害を起こしやすい薬剤の場合

しかし、注射をする際には一定の技術が必要であり、アナフィラキシーショックが起る可能性があるといったデメリットもある。特に小児の場合には、恐怖から激しい拒否反応を示されることが多い。

一般的によく目にする注射として、(1)皮内注射、(2)皮下注射、(3)筋肉注射、(4)静脈注射の4種類があげられる。図1-2に注射方法の分類を示す。

(1) 皮内注射

皮膚の内部（表皮と真皮の間）に注射するもので、主としてツベルクリン反応、アレルギーテストなどの診断の目的に使われる。注射後に皮膚を揉むと薬液が拡散してしまうため、診断に使用する際には揉まないように注意が必要である。

(2) 皮下注射

腕などの皮膚と筋肉の間の皮下組織（脂肪など）に注射するもので、薬は皮下組織の毛細血管から全身に送達される。毛細血管を通すため、効き目が遅く、効果が持続する特徴がある。予防注射のワクチンや、患者自身で行うことのできるインシュリンの注射などで使用される。

(3) 静脈内注射

直接静脈内に注射する方法で、注射器が太く、注射部位はひじの内側が多い。薬が全量血中に入るので、血中濃度を急速に高めることができ、最も早く薬効が

現れるため、救急時の緊急処置にも使われる。輸液や輸血にはこの方法がとられる。点滴や持続注入によって、大部分の薬の投与が可能である。

(4) 筋肉内注射

筋肉内に注射する方法で、皮下注射よりも吸収が早く、注射後に軽く揉むことで、早く薬をしみこませることができる。注射部位としては、ある程度まとまった筋肉がある肩、太もも前面、尻部が選択される。

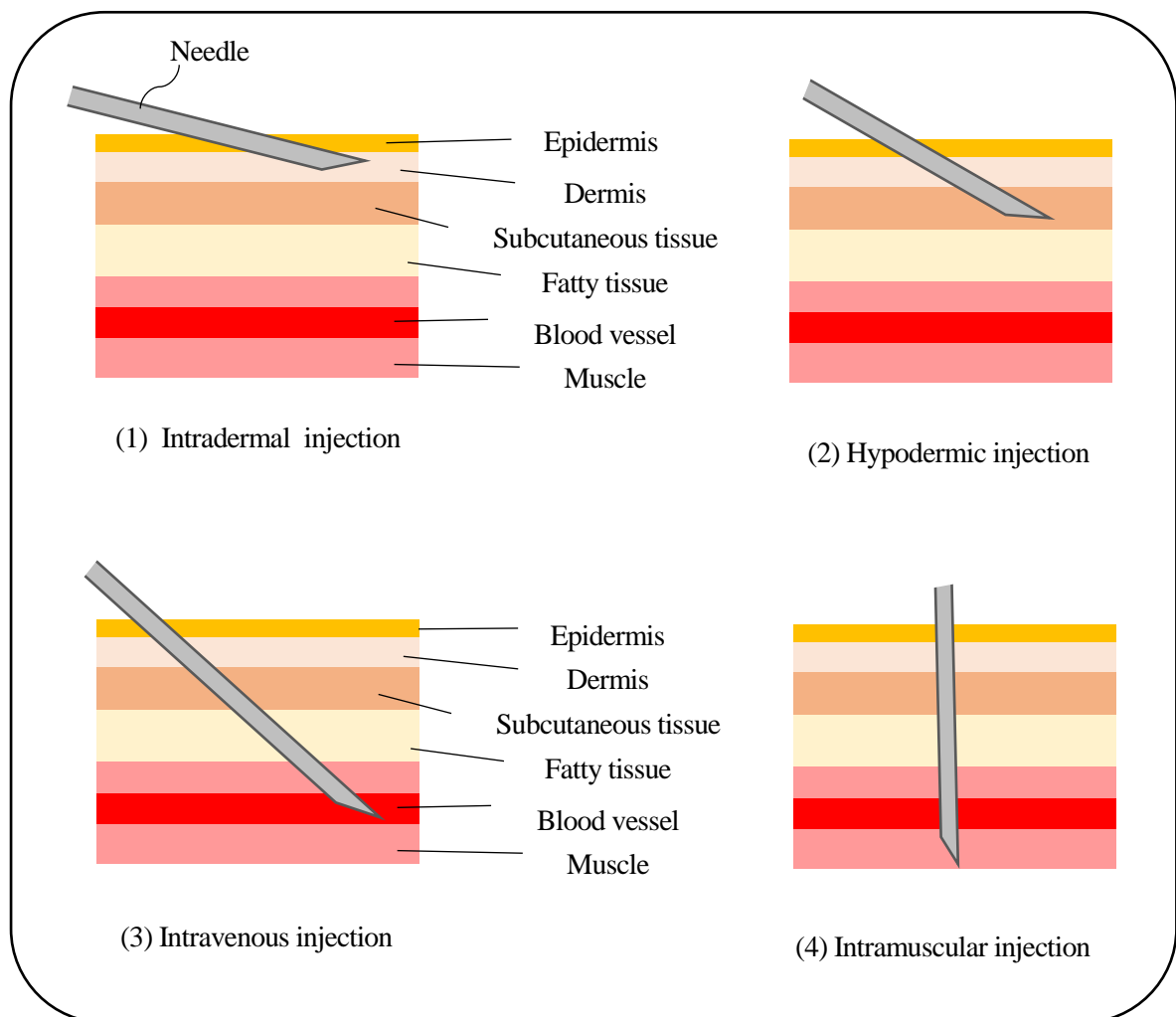


Fig.1-2 Classification of injection by the needle

②経皮吸収

皮膚は大きく分けて表皮、真皮、皮下組織の三層からなり、汗腺や毛穴が表皮から真皮にかけて存在している。皮膚の機能として特に重要なのは、外部からの細菌やウイルス等の病原菌、化学物質の侵入を防ぐ保護作用である。この作用に対して主要な役割を果たしているのが表皮の最外層である角層であり、これは角質細胞と脂質から構成されている。

通常、薬物は生体にとって異物であり、角質バリアによって皮内への侵入を防がれるため、経皮からの薬物吸収は非常に緩やかかつ微量である。そのため経皮吸収型製剤では皮膚透過を促進させる方法がとられる。これには化学的促進法と物理的促進法の二つに大別することができる。化学的促進法は製剤に角質バリアの抵抗を減少させる物質（エタノール、メントール、脂肪酸など）を添加して薬剤の透過を促進する方法である。

物理的促進法は、薬剤や皮膚に対して物理的な変化を与え、皮膚を透過させる方法である。これには以下の方法がある。

- (1) 物理的透過法（電場（イオントフォレーシス^{(9),(10)}、エレクトロポレーション^{(11)~(13)}）、
超音波^{(14)~(16)}、温度⁽¹⁷⁾）
- (2) 角質除去法（マイクロダーマブレーション⁽¹⁸⁾、レーザー⁽¹⁹⁾）
- (3) 角質穿孔法（針なし注射、マイクロニードル⁽²⁰⁾）

(1) 物理的透過法

イオントフォレーシス

電位勾配による水分子の動きと電子反発により吸収を促進させる。陽極から陰極に向かって水分子が移動し、これとともに解離しない製剤も輸送される。

エレクトロポレーション

100~1000V の高電圧を 100ms 程度適用すると、角層脂質に一時的な細孔が開くため薬物の透過が促進される。

超音波

超音波による温度上昇と、角層内でキャビテーションを発生させて脂質配列を破壊することで透過性が向上する。

温度

薬物の溶解量の上昇, 脂質の流動性の向上, 毛細血管を流れる血液量の上昇により, 製剤が吸収されやすくなる.

Transderm-Nitro®を張り付けてニトログリセリンの血中濃度変化を測定したところ, 20 分の運動後, 最高血中濃度が 2 倍になった. また, 90°Cのサウナに 20 分間入り測定した結果, 最高血中濃度が 5 倍になった.

(2) 角質除去法

美容業界や形成外科分野で適用されてきた角質除去技術を用いて, 角質バリアを取り除いて薬剤吸収効率を上げる.

マイクロダーマブレーション

粒子 (例えばコランダム粒子) を皮膚表面へ吹き付け, 角質を除去する方法.

レーザー

豚皮膚を Er:YAG レーザー(波長 2090nm, 250 μ s のパルス照射)で処理することにより, 透過促進が確認された. レーザー処理によって角層の形態的变化が見られた.

(3) 角質穿孔法

上述した 2 つの方法に比べ, 送達経路を形成するため, 確実な投与が可能である.

針なし注射

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. 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 0.2mm 程度であり, 薬液は 100m/s 以上の高速で噴射される. 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.

マイクロニードル

角層を貫通するが真皮までは届かない程度の針をシート上に多数形成し, 皮膚に張り付けることで細孔を開けて製剤の送達経路を作ることができる. 針は Si, 金属, ポリマーで製作される. 近年は, コラーゲンやヒアルロン酸といった生体高分子性のニードル制作も可能である. Si 製ニードルは最初が開発されたが, 脆性材であるため皮内で

の折損が問題となった。そのため折れにくい金属製ニードルと、生分解性のポリマーニードルが開発された。しかしポリマーニードルは他のニードルのような先鋭度を得ることが難しく、到達深度の確認が困難である。

1.3 針式注射器と針なし注射器の相違点

針式注射器と針なし注射器の相違点について説明する。両注射器の皮下における薬液拡散状態は、図 1-3 の模式図のようになると考えられている。針式注射器では、投与する薬液は皮下で一ヶ所に溜まり、皮膚組織に大きなひずみを与える。薬液を拡散させるためには注射部位を揉みほぐす必要があるがあり、ひずみが解消されるまで痛みが続く。これに対して、針なし注射器では、投与する薬液は皮下で拡散するため、皮膚組織に与えるひずみは少ない。また過去の研究では、針式注射器より針なし注射器を使用したほうが薬の効果を得やすいというデータもある。これは針式注射器による注射では薬液が一か所にとどまるのに対し、針なし注射器では薬液が皮下で拡散するため、薬液が皮下組織に触れる面積が大幅に大きくなるためであると言われている⁽²⁾。そのため、薬液が注射部位の毛細血管から、全身の循環器系への移行が滑らかに行われ、薬の効果を得やすくなる。その他に、針式注射器は針を刺すことにより痛みを生じる。また、針は視覚的、心理的に痛み

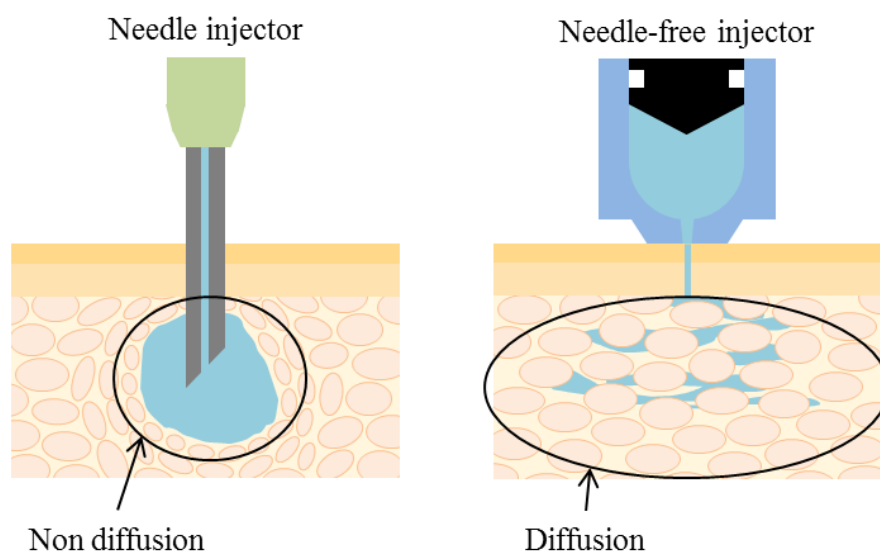


Fig. 1-3 Hypodermic diffusion state of drug solution

を生じさせる。一方、針なし注射器は針を用いないため痛みが少なく、視覚的、心理的な痛みは軽減される。しかし、針なし注射器には皮膚貫通および薬液拡散の詳細なメカニズムが解明されていないことや、静脈注射などの血管を狙って注射できない等の問題点があるためこれらを改善する必要があると考えられる。

1.4 針なし注射器の分類

針無し注射器の噴射では、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 0.2 mm 程度であり、薬液は 100m/s 以上の高速で噴射される⁽²²⁾。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⁽⁶⁾。表 1-1 に現在までに開発された針なし注射器のいくつかの製品を分類したものを記載する。

ガス式は窒素や二酸化炭素を圧縮して、噴射時にその圧力を解放しピストンを駆動させる方式で、ワクチン注射に使用されるケースが多い。患者一人に対する投与頻度が少ない薬剤に適し、注射器ガスの再充填が必要なく、使用後は即ち廃棄できるため感染症の心配がないことなどのメリットがある。

これに対してばね式は、ばねの弾性力を用いる方式で、インスリンやホルモン製剤を代表とする在宅自己注射のための注射器として用いられることが多い。自己注射は、長年にわたる頻繁な注射が必要な薬剤に対して行われるものであるため、繰り返し使用可能なばね式が向いていると言える。

少数ではあるが、電力を使用して小型のリニアモーターを駆動させるモーター方式も開発されている。特徴として、連続して多くの対象に注射することが可能である。そのため家畜の予防注射など特定の場所で複数回投与する場合に適していると言える。しかし、電力を使用するため持ち運びが不便であることや、噴射を電子制御するためのシステムが必要となるため高価になり、サイズが大きくなるというデメリットも存在する。また最近では、微量噴射のために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⁽²⁴⁾やボイスコイルを使用した装置⁽²³⁾、ピエゾ素子を使用した装置⁽²⁴⁾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^{(25)~(27)}も研究されている。

Table 1-1 Classification of needle-free injector

Product Name	Company/T	Type of system	Actuation mechanism	Department of penetration	Drug types	Drug volume(ml)
Medi-jector vision	Antares Pharma Inc.	Liquid	Spring	Subcutaneous	Insulin	----
Biojector 2000	Bioject	Liquid	Compressed gas	Subcutaneous, Intramuscular.	Liquid	1
Vitalject3	Bioject	Liquid	Spring	Subcutaneous	Insulin	0.02-0.5
Iject	Bioject	Liquid	Compressed gas	Intramuscular, Subcutaneous, Intradermal	Liquid	----
Intraject	Weston medical	Liquid	Compressed gas	Subcutaneous	Liquid	0.5
Penject	Penject corporation	Liquid	Compressed gas	Intramuscular, Subcutaneous, Intradermal	Liquid	0.1-0.5
Injex30	Injex	Liquid	Spring	Subcutaneous	Insulin	0.05-0.3
Injex150	Injex	Liquid	Spring	Subcutaneous	Insulin	0.8-1.5
Crossject	Crossject	Liquid	Spring	Intramuscular, Subcutaneous, Intradermal	Liquid	0.2-1
Depixol Depo injection	Lundbeck Limited	Depot	Compressed gas	Intramuscular	Liquid	2-3
Powderject system	Powderject pharmaceuticals	Powder	Compressed gas	Intradermal	Powder	----
Miniject	Bio valve	Liquid	Spring	Intramuscular, Subcutaneous, Intradermal	Liquid	0.1-0.3

1.5 本研究の目的

針なし注射器の薬液挙動については、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⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾が行われている。

本研究では自己投与に使用される 0.5ml 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考えられている⁽³⁰⁾。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⁽³¹⁾⁽³²⁾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。また、この推定手法では、噴射時の圧力により変形が生じると予想されるシリンジやプランジャーを剛体として扱っている。そのため変形に要するエネルギー損失が考慮されておらず、実際の現象を予測するためには不十分である可能性がある。従来の推定手法を用いて噴射圧力を推定したところ、最大噴射圧力の実際の噴射で確認されている皮膚穿孔の傾向と異なる推定値が算出された。このことから、従来の推定手法では実際の噴射を十分に予測できていない設計範囲が存在すると見受けられた。

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。

1.6 本論文の構成

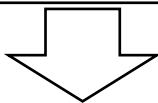
本論文の第2章以降の構成は以下のとおりである。

- ・第2章では、針なし注射器の噴射圧力について、ルンゲ-クッタ法による理論的な計算方法と従来の推定手法の問題点について論じた。
- ・第3章では、針なし注射器の力学モデルの作成を行った。次にモーション解析を用いて噴射圧力を推定する際に必要となるシリンジ、ガスケットの変形と、それらの間にはたらく摩擦力について検討を行った。また、シリンジ内の流体の抵抗をモーション解析に組み込む際の計算方法と設定方法を論じた。
- ・第4章では、実験により測定した噴射圧力と本論文で考案した推定方法により得られた噴射圧力の測定値を比較し、推定方法の妥当性を論じた。また、針なし注射時のシリンジとプランジャーの動きを高速度カメラで撮影・観察し、モーション解析で得られたプランジャーの挙動と実際の挙動との比較を行った。
- ・第5章では、第2章から第4章で得られた結果を、結論としてまとめた。

博士論文 フローチャート

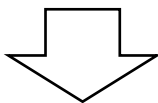
第1章 緒論

- 薬物投与方法の現状
- 針なし注射器の位置づけと分類
- 本研究の課題と目的



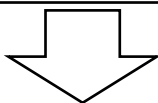
第2章 噴射圧力推定式の検証

- 理論解析式の導出
- 噴射圧力推定値の検証



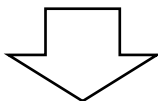
第3章 針なし注射器のモーション解析

- 注射器の力学モデル構築
- 各設計パラメータの取り扱いの検討
- モーション解析の設定方法
- モーション解析でのプランジャーの挙動



第4章 実験による圧力推定の妥当性の検証

- 実験結果と推定値との比較, 考察
- 高速度カメラによる注射時の挙動観察



第5章 結論

【参考文献】

- (1) Rapolu Bharath Kumar: Needle Free Injection Systems, THE PHARMA INNOVATION, 1, 9 (2012), 57-72.
- (2) Erin L. Guidice, James D. Campbell: Needle-free vaccine delivery, Advanced Drug Delivery Reviews 58(2006), 68-89.
- (3) Anubhav Arora, Mark R. Prausnitz, Samir Mitragotri: Micro-scale devices for transdermal drug delivery, International Journal of Pharmaceutics 364 (2008), 227-236.
- (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), 1-8.
- (6) Sd. Khalilullah, K.Manasa, S.Satish babu, Ch. Dileep, P. Suresh, B.Brahmaiah, Nama Sreekanth, Patan Adamkhan, A Review on Needle Free Injection.
- (7) Madan Mohan. Gupta, Vinesh Kumar, Pawan Kumar Basniwal, Needle Free Injection: An Alternate Approach of Injection, The pharma review, (2008).
- (8) 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), 254-261.
- (9) Behl, C. R., Kumar, S., Malick, A. W., Delterzo, S., Higuchi, W. I., Nash, R. A., Iontophoretic drug delivery: Effects of physicochemical factors on the skin uptake of nonpeptide drugs, J. Pharm. Sci., 78, (1989), 355-360.
- (10) Chien, Y. W., Siddiqui, O., Shi, W. M., Lelawongs, P., Liu, J. C., Direct current iontophoretic transdermal delivery of peptide and protein drugs, J. Pharm. Sci., 78, (1989), 376-383.
- (11) Tokudome, Y., Sugibayashi, K., Mechanism of the synergic effects of calcium chloride and electroporation on the in vitro enhanced skin permeation of drugs, J. Control. Release, 95, (2004), 267-274.
- (12) Prausnitz, M. R., Bose, V. G., Langer, R., Weaver, J. C., Electroporation of mammalian skin: a mechanism to enhance transdermal drug delivery, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 90, (1993), 10504-

10508.

- (13) Mori, K., Watanabe, T., Hasegawa, T., Sato, S., Sugibayashi, K., Morimoto, Y., Effect of cathode and anode positions, frequency of applied pulse, and electrode materials at electroporation on the in vitro skin permeation of mannitol, *Drug Delivery System*, 14, (1999), 485-490.
- (14) Brucks, R., Nanavaty, M., Jung, D., Siegel, F., The effect of ultrasound on the in vitro penetration of ibuprofen through human epidermis, *Pharm. Res.*, 6, (1989), 697-701.
- (15) Ueda, H., Sugibayashi, K., Morimoto, Y., Skin penetration-enhancing effect of drugs by phonophoresis, *J. Control. Release*, 37, (1995), 291-297.
- (16) Kost, J., Pliquett, U., Mitragotri, S., Yamamoto, A., Langer, R., Weaver, J., Synergistic effect of electric field and ultrasound on transdermal transport, *Pharm. Res.*, 13, (1996), 633-638.
- (17) Barkve TF, Langseth-Manrique K, Bredesen JE, Gjesdal K., Increased uptake of transdermal glyceryl trinitrate during physical exercise and during high ambient temperature. *Am Heart J*. 1986 Sep 112(3):537-41.
- (18) Fujimoto T, Shirakami K, Tojo K., Effect of Microdermabrasion on Barrier Capacity of Stratum Corneum
- (19) Fang JY, Lee WR, Shen SC, Wang HY, Fang CL, Hu CH, Transdermal delivery of macromolecules by erbium:YAG laser,
- (20) Prausnitz, M. R., Microneedles for transdermal drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 56, (2004), 581-587.
- (21) Joy Schramm, Samir Mitragotri: Transdermal drug delivery by jet injectors: Energetics of jet formation and penetration, *Pharm. Res* 19, 11, (2002), 1673-1679.
- (22) 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), 1228-1235.
- (23) 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), 60-69.
- (24) 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), 88-97.

- (25) 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), 104-112.
- (26) Aurélie Schoubben, Andrea Cavicchi, Lanfranco Barberini, Alessio Faraon, Marco Berti, Maurizio Ricci, Paolo Blasi, Lucio Postrioti: Dynamic behavior of a spring-powered micronozzle needle-free injector, *International Journal of Pharmaceutics* 491, (2015), 91-98.
- (27) 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), 361-373.
- (28) Joy Schramm-Baxter, Jeffrey Katrencik, Samir Mitragotri: Jet injection into polyacrylamide gels: investigation of jet injection mechanics, *Journal of Biomechanics* 37, (2004), 1181–1188.
- (29) 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), 59-64.
- (30) 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), 2593-2602.
- (31) Baker AB, Sonders JE: Fluid mechanics analysis of a spring-loaded jet injector, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 46, 2, (1999), 235-242.
- (32) 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), 1552-1562.

第2章 噴射圧力推定式の検証

2.1 緒言

針なし注射器の噴射圧力は、シリンジ内に圧力をかけた際の薬液の挙動を求めることで推定できる。しかし、その現象はシリンジ形状や噴射される薬液の物性値など複数のパラメータ（以下、設計パラメータと呼ぶ）の影響を受けているため複雑な計算を要する。これを解くために、プランジャーの挙動に関する微分方程式をルンゲ-クッタ法によって数値積分し、最大噴射圧力の推定を行う手法が報告されている。本章では、薬液充填部に関する微分方程式の導出過程の確認を行った。また、実際の針なし注射器の設計パラメータを条件として、ルンゲ-クッタ法による最大噴射圧力の計算を行い、従来の推定手法が針なし注射器の設計に有効であるか検証を行った。

2.2 噴射圧力推定のための運動方程式の導出

ばねを動力とした針なし注射器により発生する噴射圧力を、ルンゲ-クッタ法により数値的に求める方法が提案されている。本解析に使用したシリンジの概略図を図 2-1 に示す。また、検討に使用したパラメータの記号は以下の通りである。

A_O : オリフィス断面積

A_P : プランジャー断面積

L : シリンジ内全長

k : ばね定数

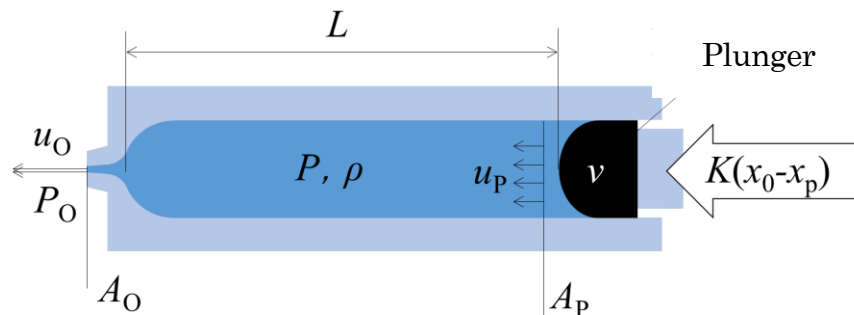


Fig.2-1 A schematic (not to scale) of the injection chamber used in the continuum analysis assuming static incompressibility.

m_p : 可動部質量

p : シリンジ内圧力(ゲージ圧)

p_o : オリフィス部圧力

p_p : プランジヤー部圧力

u_o : オリフィス部での流体の速度

u_p : プランジヤー部での流体の速度

v_o : プランジヤー速度

x_o : バネ初期位置

x_p : プランジヤー初期位置

ρ_o : 流体の初期密度

ρ : 時刻 t での流体の密度

B : 体積弾性係数

本検討では、一次元流れを仮定して計算を行った。噴射中の薬液の移動は、質量保存の法則より式(2-1)で表される。

$$\left[\begin{array}{c} \text{initial mass} \\ \text{in syringe} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{c} \text{mass in} \\ \text{syringe} \end{array} \right] + \left[\begin{array}{c} \text{mass out} \\ \text{through orifice} \end{array} \right]$$

$$\rho_o A_p L = \rho A_p (L - x_p) + \rho_o A_o \int u_o dt \quad (2-1)$$

ここで、噴射中の薬液の密度を

$$\rho = \rho_o + \Delta\rho \quad (2-2)$$

と定義する。式(2-1)の ρ を置き換え、全体を ρ_o で割ると

$$A_p L = \left(1 + \frac{\Delta\rho}{\rho_o} \right) (A_p L - A_p x_p) + A_o \int u_o dt \quad (2-3)$$

となる。ここで物体に圧力をかけたときの単位体積当たりの変化量である体積弾性率 B を用いると、

$$\frac{\Delta p}{B} = \frac{p}{B} = \frac{\Delta \rho}{\rho_0} \quad (2-4)$$

が得られる．シリンジ内のゲージ圧 p は大気圧との関係から $p = \Delta p$ となるので，式(2-3)を置き換えると，

$$A_P L = A_P L - A_P x_P + \frac{A_P L p}{B} - \frac{A_P x_P p}{B} + A_O \int u_O dt \quad (2-5)$$

となる．式(2-5)を変形すると，式(2-6)が得られる．

$$-B x_P + L p - x_P p + \frac{B A_O}{A_P} \int u_O dt = 0 \quad (2-6)$$

さらに，式(2-6)を時間 t で微分すると，

$$-B \frac{dx_P}{dt} + L \frac{dp}{dt} - p \frac{dx_P}{dt} - x_P \frac{dp}{dt} + \frac{B A_O}{A_P} u_O = 0 \quad (2-7)$$

となり， $\frac{dp}{dt}$ について解くと，

$$\frac{dp}{dt} = \frac{(B + p) \frac{dx_P}{dt} - \frac{B A_O}{A_P} u_O}{(L - x_P)} \quad (2-8)$$

が得られる．

次に，シリンジの中心軸についてベルヌーイの式を立てると，式(2-9)が得られる．

$$\frac{\rho u_P^2}{2} + p_P = \frac{\rho u_O^2}{2} + p_O \quad (2-9)$$

ここでプランジヤー部での流体の速度 u_P はシリンジから噴出する薬液の速度 u_O よりも非常に小さいため， $u_P \approx 0$ とすることができる．ゲージ圧 p はプランジヤー部分での圧力 p_P とオリフィス部分での圧力 p_O の差であるため， $p = p_P - p_O$ となる．以上の条件から，式(2-9)は

$$u_O = \sqrt{\frac{2p}{\rho}} \quad (2-10)$$

と書き換えることができるため，オリフィスでの流体の速度 u_O を得ることができる．

式(2-10)に式(2-2), (2-4)を代入すると

$$\begin{aligned}
 u_o &= \sqrt{\frac{2B \frac{\Delta \rho}{\rho_0}}{\rho_0 + \Delta \rho}} = \sqrt{\frac{2B \frac{\Delta \rho}{\rho_0} (\rho_0 - \Delta \rho)}{\rho_0 + \Delta \rho (\rho_0 - \Delta \rho)}} \\
 &= \sqrt{\frac{2B \left(\frac{\rho_0 \Delta \rho - (\Delta \rho)^2}{\rho_0} \right)}{\rho_0^2 - (\Delta \rho)^2}} \quad (2-11)
 \end{aligned}$$

となる。ここで、流体の密度は $\rho_0^2 \gg \Delta \rho^2$ であるため、 $\rho_0^2 - (\Delta \rho)^2 \approx \rho_0^2$ とすると、

$$u_o = \sqrt{\frac{2B \Delta \rho}{\rho_0^2}} = \sqrt{\frac{2p}{\rho_0}} \quad (2-12)$$

が得られ、 $\rho = \rho_0$ となるため非圧縮性と同様に計算することができる。

以上の式(2-8), (2-12)より、圧力を時間で微分した式(2-13)が得られる。

$$\frac{dp}{dt} = \frac{(B + p) \frac{dx}{dt} - \frac{BA_o}{A_P} \sqrt{\frac{2p}{\rho_0}}}{(L - x_P)} \quad (2-13)$$

プランジャーは、ばねからの力と流体からの圧力による力を受ける。これらはシリンジ内部の圧力 p とプランジャーの位置 x_P から計算することができる。これに加えて、プランジャーとシリンジとの摩擦力を考慮することで、実際の現象をさらに詳細にシミュレートすることが可能である。これを数式で表したものが式(2-14)である。

$$\frac{d^2 x_P}{dt^2} = \frac{k(x_0 - x_P)}{m_P} - \frac{A_P p}{m_P} - \frac{dx}{dt} \frac{\text{Friction}}{m_P \left| \frac{dx}{dt} \right|} \quad (2-14)$$

摩擦部分の項は、この系の制動力の大きさを表している。

Ｏリングの摩擦を求めるガスケットメーカー推奨の実験式より摩擦力は、

$$\text{Friction} = (f_c \times l) + (f_H \times A_s) \quad (2-15)$$

となる．計算に使用するパラメータを以下に示す．

l : シール摩擦面の長さ

A_s : シールの接触面積

f_c : オリング圧縮による摩擦

f_H : 流体圧力による摩擦

シリンジ内圧は一定ではないため， f_H は圧力の関数になる．この関数は二次の多項式近似より得た．オリングの摩擦を求める実験値から，

$$\text{Friction} = 4826.33 \times 0.026 + 8.92e^{-5} \times (-4.390e^{-10}p^2 + 0.0313p + 374431.637) \quad (2-16)$$

が得られる．これを式(2-14)に代入すると，

$$\begin{aligned} & \frac{d^2x_p}{dt^2} \\ &= \frac{k(x_0 - x_p)}{m_p} - \frac{A_p p}{m_p} \\ & - \frac{dx_p}{dt} \frac{\{125.48 + 8.92e^{-5} \times (-4.390e^{-10}p^2 + 0.0313p + 374431.637)\}}{m_p \left| \frac{dx_p}{dt} \right|} \end{aligned} \quad (2-17)$$

となり，摩擦の影響を考慮したプランジャーの加速度を求めることができる．

この推定手法では，噴射時の圧力により変形が生じると予想されるシリンジやプランジャーを剛体として扱っている．そのため変形に要するエネルギー損失が考慮されておらず，実際の現象を予測するためには不十分である可能性を発見した．

2.3 設計パラメータが噴射圧力に与える影響

2.2 で求めた計算式 (2-13) および (2-17) を基にして，4 次のルンゲークッタ法により噴射圧力の推定を行った．計算の際に使用する初期値は，以下のとおりである．

プランジャー初期位置 x_p : 0m

プランジャー初速度： v_0 ：10 $\mu\text{m/s}$

初期圧力 p_0 ：0Pa

ここで、プランジャー初速度を 0 とすると計算ができないため、非常に小さい初速度 (10 $\mu\text{m/s}$) を代入し計算を行った。まず、例として噴射圧力を 0.4 秒まで計算した値を図 2-2 に示す。最大噴射圧力は噴射の最も初期に発生する噴射圧力であり、薬液が皮膚を貫通する際に必要となる。最大噴射圧力以降の噴射圧力は薬液を皮下に注入する際に重要であり、この値を一定に保つことで、薬液投与のための経路となる皮膚の貫通孔が閉じてしまうのを防ぎ、安定した注射を行うことが可能となる。しかし、噴射圧力の傾き(Pressure slope)が小さいと噴射時間が長くなり、噴射圧力の切片(Intercept)が高いほど、薬液が皮膚を貫通しやすくなるため、これらを考慮して注射器を設計する必要がある。

次に、各設計パラメータの変化が噴射圧力に与える影響について調査を行った。表 2-1 にルンゲ-クッタ法の計算に用いた設計パラメータの値を示す。図 2-2 に示した計算結果は表 2-1 の Standard value を用いており、これを基準値としてパラメータの値を一つずつ変更し

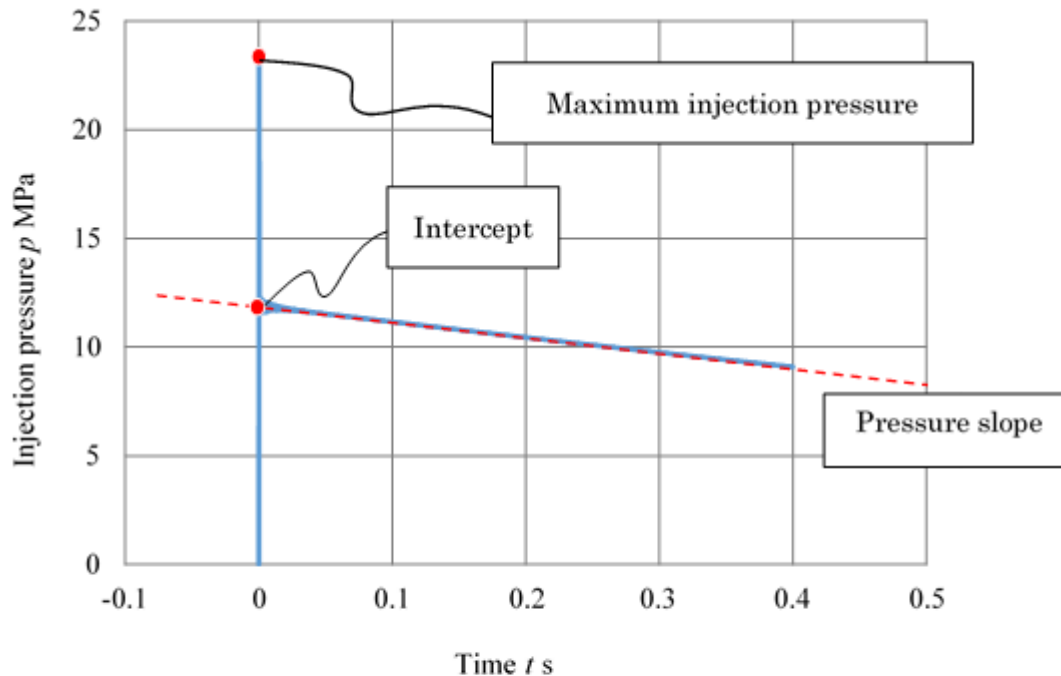


Fig.2-2 Continuum analysis results assuming static incompressibility with standard parameters illustrating the fluid pressure for the entire injection process.

Table2-1 Values of the parameter varied in the continuum analysis

Parameter	Standard value	Parameter value			
$A_o \text{ m}^2$	1.18×10^{-8}	8.11×10^{-9}	1.31×10^{-8}	5.88×10^{-8}	9.95×10^{-8}
$A_p \text{ m}^2$	5.42×10^{-5}	2.71×10^{-5}	4.07×10^{-5}	6.78×10^{-5}	8.13×10^{-5}
$L \text{ m}$	0.018	0.009	0.0135	0.0225	0.027
$x_0 \text{ m}$	0.0635	0.0318	0.0476	0.0794	0.0953
$m_p \text{ kg}$	0.0682	0.0341	0.0512	0.0853	0.102
$v_0 \text{ m/s}$	0.00001	0.25	0.5	0.75	1
$k \text{ N/m}$	12608.4	6304.2	9456.3	15760.5	18912.6
$B \text{ N/m}^2$	2.18×10^9	1.09×10^9	1.64×10^9	2.73×10^9	3.27×10^9
$\rho_0 \text{ kg/m}^3$	1000	500	750	1500	2000

計算を行った。計算時間の刻み幅は 1μ 秒とした。噴射圧力に噴射特性に大きな影響を与える設計パラメータは、プランジャー初速度 v_0 、ばね定数 k 、プランジャー断面積 A_p 、オリフィス断面積 A_o であるとされているため、これらの設計パラメータを変更した際の噴射圧力の値を計算した。計算結果を図 2-3～図 2-6 に示す。これらの結果から、前述した 3 つの設計パラメータは最大噴射圧力に影響を与えることがわかる。特に大きく影響を与えるパラメータはプランジャー断面積で、面積が大きくなるほど最大噴射圧力は小さくなる。また、ばね定数が増加すると最大噴射圧力も大きくなる。これはフックの法則によりばねに蓄えられる弾性力が増加することに起因しており、ばねの圧縮長が変化した場合も同様の結果が得られる。

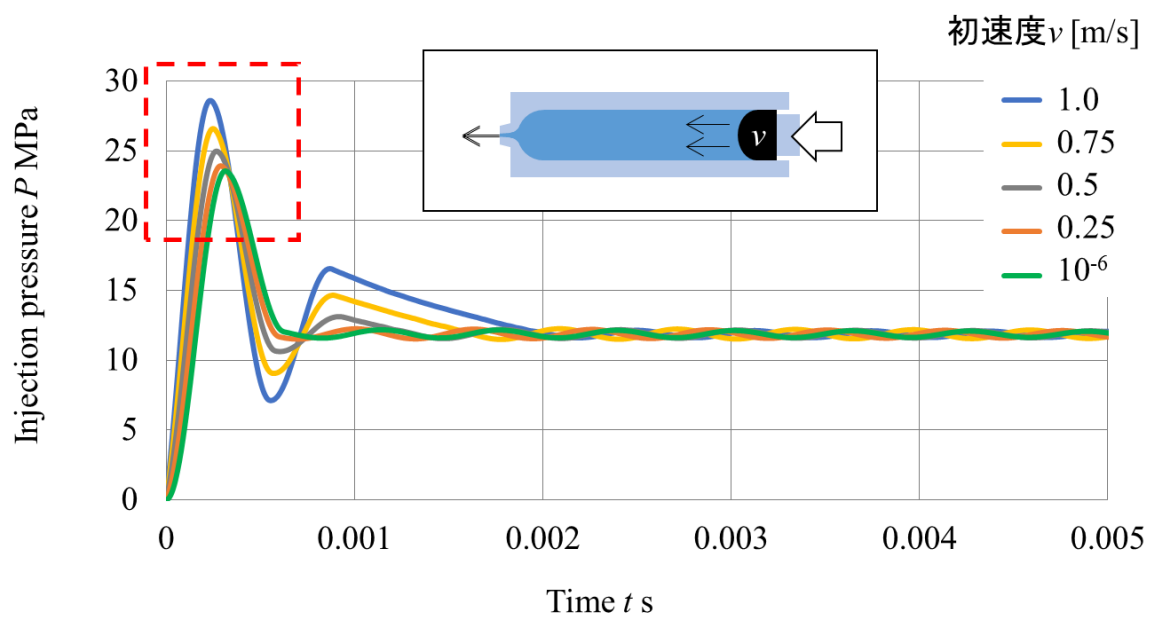


Fig.2-3 Calculation results of injection pressure for first 0.005s (Initial piston velocity $10^{-6} \sim 1$ m/s).

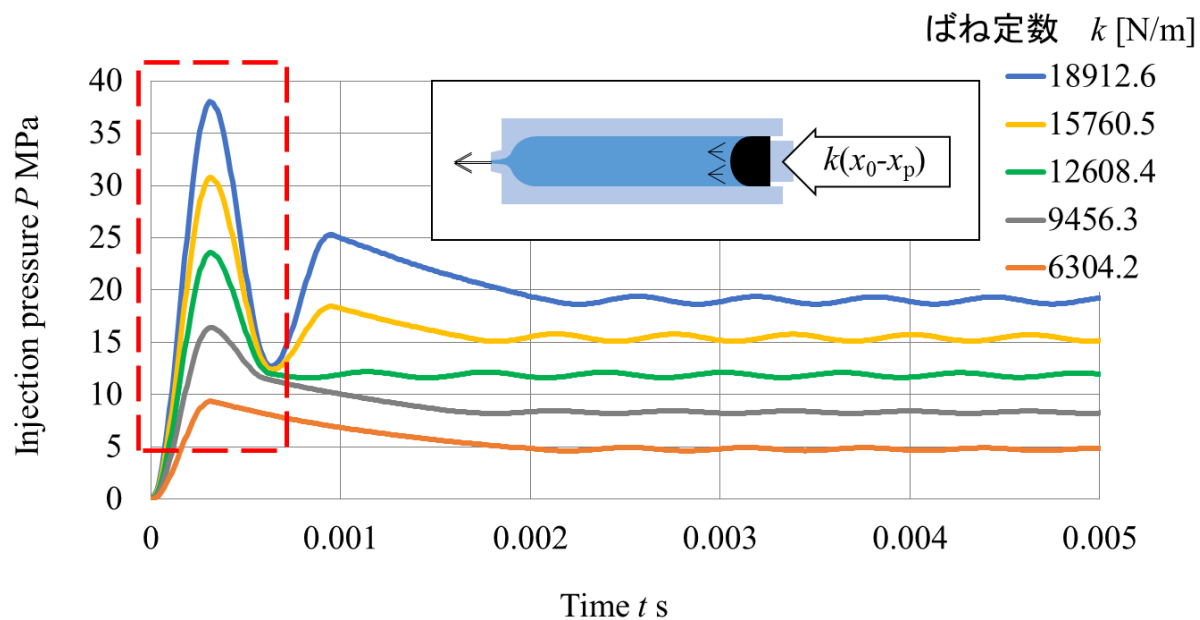


Fig.2-4 Calculation results of injection pressure for first 0.005s (Spring constant 6304.2 \sim 18912.6 N/m).

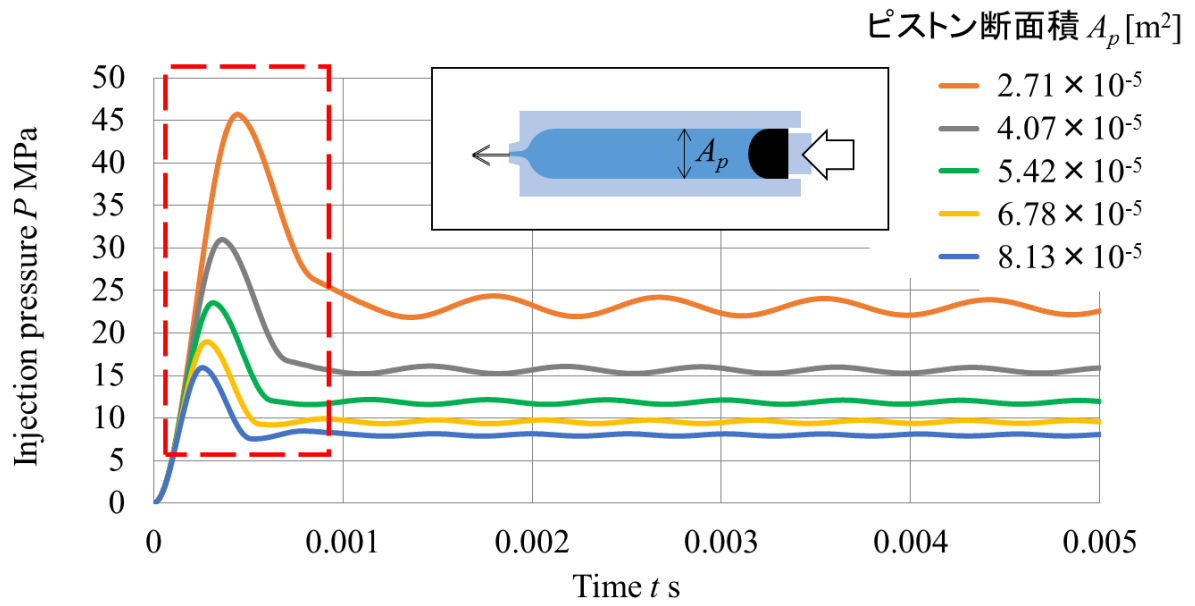


Fig.2-5 Calculation results of injection pressure for first 0.005s

(Piston cross-sectional area $2.71 \times 10^{-5} \sim 8.13 \times 10^{-5} \text{ m}^2$)

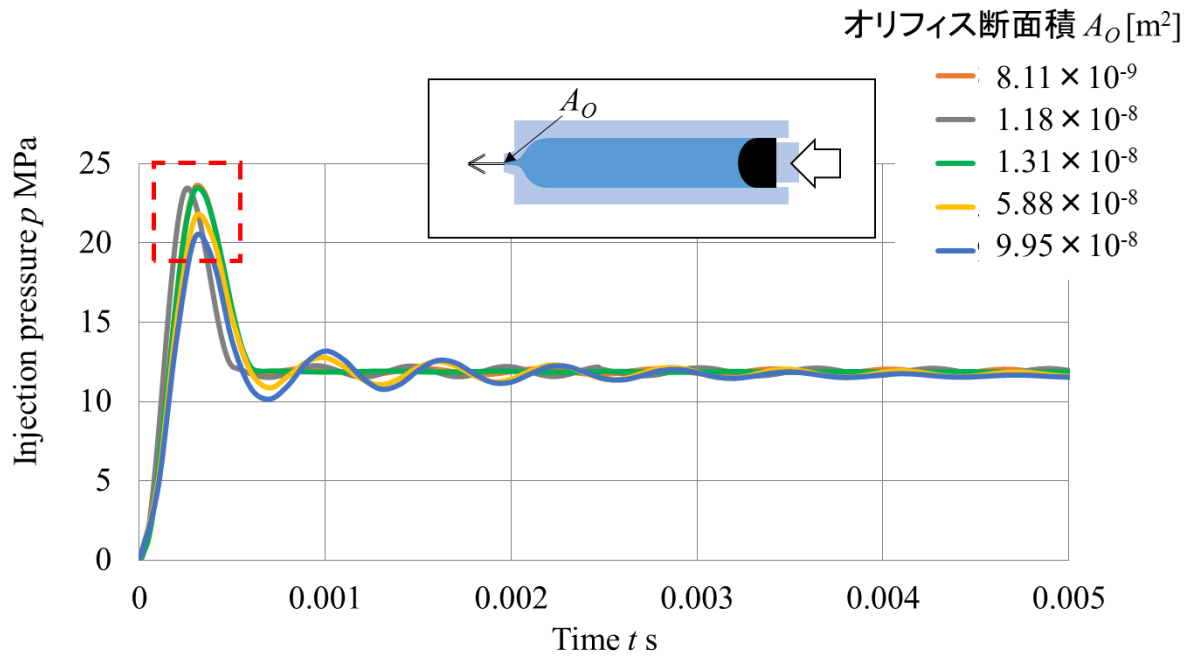


Fig.2-6 Calculation results of injection pressure for first 0.005s

(Orifice cross-sectional area $8.11 \times 10^{-9} \sim 9.95 \times 10^{-8} \text{ m}^2$)

Table 2-2 Design parameter of needle-free injector

	Spring1	Spring2	Spring3
Spring constant k N/mm	2.4	4.72	7.55
(Elastic force of spring F N)	(90.5)	(177.9)	(259.7)
Impact gap x mm	0, 2.7, 5.0		
Equivalent mass M_{eq} g	10.8		

今回計算した最大噴射力の値が、過去に報告されているルンゲークッタ法を用いた噴射圧力の推定値と一致していた。このことから従来の推定手法を正しく再現できたと判断し、実際の針なし注射器の設計パラメータを用いて最大噴射圧力の推定を計算した。表 2-2 に針なし注射器の設計パラメータを記載し、図 2-7 に推定値の計算結果を示す。図 2-7 の衝撃隙間(Impact gap)はプランジャーと可動部質量との間に設けられている隙間であり、これが大きくなることで初速度が大きくなる)。衝撃隙間の詳細については第 3 章で述べる。

最大噴射圧力の推定値を計算したところ、どのばねを使用した場合でも衝撃隙間が 0mm の場合では、皮膚の貫通に必要とされる最大噴射圧力が 14MPa に達しないという結果となった。また、衝撃隙間が 5mm の場合、ばね定数 7.55N/mm のばねを使用した条件では最大

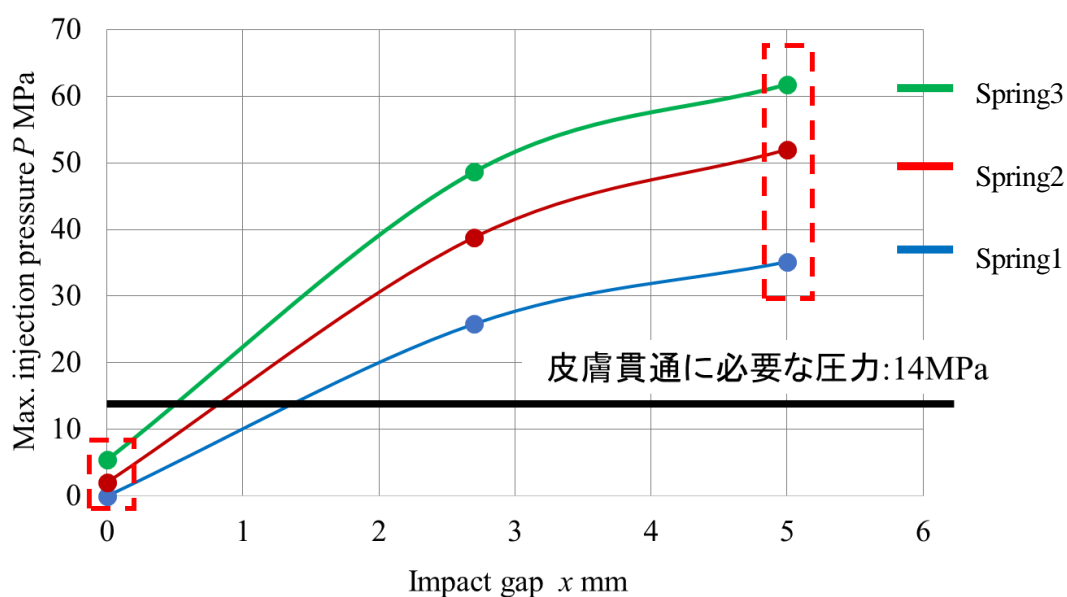


Fig.2-7 Estimate result

噴射圧力が 60MPa 以上になると推定された。しかし、実際の噴射現象との比較を行ったところ、衝撃隙間 0mm でばね定数 7.55N/mm のばねを使用した条件では薬液の皮膚貫通が確認された。また、最大噴射圧力 60MPa は、薬液による皮膚穿孔でも痛みを感じるほどの圧力であるが、実際には穿孔による痛みは感じない。このように実際の針なし注射での現象と推定値から予測される現象とで差異が生じていることから、従来の推定手法では実際の噴射を十分に予測できていない設計範囲が存在すると推察した。これらの結果を踏まえて、第 3 章以降では新たな最大噴射圧力の推定方法について提案する。

2.4 結言

薬液充填部に関する微分方程式の導出過程の確認と、従来の推定手法が針なし注射器の設計に有効であるか検証を行った結果、以下の結論を得た。

- (1) プランジャーの運動方程式を検証した結果、従来の噴射圧力推定手法では部品の変形が考慮されていないことを確認した。
- (2) 実際の噴射条件で推定値を求めた結果、推定が妥当ではない範囲が存在する可能性を見出した。

3 章 針なし注射器のモーション解析

3.1 緒言

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 3-1 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²⁾。

第2章でレンゲクッタ法による噴射圧力の推定手法を示したが、数値解析であるため設計者には扱いにくい方法となっている。本章では、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ために必要な流体の噴出速度をモーション解析により求める方法を検討した。

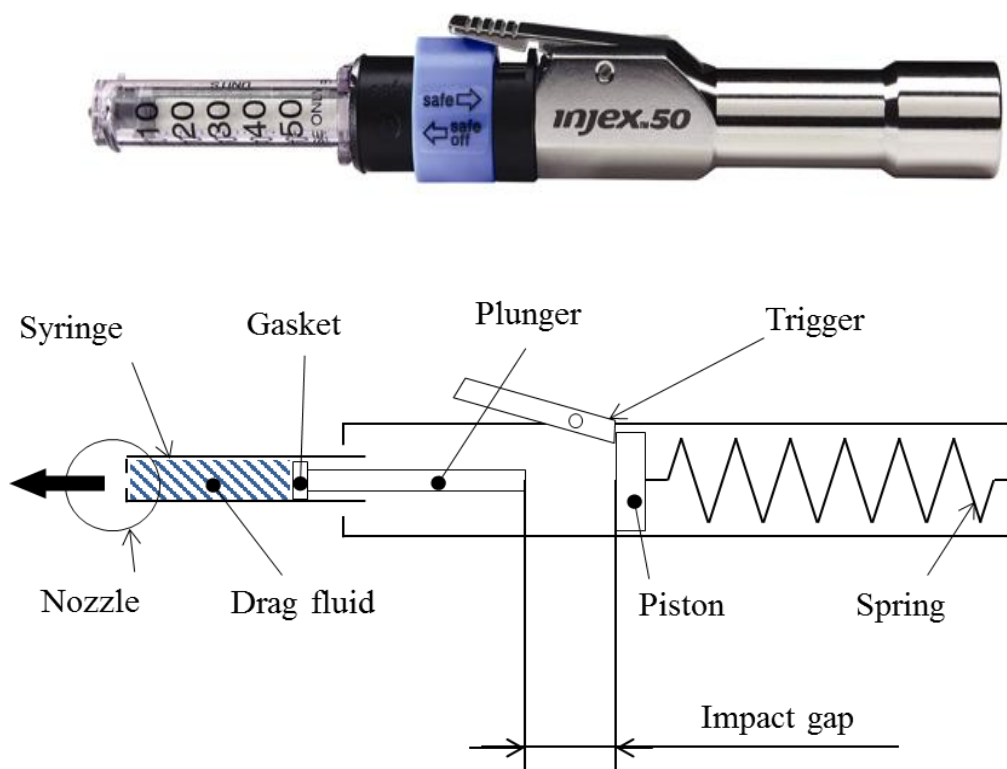
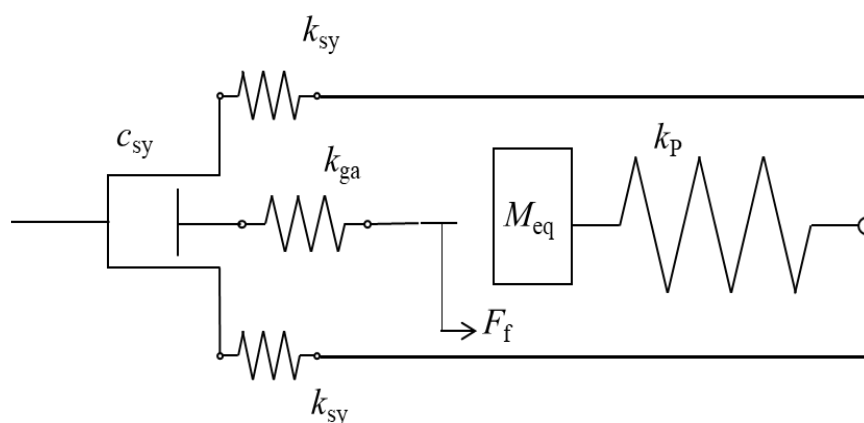


Fig.3-1 Structure of spring powered needle-free injector(Injex50)

3.2 注射器のモデル化とモーシヨ解析への適用

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、ダンパといったモーシヨ解析で取り扱える要素に置き換える必要がある。図 3-1 の針なし注射器を図 3-2 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シリンジー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、モーシヨ解析に適用できるように数値化した。モーシヨ解析で



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.3-2 Mechanical model of spring powered needle-free injector for motion analysis

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。

3.3 モデル化した各項目の検討

3.3.1 等価質量 M_{eq}

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、ピストンの質量の他に、ばねの分布質量を考慮する必要がある。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て計算することが出来る⁽³³⁾。このように置き換えた質量を等価質量と呼び、 M_{eq} と定義する。

等価質量はエネルギー法を適用することで近似的に振動数を計算することが出来る。図3-3に示す質量-ばね振動系において、質量 M_p の物体が接続されたばねの静つりあい状態でのばねの長さを l とする。質量 M_p の物体が $x_0 \sin \omega t$ で振動した場合、固定端から ξ の位置にあるばねの微小要素 $d\xi$ の変位は $\frac{\xi}{l} x_0 \sin \omega t$ 、速度は $\frac{\xi}{l} x_0 \omega \cos \omega t$ と仮定することが出来る。これより、微小要素の運

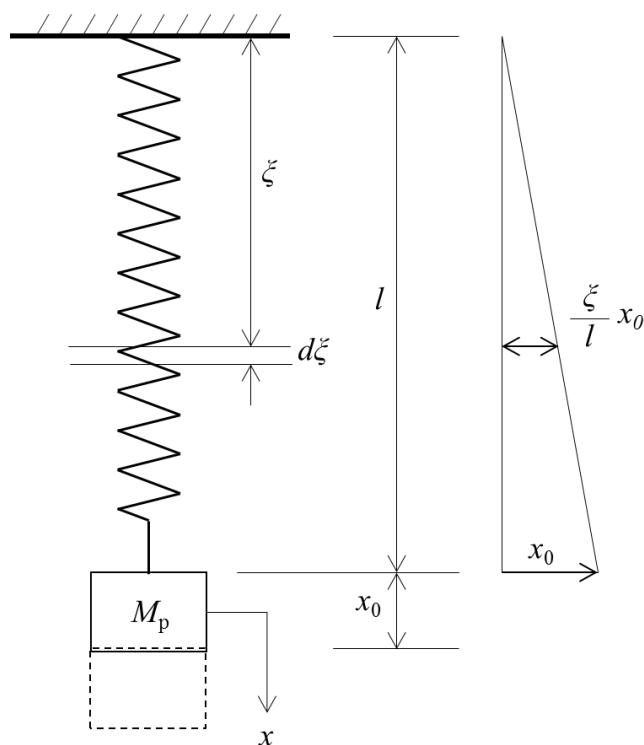


Fig.3-3 Elastic energy of spring

動エネルギー dT' の最大値は

$$dT'_{max} = \frac{1}{2} \sigma d\xi \left(\frac{\xi}{l} x_0 \omega \right)^2 \quad (3-1)$$

となる。 σ は、ばねの単位長さ当たりの質量である。これより、ばね全体の運動エネルギーの最大値は式(3-1)を積分することにより得られるため、

$$T'_{max} = \frac{1}{2} \sigma \frac{(x_0 \omega)^2}{l^2} \int_0^l \xi^2 d\xi = \frac{1}{2} \left(\frac{\sigma l}{3} \right) (x_0 \omega)^2 \quad (3-2)$$

となる。このようにして系全体の運動エネルギー T の最大値は T'_{max} と質量 M_p の運動エネルギーの最大値を合わせたものとなるため、

$$T_{max} = \frac{1}{2} \left(M_p + \frac{\sigma l}{3} \right) (x_0 \omega)^2 \quad (3-3)$$

が得られる。ここで σl はばねの質量 M_s であるため、この系の等価質量 M_{eq} は

$$M_{eq} = M_p + \frac{1}{3} M_s \quad (3-4)$$

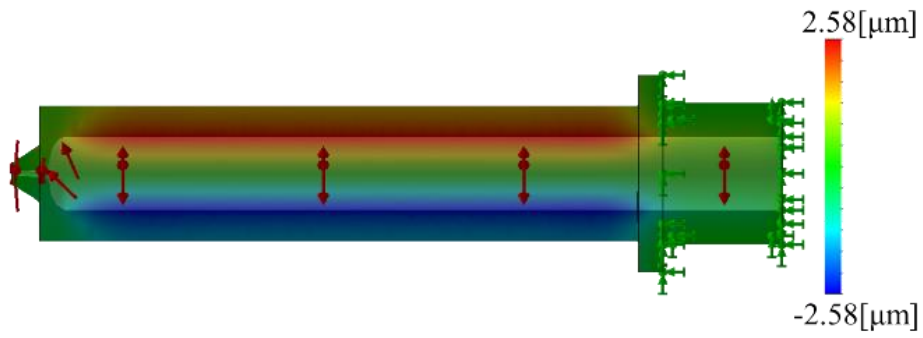
で表すことが出来る。以上より、モーシオン解析においてプランジャーに衝突する質量として等価質量 M_{eq} を設定した。

3.3.2 シリンジの弾性変形 k_{sy}

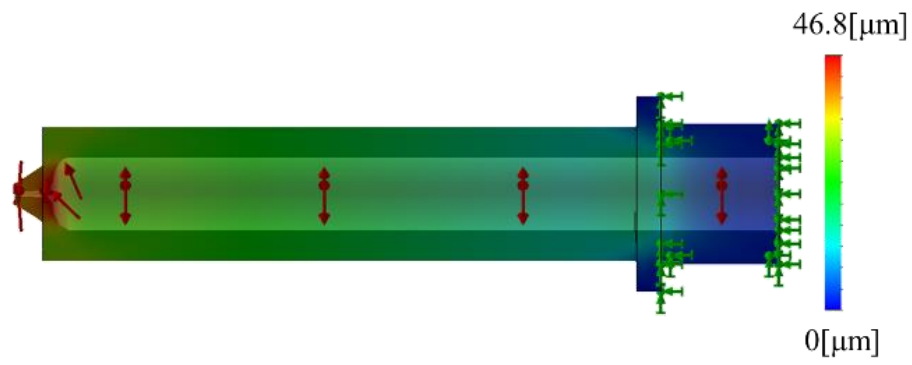
シリンジに内圧が作用したときの変形を考慮するために、変形量をばね定数 k_{sy} を用いて表した。薬液が噴射される際にはシリンジが膨張し、内圧が低下することになる。しかし、モーシオン解析では部品自体の変形を取り扱うことはできない。そこで、内圧とシリンジ膨張の関係を求め、この影響をばね定数 k_{sy} に置き換えてモーシオン解析に組み込んだ。

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3-4に示す。



(a) Radial direction



(b) Axial direction

Fig.3-4 Elastic deformation of syringe calculated by FEM

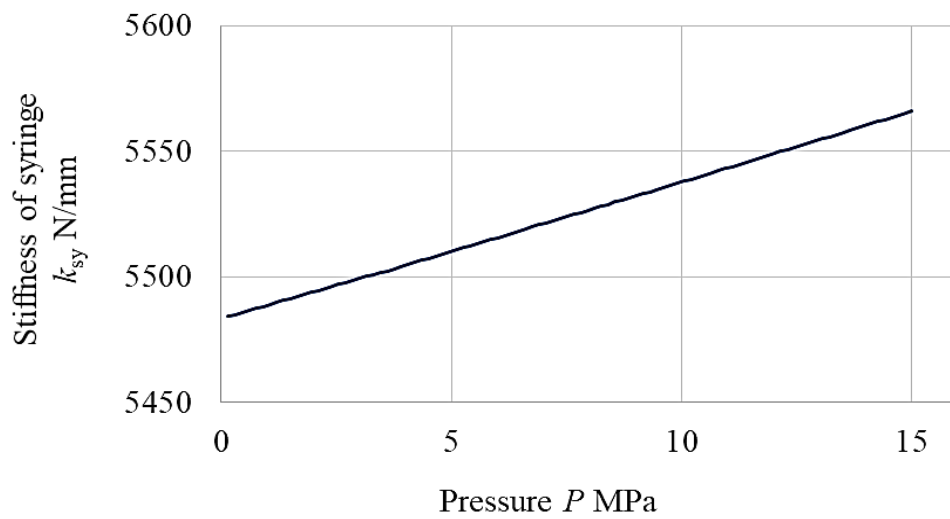


Fig.3-5 Stiffness of syringe as a function of internal pressure P

軸方向の最大変形量が $46.8\mu\text{m}$ なのに対して、半径方向の変形量は $5.18\mu\text{m}$ 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 3-5 には、内部圧力 P とモーシオ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 をモーシオン解析に入力した。

3.3.3 ガasketの粘弾性変形 k_{ga}

プランジャー先端のガスケットも内圧により変形してシリンジの容積を変化させる。 14MPa の圧力が作用した場合のガスケットの変形を有限要素法で解析した様子を図 3-6 に示す。ガスケットの上面は作用した圧力により約 0.7mm 押し下げられる。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スケットが高速で変形する領域を考慮する必要がある。ガスケット

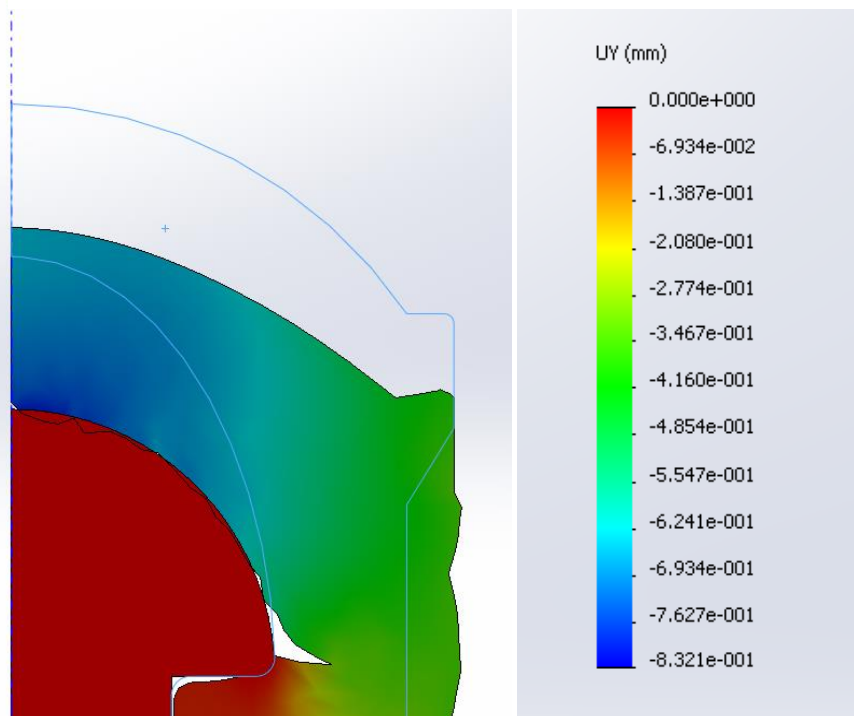


Fig.3-6 Deformation of gasket calculated by FEM

ト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_{sp} を求めた。ガスケット材 TPE の動的粘弾性は図 3-7 に示すレオメータ(RSA-3 TA

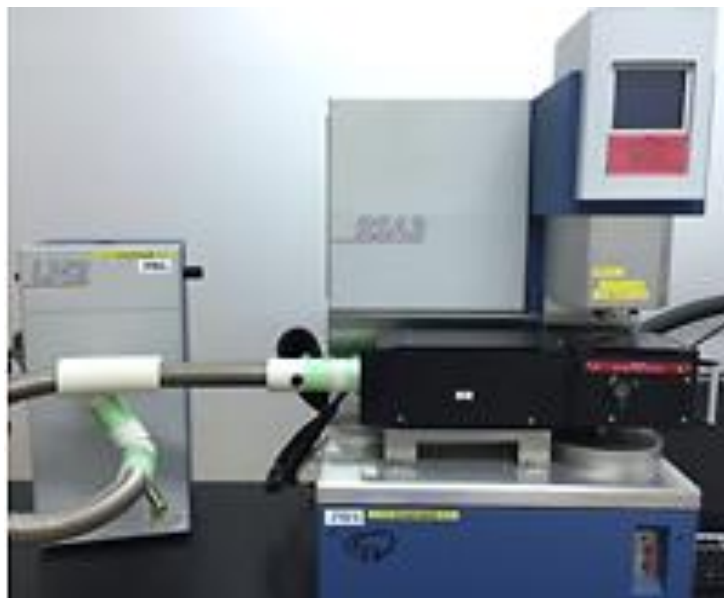


Fig.3-7 Rheometer RSA-3 (TA Instruments)

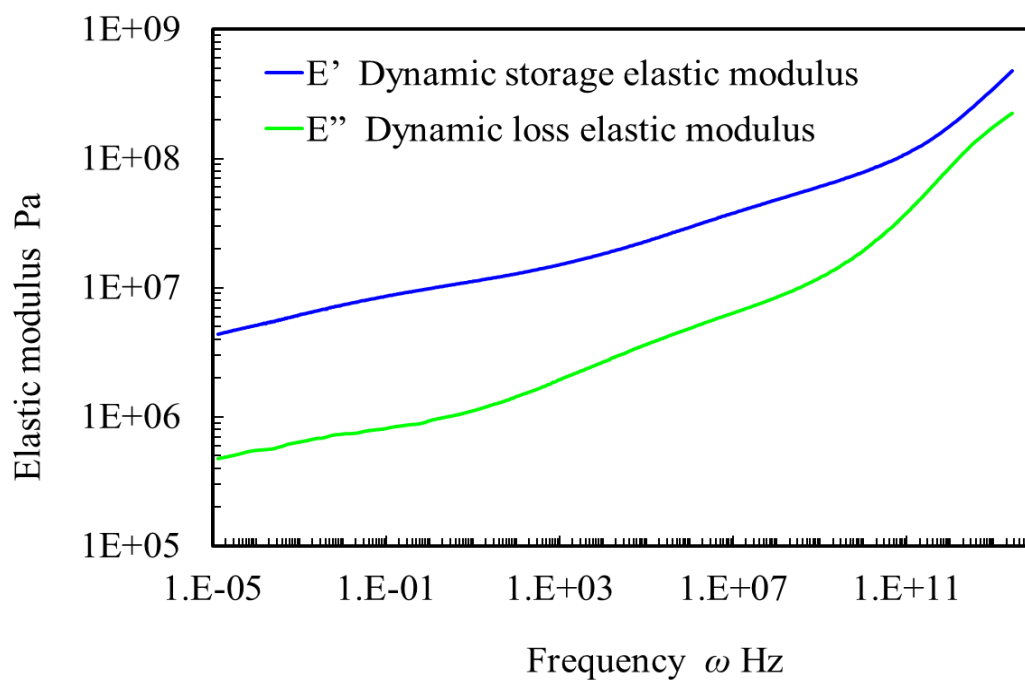


Fig.3-8 Frequency dependence of dynamic storage elastic modulus and dynamic loss elastic modulus by master curve (Reference temperature: + 25 ° C)

Instruments) を使用して測定した. 図 3-8 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(3-5)で近似的に計算される.

$$E(t) \approx E'(\omega) - 0.4E''(0.4\omega) + 0.014E''(10\omega) \quad (3-5)$$

$$t = 1/\omega$$

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 $k_{\text{ga}}\text{N/mm}$ はガスケットの最大半径部の断面積 A , 全長 l を用いて

$$k_{\text{ga}} = \frac{A}{l} E(10^{-4}) \quad (3-6)$$

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

3.3.4 シリンジ-ガスケット間の摩擦 F_f

シリンジ材 PC とガスケット材 TPE の組合せの摩擦係数を測定した. 測定には図 3-9 に示す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-ガスケット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.

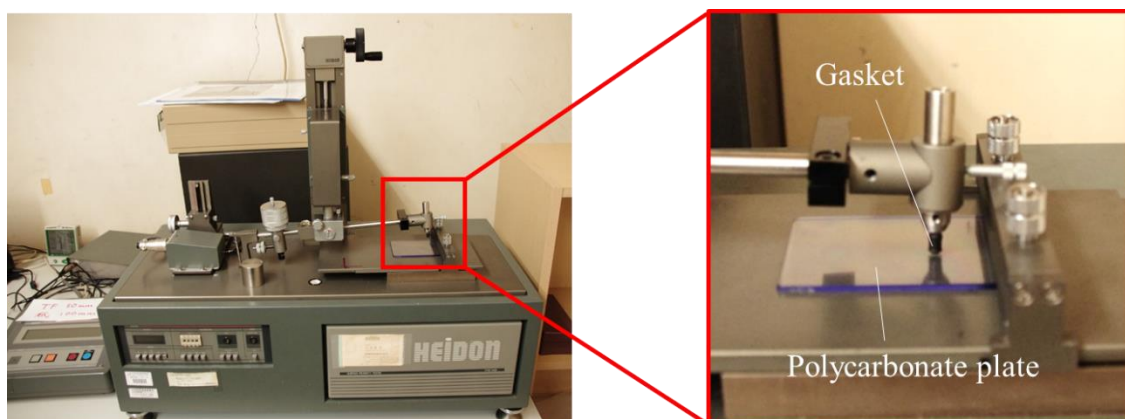


Fig.3-8 TYPE: 14FW Surface Property Tester

3.3.5 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。

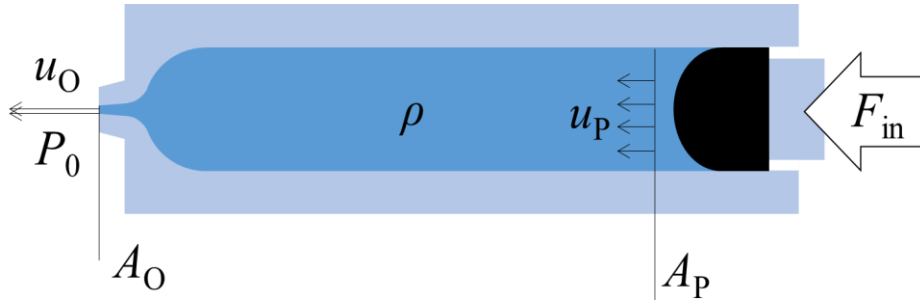
本研究で使ったモーション解析で定義されている減衰抵抗 F は減衰係数 c と、物体の速度 v により以下のように表されている。

$$F = c_1 v + c_2 v^2 + c_3 v^3 + c_4 v^4 \quad (3-7)$$

運動エネルギー損失 P_{inlet} は、式(3-7)より速度の 2 乗の関数となることがわかる⁽³⁴⁾。

$$P_{inlet} = \zeta \frac{\rho v^2}{2} \quad (3-8)$$

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



F_{in} : Driving force

A_p : Cross-section area of plunger

A_o : Cross-section area of orifice

u_p : Velocity of fluid in syringe

u_o : Nozzle exit velocity

P_0 : Atmospheric pressure

ρ : Density of drug fluid

Fig.3-10 Schematic of fluid flow in syringe

$$v_2 = \sqrt{\frac{2 \left(F_{in}/A_1 - P_0 \right)}{\rho}} \quad (3-9)$$

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

$$v_1 = \frac{A_2}{A_1} \sqrt{\frac{2 \left(F_{in}/A_1 - P_0 \right)}{\rho}} \quad (3-10)$$

である。この式(3-10)は

$$F_{in} - P_0 A_1 = \frac{A_1^3 \rho v_1^2}{A_2^2 2} \quad (3-11)$$

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、抵抗力和速度との関係 $F = c_{sy} v_1^2$ より、減衰係数 c_{sy} は

$$c_{sy} = \frac{A_1^3 \rho}{A_2^2 2} \quad (3-12)$$

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 3-11 に示す。最大噴射圧力の推定

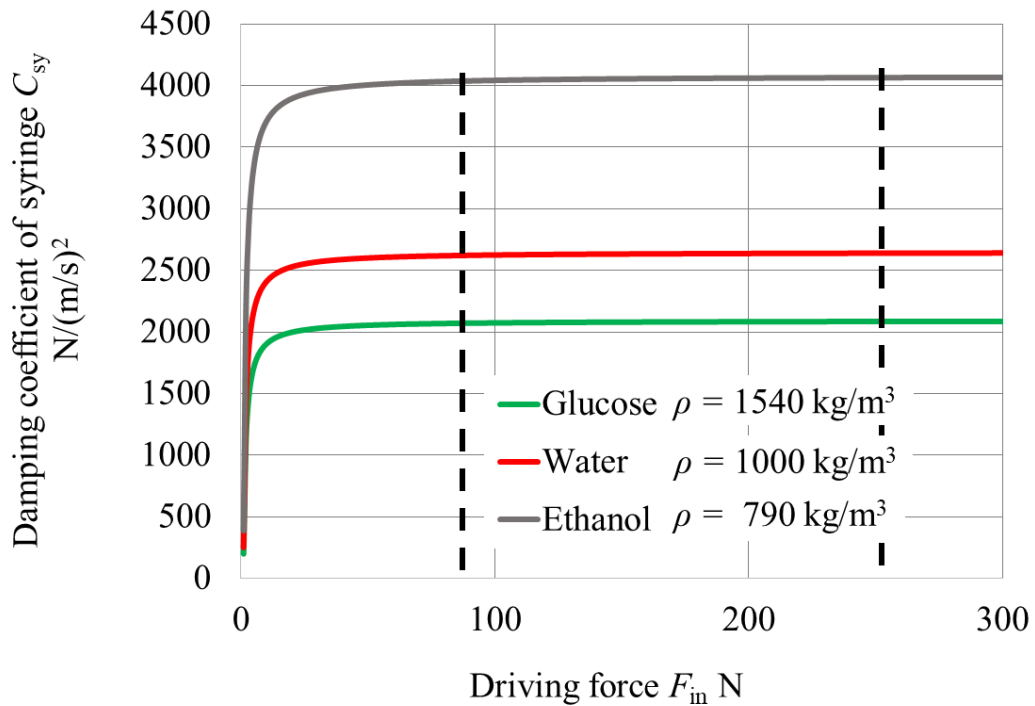


Fig.3-11 Relationship between driving force and damping coefficient of syringe

に必要となる注射初期の荷重域(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、薬液が水に近い密度 ($\rho=1000\text{kg/m}^3$) の場合を想定した。その場合の c_{sy} は $2620\sim 2640\text{N}/(\text{m/s})^2$ 程度である。そこで、平均値である $2630\text{N}/\text{mm}^2$ 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 $4000\sim 4060\text{N}/(\text{m/s})^2$ 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 $2020\sim 2040\text{N}/(\text{m/s})^2$ 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(3-7)の $c_1 v$ の項を考慮した計算が必要である。

3.4 モーション解析の設定

モーション解析(Motion Analysis) はアセンブリにおけるシミュレーション要素 (力, ばね, ダンパー, 摩擦を含む) を正確にシミュレーションし, その影響を分析することが可能な設計ツールである. モーション解析では運動学的ソルバを使用し, 材料特性や質量, 慣性も計算要素とされる. また, シミュレーション結果をプロット出力し, 更に分析することが可能である. 図 3-12 に Solidworks で作成した針なし注射器の 3D モデルの断面図とシミュレーション要素の設定箇所を示す. 3.2 節で検討した注射器各部の変形や流体の抵抗などを機械要素の係数として置き換えた値を, 3D モデルの①～⑥にそれぞれ組み込み, モーション解析による運動のシミュレーションを行った.

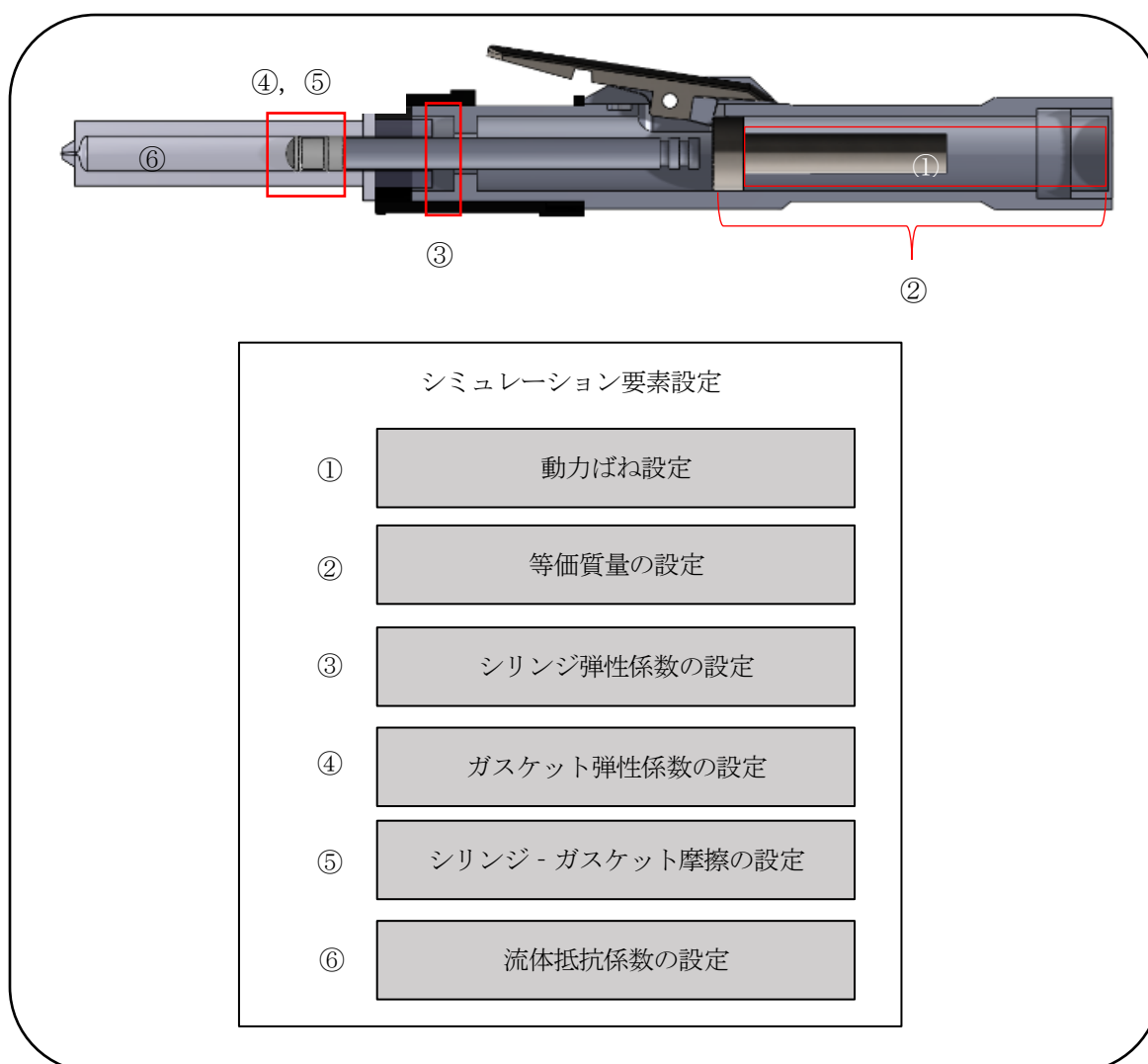


Fig.3-12 Configuration of simulation elements for motion analysis

①動力ばね k_p の設定

噴射の動力となるばねのばね定数 k_p は、ピストンと注射器内底面を接続点として設定した。また、自由長やばね定数などのパラメータは実験に用いたばねに合わせた。

②等価質量 M_{eq} の設定.

解析に用いるシミュレーション要素のばねは、構成部品を動かすための要素であり、数値計算ではその質量が考慮されない。しかし、ピストンの移動速度を計算する際には、ばね自体の自重を考慮した等価質量 M_{eq} を使用すべきであるため、ピストンの質量を等価質量の値 10.8g に上書きすることでこれを置き換えた。設定ウインドウの詳細を図 3-13 に示す。

③シリンジの弾性変形 k_{sy} の設定

シリンジ内部に圧力が作用するとシリンジ内径が膨張する。これは変形にエネルギーが使用され、噴射のためのエネルギーが損失していることを示唆している。そこで、シリンジの弾性変形をモーシオン解析時に考慮するために、図 3-14 に示すようにシリンジと注射器本体をばねで連結し、圧力によって軸方向に可動するモデルに置き換えた。今回のモデルでは k_{sy} の設定値は 5560N/mm である。設定箇所と設定ウインドウの詳細を図◇に示す。

④ガスケットの粘弾性変形 k_{ga} の設定

ガスケットは噴射時の内圧により圧縮変形しエネルギーを消費するが、モーシオン解析では変形を直接的に表すことができない。そこで図 3-15 に示すように、流体に接触する面を有する部品とプランジャーに接触している部品に分割し、両者をばねで連結した。この時のばね定数は検討により得られた $k_{ga}=35.8\text{N/mm}$ とした。

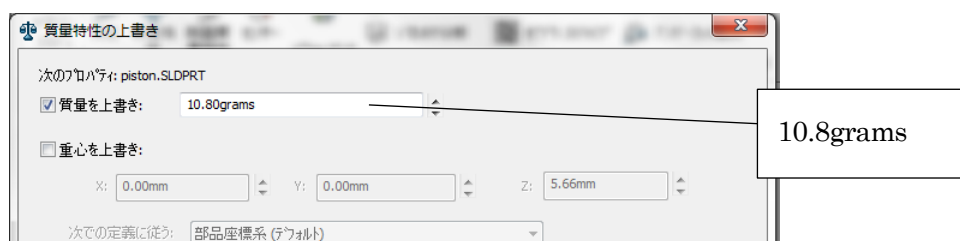


Fig.3-13 Configuration of equivalent mass

⑤ シリンジ - ガasket 摩擦 F_f の設定

両者の間の摩擦係数は、静摩擦係数 0.6、動摩擦係数 0.1 であったため、この値を接触の設定で入力した。

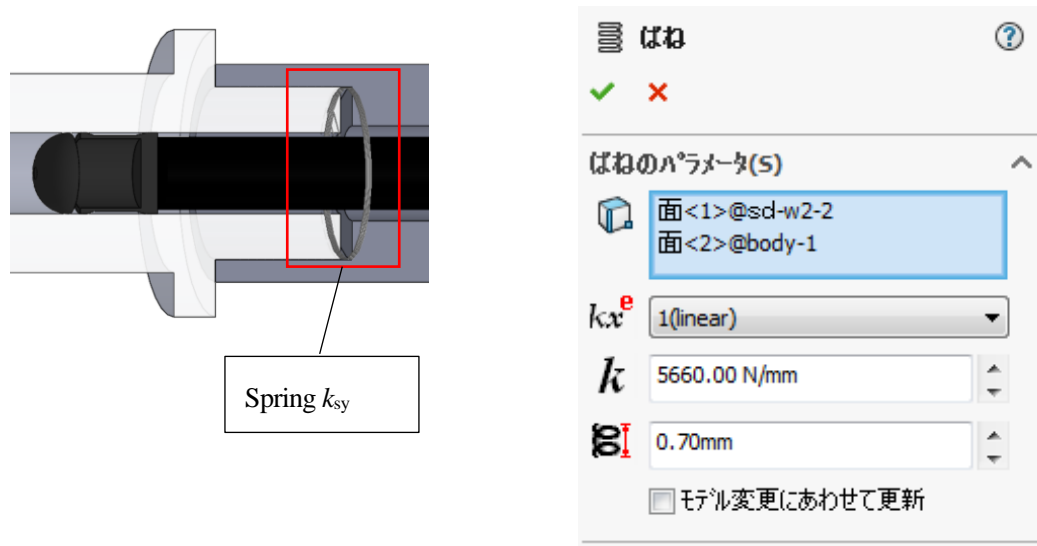


Fig.3-14 Configuration of stiffness of syringe

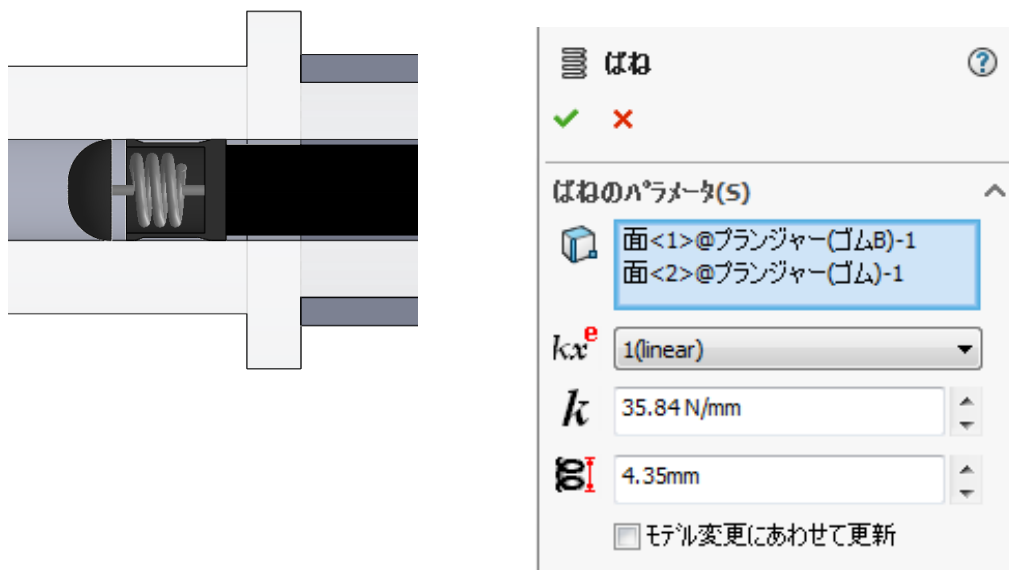


Fig.3-15 Configuration of stiffness of gasket

⑥流体からの抵抗 c_{sy} の設定

流体の抵抗は、ノズル出口とガスケットの流体接触面にダンパによる減衰係数を設定し置き換えた。運動エネルギー損失は速度の 2 乗の関数となると仮定しているため、 v^2 のときの値を 2660N/mm^2 に設定した。設定ウインドウの詳細を図 3-16 に示す。

3.5 モーション解析によるプランジャー速度の計算

本研究での計算のフローチャートを図 3-17 に示す。計算は solidworks motion 内に組み込まれている wstiff 積分法を使用した。これは積分を行っているときにステップサイズが突然変わった場合、精度を損なわずにステップサイズの変更を扱うことが可能な積分法である。ステップサイズの突然の変更は、部品が接触して運動が不連続になる場合に発生する。本モデルでも噴射の過程でプランジャーとピストンの衝突が生じ、運動が不連続となるため wstiff 積分法を採用した。

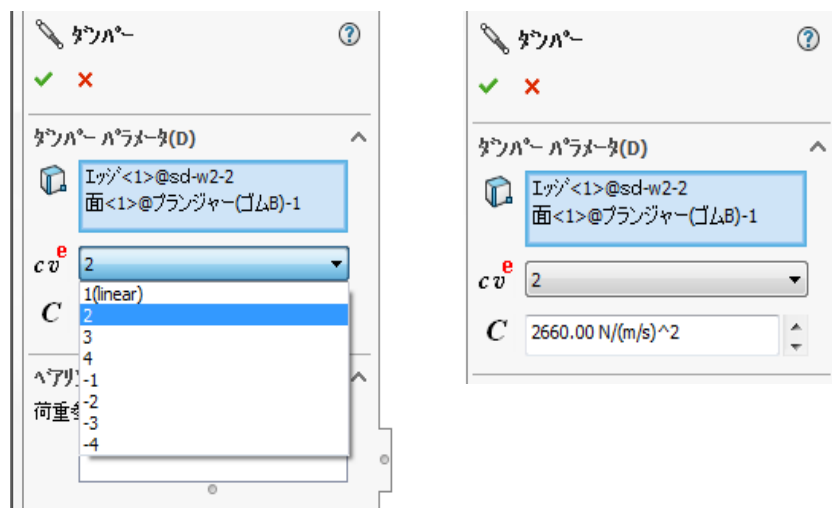


Fig.3-16 Configuration of damping coefficient of syringe

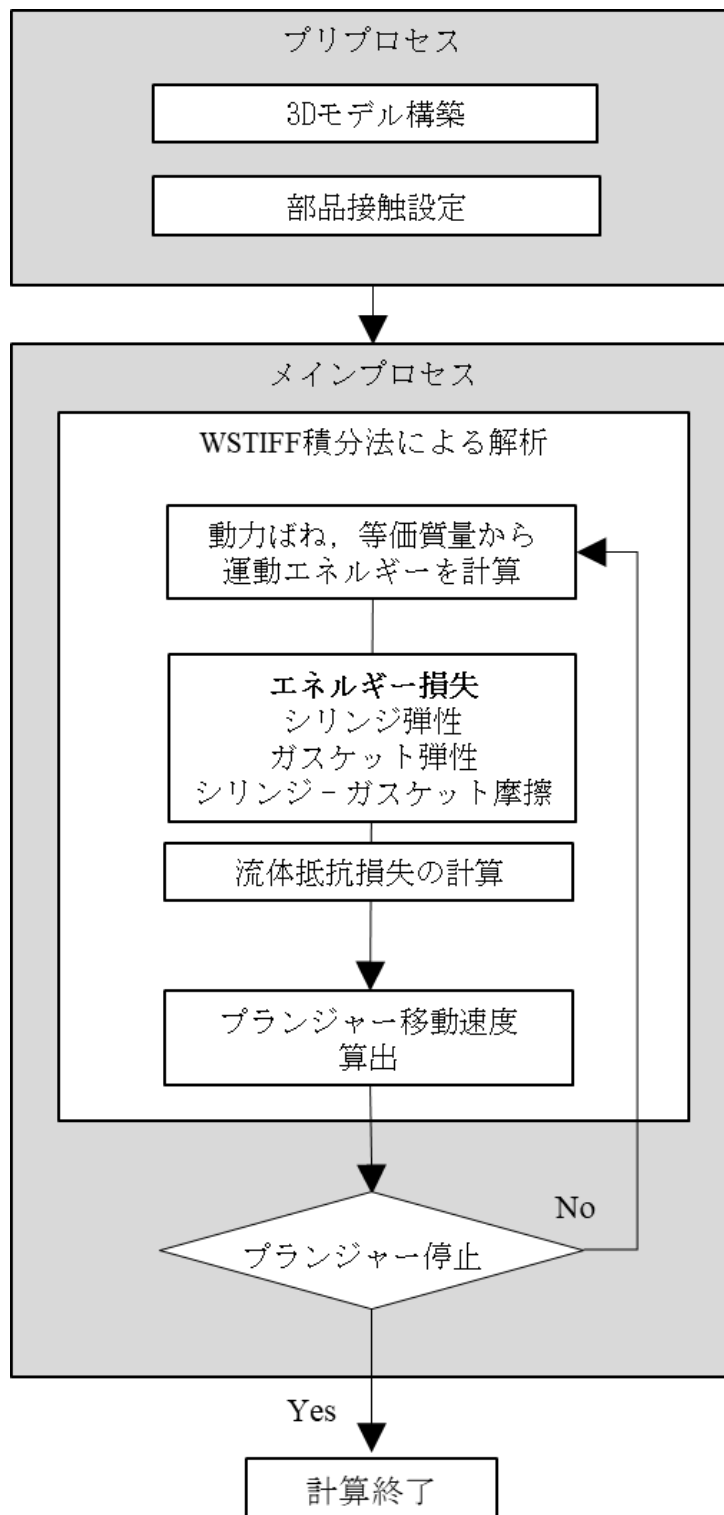


Fig.3-17 Flow chart of the motion analysis

これまで求めてきた値をモーシオン解析に加えてシミュレーションを行い、プランジャーの移動速度 v_1 を求めた。本検討では、モーシオ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。図 3-18 に解析により得られたプランジャーの移動距離を示す。また、図 3-19 にプランジャーの移動速度を示す。プランジャーの移動距離の傾きは徐々に小さくなり、噴射開始から 0.218 秒後に停止する。時間が経過すると傾きが小さくなるのは、噴射に用いているばねが伸びていき弾性エネルギーが小さくなるからである。移動速度は、0.0006 秒で最大速度である 1.05m/s に達し、0.3m/s まで低下した後に徐々に小さくなる。これまでの研究より、本研究で参考としている針なし注射器（Injex50）を使用して、空気中に薬液を噴射した際の噴射時間は約 0.2 秒であることが明らかになっている。シミュレーションを用いて得られた噴射時間が 0.218 秒であることから、本モデルで薬液の噴射時間がよく推定できているといえる。これは、噴射中に継続して影響を与える流体からの抵抗を、ダンパの減衰係数 c_{sy} として計算し、解析に加えたことが大きな要因であると考えられる。

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比較したグラフを図 3-20 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オン解析で求め、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、シリンジの弾性変形は約 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。また、部品の変形についてがプランジャーの移動速度に与える影響を比較した結果を図 3-21 に示す。噴射時に流体の抵抗 (C_{sy}) のみが作用している際のプランジャーの速度が 1.63m/s であるのに対して、部品の変形 ($k_{sy}+k_{ga}$) の作用が加わると 1.09m/s まで減少した。このことから、本研究で解析を行った部品の変形は約 33% の速度低下を引き起こす要因となっていることが確認された。

以上のことから、プランジャーの移動速度には部品の変形が大きく影響しているため、考慮しなければならない要因であることが明らかとなった。

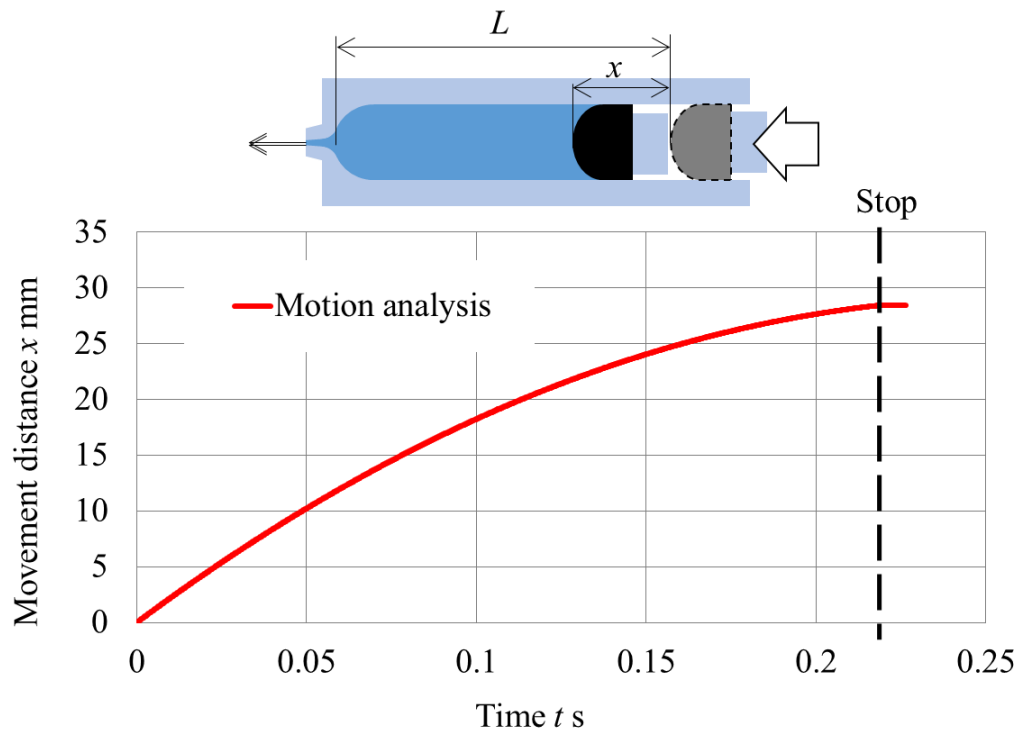


Fig.3-18 Moving distance of plunger in motion analysis

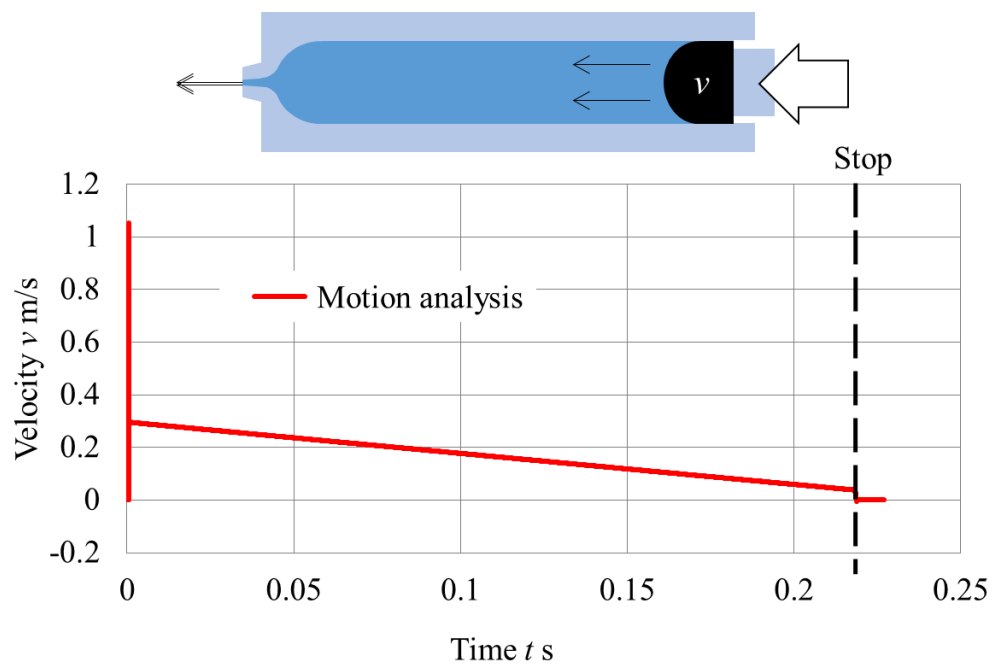


Fig.3-19 Velocity of plunger in motion analysis

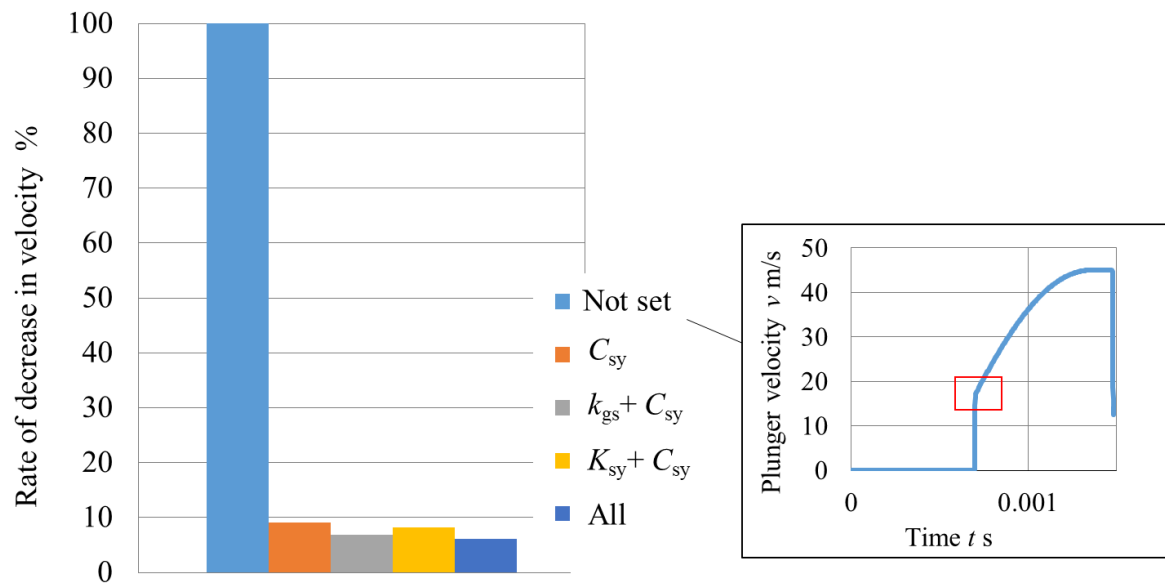


Fig.3-20 Percentage of each parameter on plunger velocity

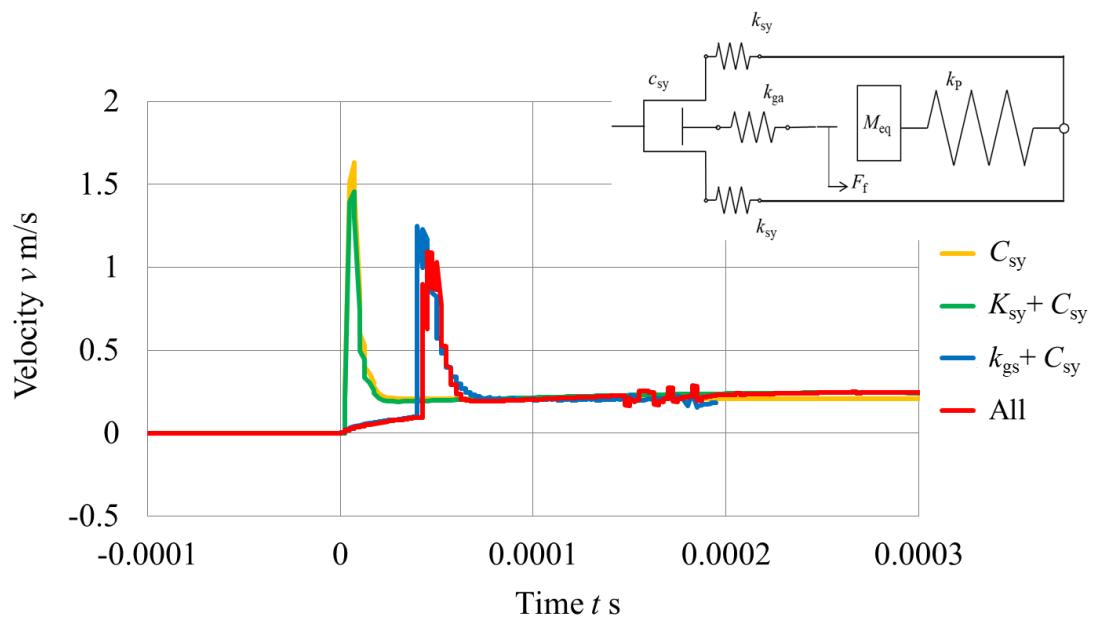


Fig.3-21 Influence of each parameter on plunger velocity

3.6 結言

汎用の 3DCAD ソフトと CAE およびモーシオン解析を用いて、プランジャーの移動速度を求める方法を検討した結果、以下の結論を得た。

- (1) 針なし注射器を力学モデルで表現し、各部品の変形をばね定数として置き換えることで、モーシオン解析時に発生する弾性変形を考慮した運動シミュレーションを可能とした。また、薬液がシリンジから噴射する際の流体抵抗をダンパの減衰係数 c_{sy} として置き換え、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を可能とした。
- (2) 本研究で検討した各部品の変形と流体からの抵抗がプランジャーの速度に与える影響を検証した結果、変形を考慮した場合の速度は、考慮していない場合に比べて 33% 低くなり、速度に大きく影響することを明らかにした。

【参考文献】

- (33) 國枝正春, 実用機械振動学, 理工学社 (1984)
- (34) 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)

4 章 噴射圧力の測定と推定の妥当性の検証

4.1 緒言

第3章でモーシヨ解析手法を確立し、プランジャーの移動速度をシミュレーションすることで噴射圧力を推定できることを示した。本章では針なし注射器のパラメータを変化させて最大噴射圧力の推定値と実験による測定値との比較から本手法の有効性について調べた。また、モーシヨ解析が実際の針なし注射器の噴射現象を正確に模擬できているか検証するために、高速度カメラによる噴射時のシリンジおよびプランジャーの挙動観察を行った。

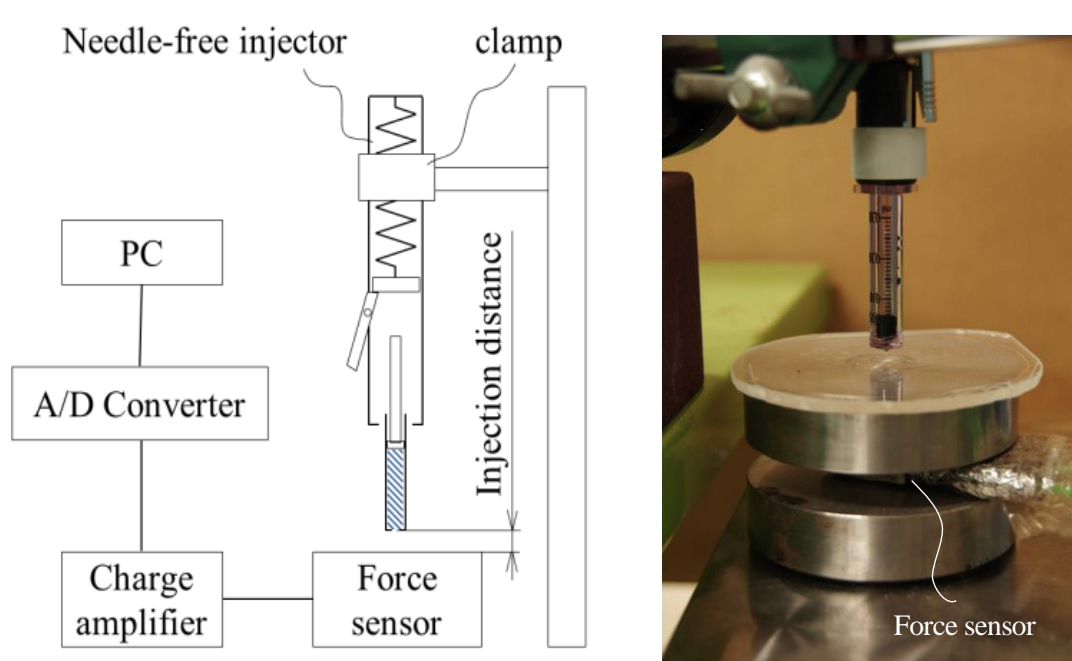
4.2 実験装置および条件

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。噴射圧力は、力センサで測定した噴射力を圧力に換算する方法と、シリンジ表面に張り付けたひずみゲージで測定した軸方向ひずみから内部圧力を計算する方法からそれぞれ求めた。

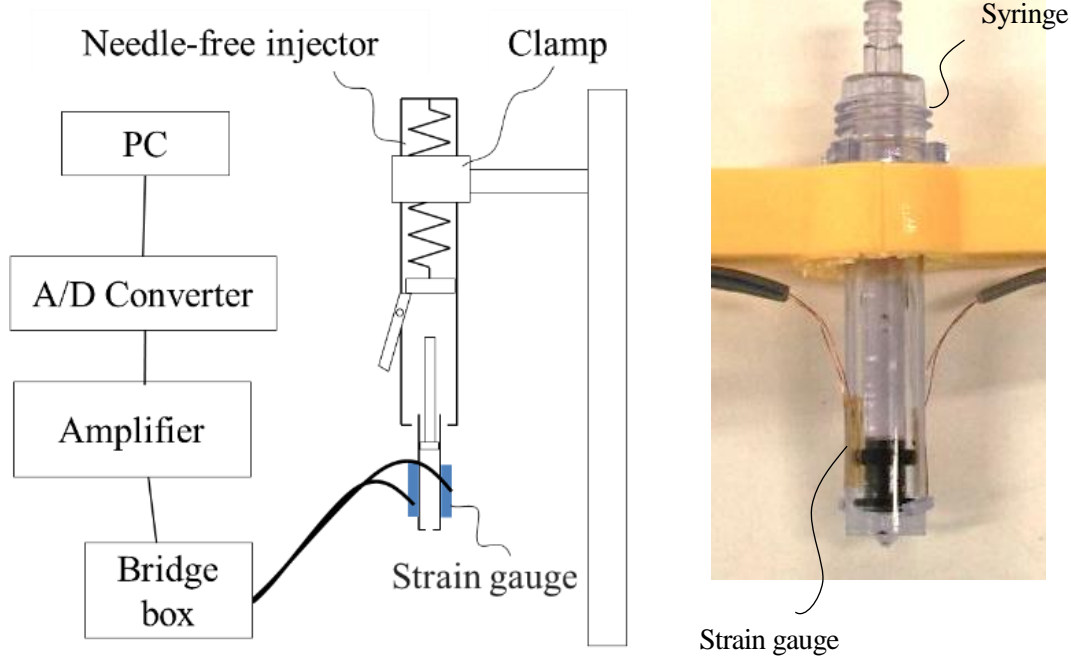
実験にはInjex50用シリンジ(ノズル径約0.2mm)およびプランジャーを使用した。針なし注射器を下向きに固定して生理食塩水0.5mlを噴射した。実験に使用した装置の概略を図4-1示し、実験条件を表4-1に記載する。

Table4-1 Experimental parameters

	Spring1	Spring2	Spring3
Spring constant k N/mm (Elastic force of spring F N)	2.4 (90.5)	4.72 (177.9)	7.55 (259.7)
Impact gap x mm	0, 2.7, 5.0		
Equivalent mass M_{eq} g	10.8		



(a) Setting for Force sensor



(b) Setting for strain gauge

Fig.4-1 Schema of experimental set up

噴射力の測定には水晶圧電型力センサ（KISTLER：9251A）を使用し、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。本実験でのシリンジ先端から力センサまでの距離（Injection distance）は3mmに設定した。実験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。

次に、管の外表面のひずみを測定し圧力を求める方法³⁹⁾を参考に、シリンジ内に発生する噴射圧力をひずみゲージにより測定した。まず、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-3-70-3LICT）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。次に、シリンジの表面に発生するひずみとシリンジの内部圧力の関係を求めるために、FEMによる解析を行った。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 $\varepsilon \times 10^{-6}$ との関係式

$$\varepsilon = 75.2P \quad (4-1)$$

が得られた。これを用いて実験で得られたひずみから内部圧力を計算により求めた。

4.3 実験結果

衝撃隙間5mmでの噴射圧力の測定結果を図4-2に示す。Spring1の場合、最大噴射力は0.406Nであり、これにシリンジ断面積 $3.14 \times 10^{-8} \text{m}^2$ をかけることで最大噴射圧力は12.9MPaとなることが分かる。各条件での噴射圧力も同様に計算した。Spring2の場合、最大噴射力は0.603Nであり、最大噴射圧力は19.2MPaとなる。Spring3の場合、最大噴射力は1.24Nであり、最大噴射圧力は39.5MPaとなる。

衝撃隙間5mmでのシリンジひずみの測定結果を図4-3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(4-1)から最大噴射圧力は10.9MPaとなることが分かる。各条件での噴射圧力も同様に計算した。Spring2の場合、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32.6MPaとなる。

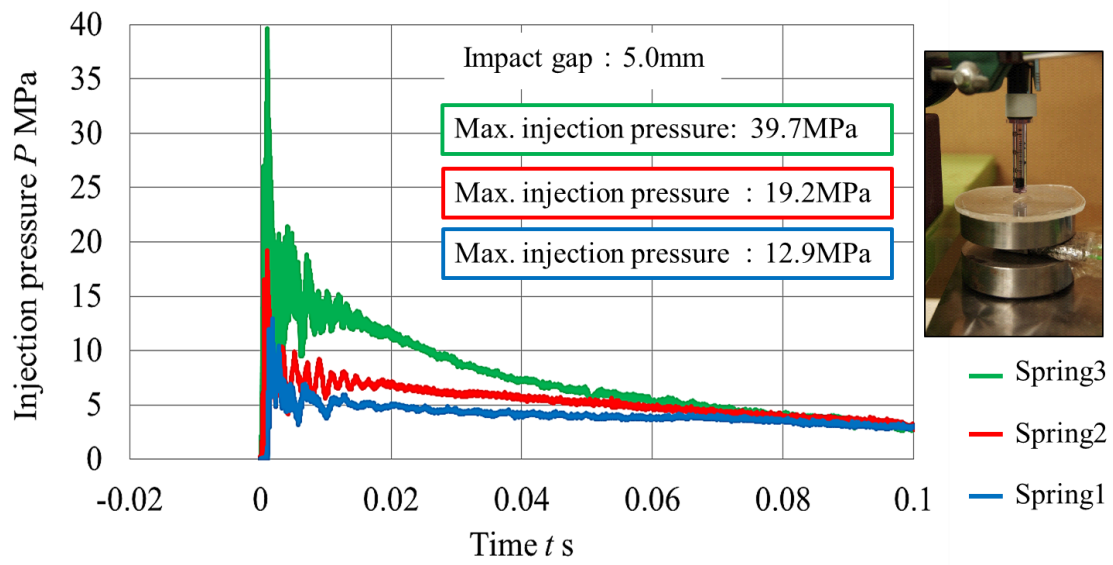


Fig.4-2 Experimental result of injection pressure (measured by force sensor)

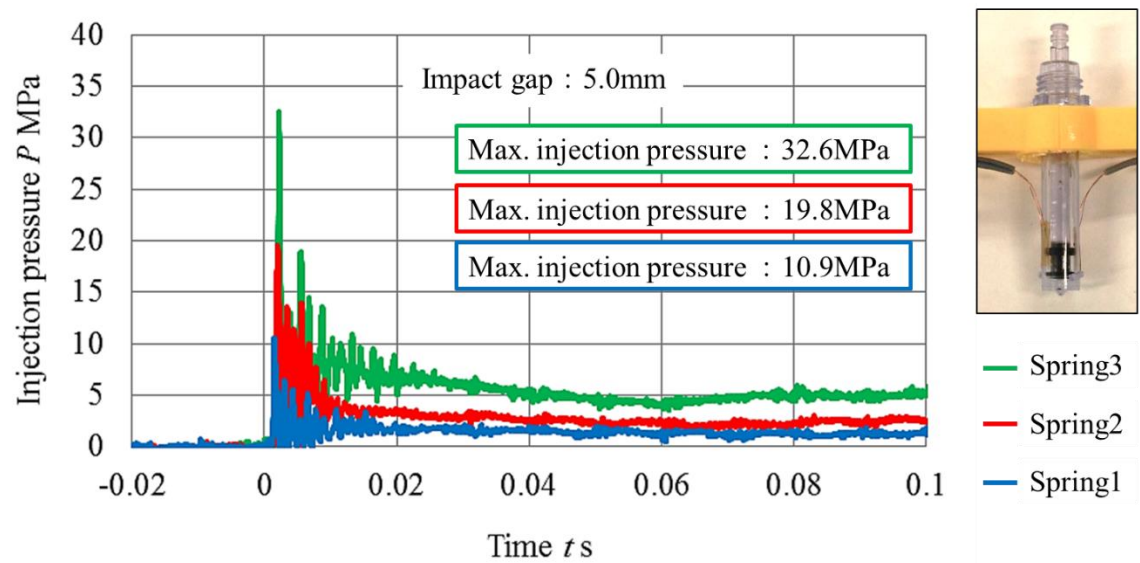


Fig.4-3 Experimental result of injection pressure (measured by strain gage)

以上の結果を踏まえて、最大噴射圧力の測定値とモーシヨ解析を用いて得られたプランジヤーの移動速度から計算される最大噴射圧力の推定値について、比較および考察を行った。最大噴射圧力の推定値は、プランジヤーの移動速度 v_p をシリンジ内の流体の流入速度とみなし、式(4-2)から計算した。

$$P = \frac{\rho v_o^2}{2} = \left(\frac{A_P}{A_o}\right)^2 \frac{\rho v_P^2}{2} \quad (4-2)$$

条件ごとの最大噴射圧力を求めた結果を図 4-4 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。実線はモーシヨ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、平均で約 11.5% であった。Spring1 で差が 20% 程度と高くなっているが、全範囲で最大噴射圧力が 14MPa 以下であり設計に有効ではないことが分かる。そのため、このばねを除いて差を計算すると 7% であり、よく推定できているといえる。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、検討した部品の変形に関する誤差が積み重なっていることや、流体の粘性抵抗などが原因であると推察する。

第 2 章で示したルンゲークッタ法による最大噴射圧力の推定値と本実験の結果を比較したグラフを図 4-5 に示す。2 章での推測のとおり、従来の推定手法による推定値と実験による測定値とでは、最大噴射圧力の値が大きく異なっている。また、衝撃隙間（プランジヤー初速度）の増加による最大噴射圧力の上昇の傾向も大きく異なっていることがわかる。

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ヨ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、流体やシリンジ、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える。

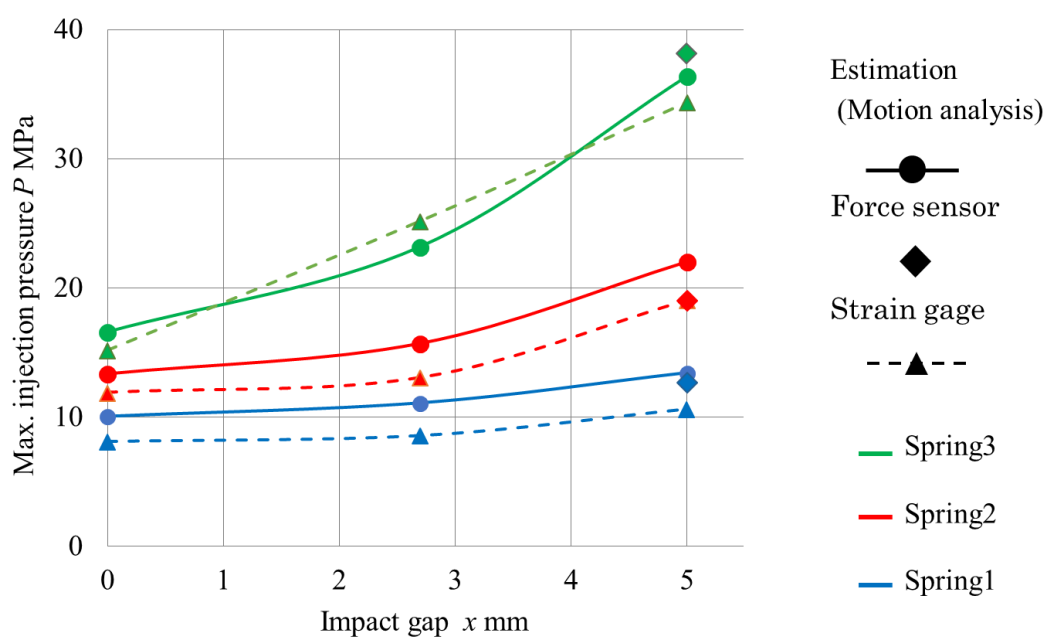


Fig.4-4 Comparison of experimental and estimate result (Estimation by motion analysis)

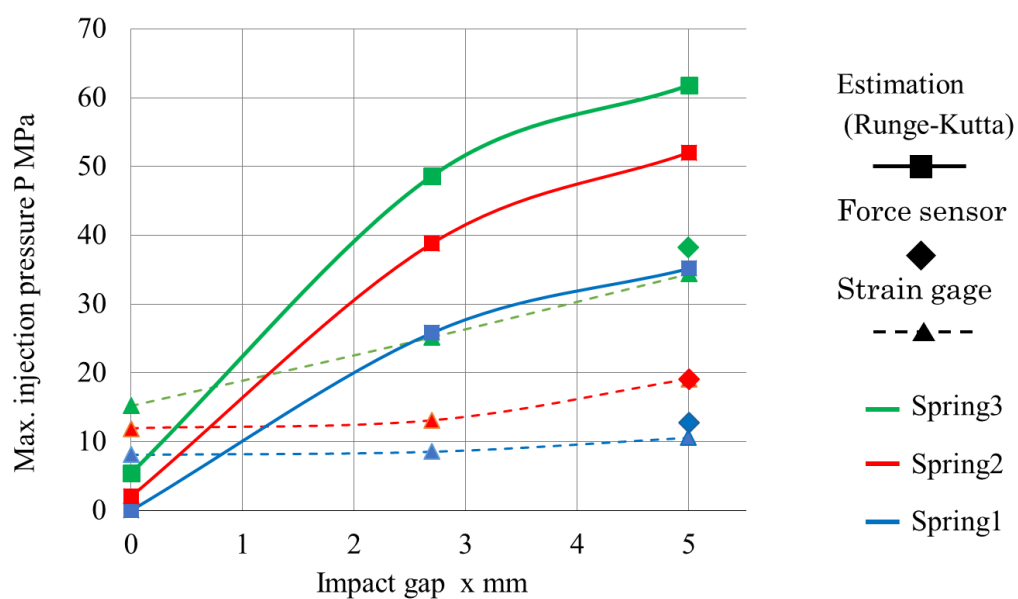


Fig.4-5 Comparison of experimental and estimate result (Estimation by Runge-Kutta method)

4.4 高速度カメラによる噴射の観察

3章では、モーション解析を用いて変形などを考慮した針なし注射器の運動をシミュレーションする手法を示した。しかし、本手法が針なし注射器の運動をどの程度再現できているか検証するためには、実際のプランジャーの挙動と比較を行わなければならない。その際、プランジャーは 0.2~0.4 秒程度しか動作せず、目視でプランジャーの位置を正確に測定することは不可能であるため、高速度カメラを用いて噴射の際のプランジャーの移動速度およびシリンジの挙動の観察を行った。

4.4.1 噴射時の薬液充填部の挙動

プランジャーの挙動は、シリンジ内の圧力変化によって決定すると考えられる。予測される挙動の変化を以下の①~④に示す。

- ①プランジャーが高速で動き、シリンジ内の薬液に圧力がかかる。
- ②シリンジの膨張を引き起こす。
- ③膨張することで見掛け上の内部容積が増加するため、シリンジの移動速度が遅くなる。
- ④シリンジの移動量が減少することで内部圧力は減少し、シリンジは元に戻る。

①~④は圧力の変化によって減衰しながら周期的に繰り返す、やがて定常状態に落ち着くと考えられる。

4.4.2 撮影方法

噴射時の薬液充填部の挙動を観察するために、高速度カメラ (Photron : FASTCAM) によって撮影を行った。実験の様子を図 4-6 に示す。本実験ではフレームレートを 12500fps とした。注射器は垂直下向きに固定し、斜め前方からスポット光源を当てて光量を確保した。高速度カメラから得られた映像をフレームごとの画像に変換し、図 4-7 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。

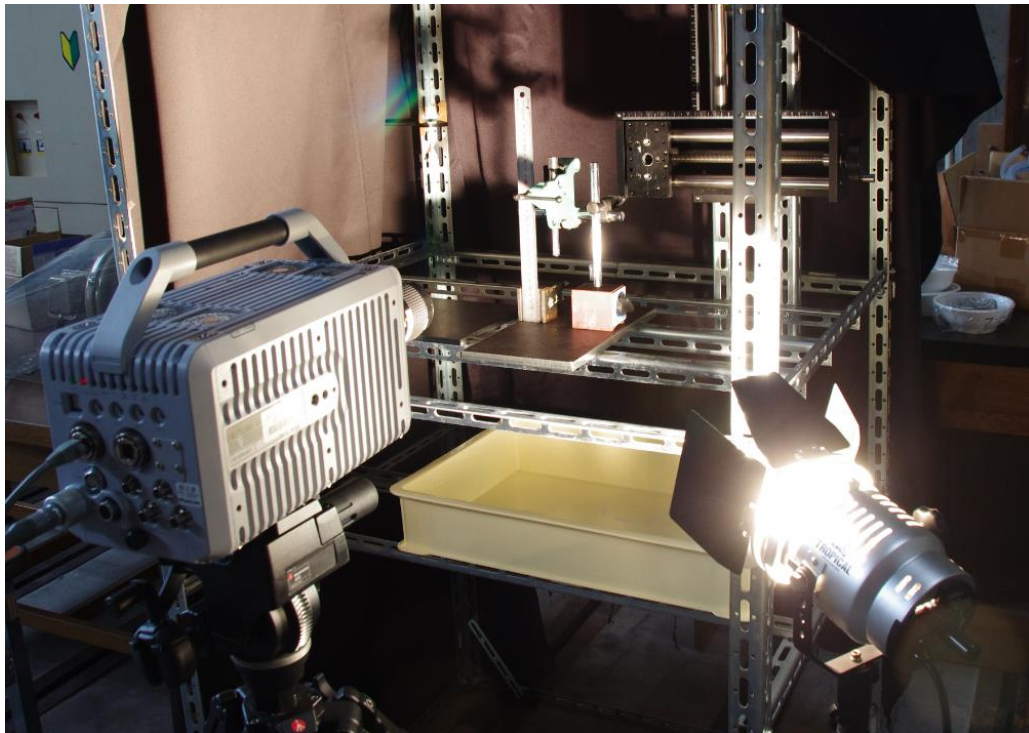
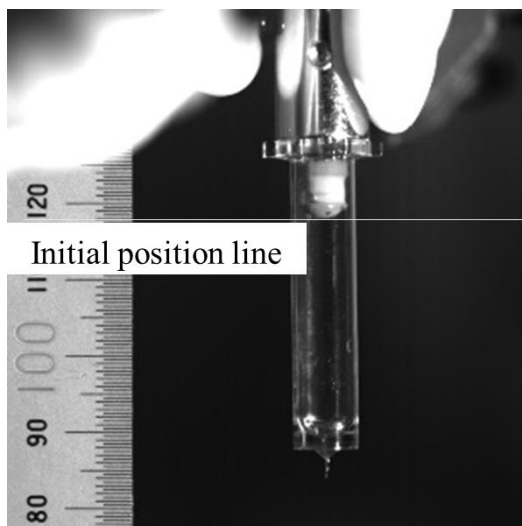
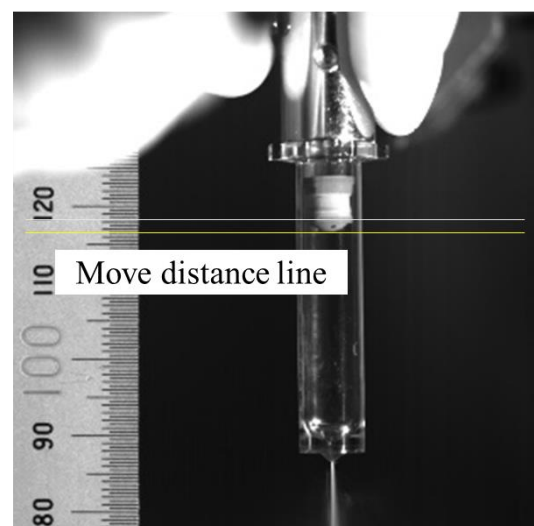


Fig.4-6 Setting of a high speed camera



(a) Initial plunger position



(b) Directly after injection

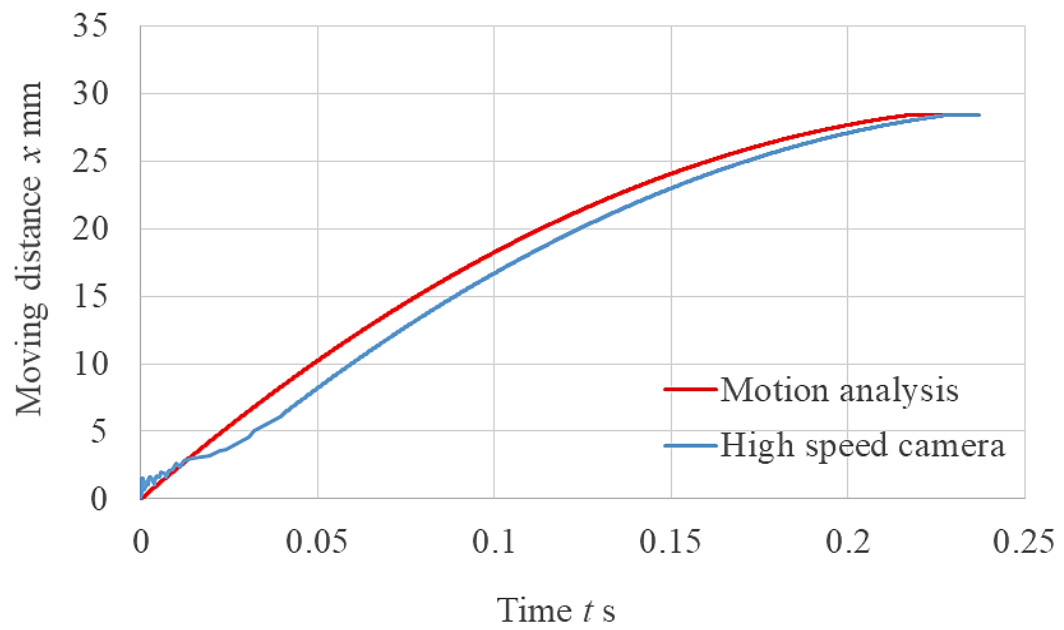
Fig.4-7 Picture taken by a high speed camera

4.4.3 観察結果

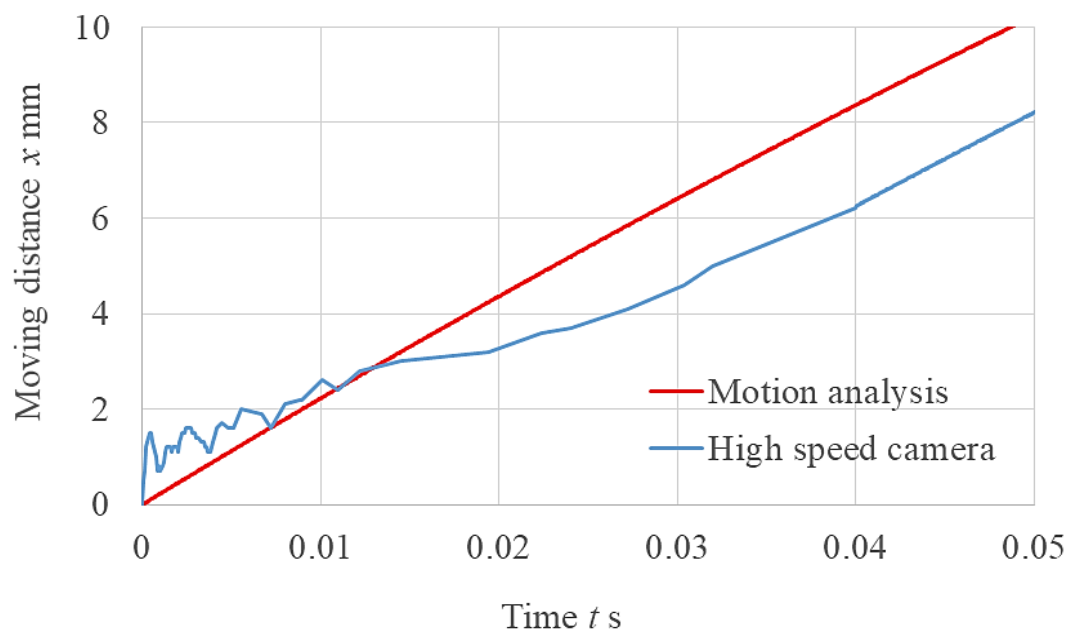
プランジヤーの移動距離および移動速度について、モーシオン解析で得られた計算結果との比較を行った。一例としてモーシオン解析（ばね定数 4.72N/mm, 衝撃隙間 5mm）で得られた移動距離と比較した結果を図 4-8 に示す。図 4-8(a)から、プランジヤー先端の移動距離については全体の傾向がよく一致している。噴射初期の移動距離の変化を拡大表示して図 4-8(b)に示す。高速度カメラで実測したものは、0～0.01 秒まではプランジヤーが大きく変動し、減衰しながら 0.03 秒まで過渡的な振動現象を示すが、それ以降ではモーシオン解析のものと同様の傾きとなっていることが分かる。

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、モーシオン解析でのプランジヤーの移動速度との比較を行った。比較結果を図 4-9 に示す。図 4-9(a)から、噴射初期を除いたプランジヤー移動速度は実験とモーシオン解析の両方で一致していることがわかる。しかし、図 4-9(b)に示す噴射初期のプランジヤ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。このような動的な条件の下で各設計パラメータを検討することで、モーシオン解析に使用する要素の精度をさらに向上できると推察する。

以上のように、モーシオ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ヤーの運動の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。

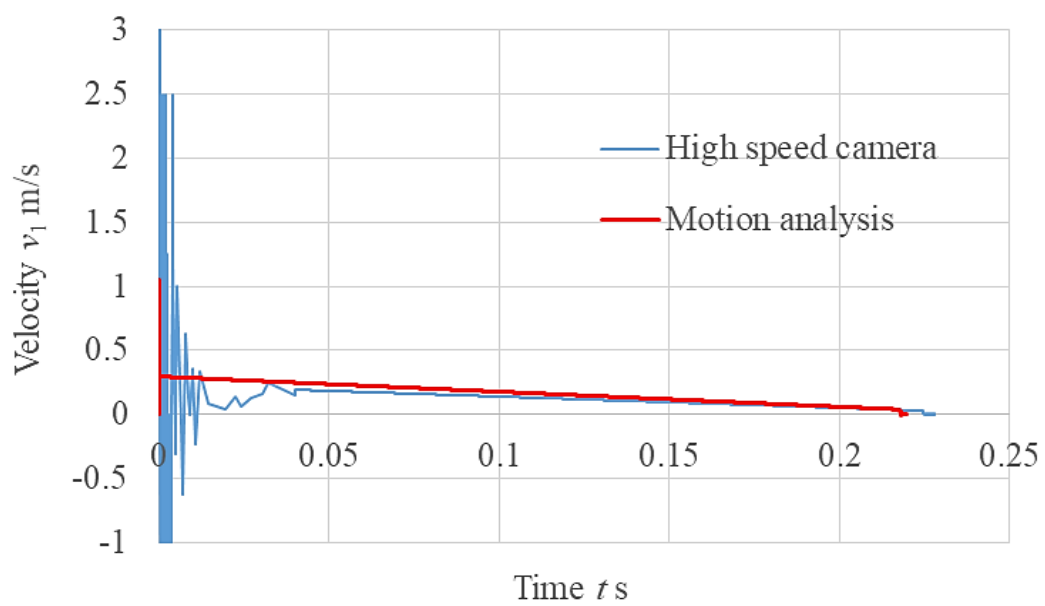


(a) Overall view

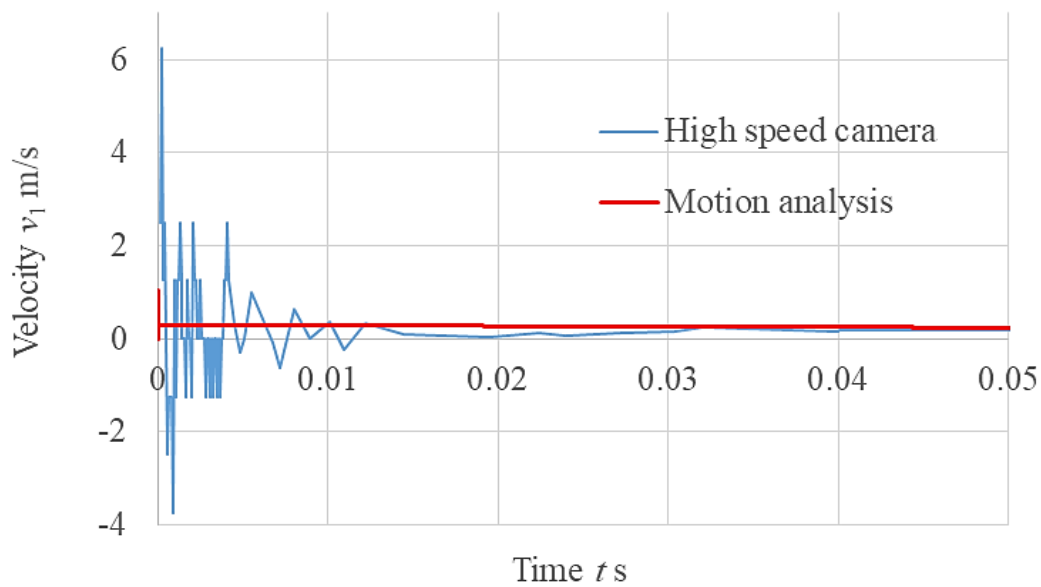


(b) Initial step in injection

Fig.4-8 Moving distance of plunger



(a) Overall view



(b) Initial step in injection

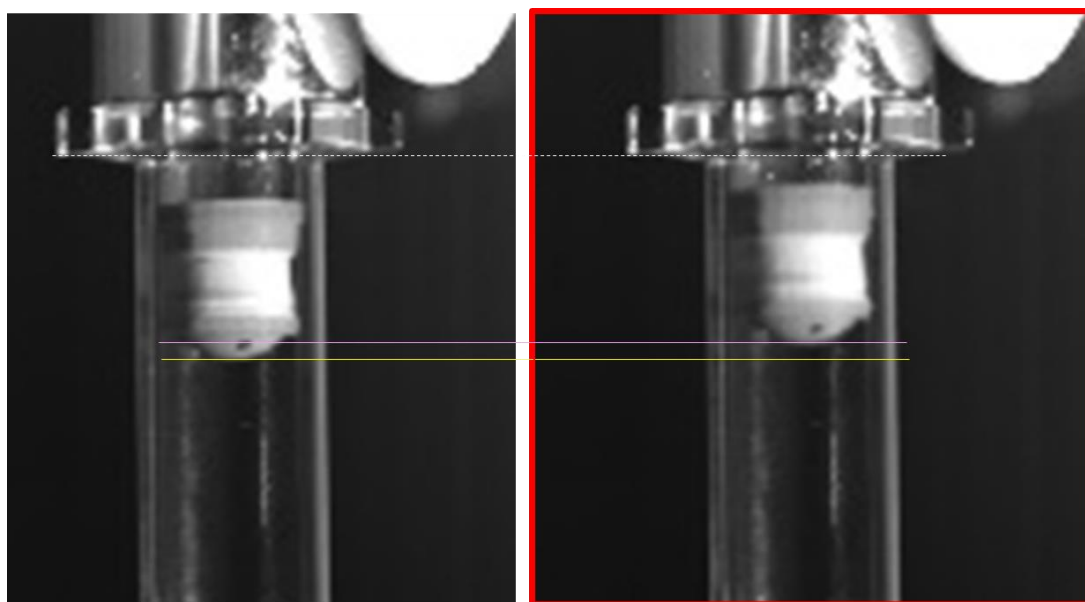
Fig.4-9 Velocity of plunger

4.4.4 噴射時に発生する振動

モーション解析の結果と高速度カメラにより撮影された映像から、プランジャーには噴射初期で過渡的な振動現象が発生していることが明らかとなった。これについて、噴射時の映像を静止画像化してさらに検証を行った。

噴射時のプランジャーの運動を観察したところ、最初にばねの解放によって噴射方向に高速で押し込まれるが、注射器本体側に押し戻される様子が確認された。これを図4-10に示す。この運動は衝撃隙間が大きくなるほど顕著になり、振動は噴射開始後0.01秒間に6回程度発生していた。また、プランジャーが押し戻されている間にも薬液が噴射されていることから、プランジャーの動きと噴射には時間遅れがあることがわかった。

高速度カメラによる観察の結果、噴射の圧力によってシリンジにもわずかに変形が生じている様子が確認された。そこでシリンジの挙動についても静止画により観察を行った。観察の流れを図4-11に示す。まず、静止画像の背景を削除した後に複数枚の画像を重ね合わせることで、シリンジ外形線や噴射された薬液のずれを観察した。画像を重ね合わせた結果を図4-12に示す。シ



(a) 0.24ms～0.32ms

Fig.4-10 Plunger pushed backward by the pressure inside syringe

リンジの伸縮・膨張も確認することができるが、曲がりも生じており、前述したプランジヤーの動きにより内部圧力が変動することで、湾曲と真直を繰り返していることが明らかとなった。この現象がひずみ測定時に振動する波形となって現れていると考えられる。

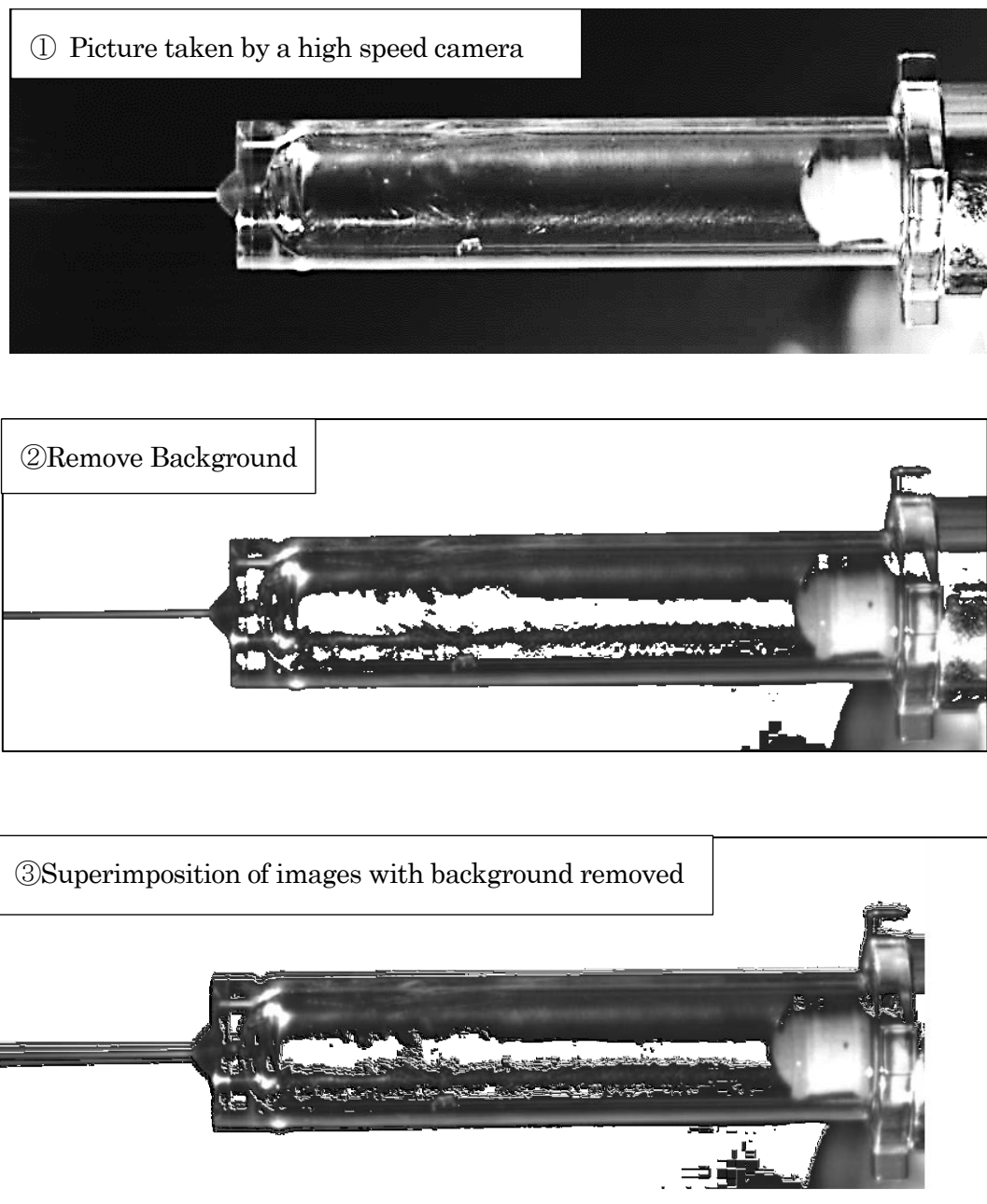


Fig.4-11 Observational flow of syringe deformation

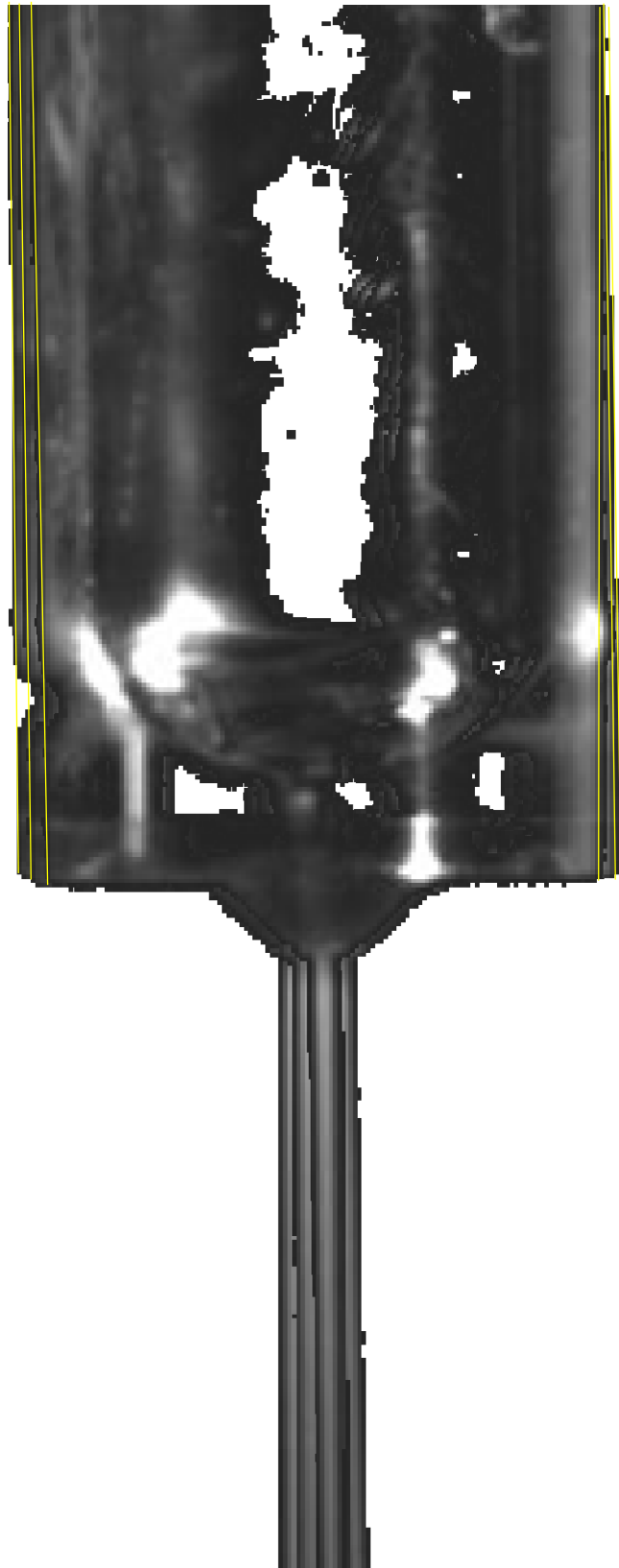


Fig.4-12 Enlarged view of syringe tip

以上のように、針なし注射器による噴射では、薬液充填部で以下の①～⑤の現象を繰り返すことが確認された。

- ①プランジャーが高速で動き、シリンジ内の薬液に圧力がかかる。
- ②シリンジの膨張・伸び・湾曲を引き起こす。
- ③圧力が高くなると、シリンジは注射器本体側に押し戻される。
- ④プランジャーが後退することで内部圧力は減少し、シリンジは元の形に戻る。
- ⑤圧力が減少するとプランジャーは噴射方向への移動を再開する。

4.5 結言

モーション解析を用いた噴射圧力の推定手法の検討と本手法の妥当性について実験的に調べた結果、以下の結論を得た。

- (1) 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、誤差は約 7%であった（設計に有効ではないばね定数 2.4N/mm のばねを除く）。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、推定値は妥当性が確認された。
- (2) 高速度カメラで撮影したプランジャーの移動速度とシミュレーション結果を比較した結果、噴射初期を除いたプランジャー移動速度は両者で一致していることを確認した。また、動的な条件下での推定を詳細に行うことで、さらに推定の精度高められる可能性を見出した。

【参考文献】

- (35) 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, (2014), No. 820

第5章 結論

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, その需要が拡大している. 本研究では, 汎用の 3DCAD や CAE といった開発ツールを用いて, 針なし注射器を評価するうえで必要不可欠な噴射圧力を推定する手法を検討した. 複数の剛体がばねやダンパで連結されたモデルを取り扱うモーシオン解析により, 皮膚貫通に必要な最大噴射圧力の推定を行った. 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, モーシオン解析のシミュレーション要素であるばねやダンパに置き換えた. 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, 力センサおよび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. 第 2 章から第 4 章にわたって検討した針なし注射器の噴射圧力について, 得られた結果を以下に述べる.

- (1) 過去に報告されている噴射圧力の推定手法から実際の噴射条件をパラメータとして推定値を求めたところ, 推定が妥当ではない範囲が存在する可能性を見出した. 検証の結果, 部品の変形が考慮されていないことを明らかにした.
- (2) 各部品の変形を考慮したばね定数と, 流体の抵抗を考慮した減衰係数を検討し, モーシオン解析による噴射時の運動シミュレーションを可能とした.
- (3) 本研究で検討した各部品の変形と流体からの抵抗がプランジャーの速度に与える影響を検証した. 本研究の条件では, 変形を考慮した場合の速度は, 考慮していない場合に比べて 33% 低くなることを確認した. これより部品の変形は速度に大きく影響することを明らかにした.
- (4) モーシオン解析を用いた噴射圧力の推定手法の検討と本手法の妥当性について実験的に調べた. 推定値と実験値を比較すると, その差は約 1~3MPa であり, 誤差は約 7% で

あった（設計に有効ではないばね定数 2.4N/mm のばねを除く）。

- (5) 高速度カメラで撮影したプランジャーの移動速度とシミュレーション結果を比較した結果、噴射初期を除いたプランジャー移動速度は両者で一致していることを確認した。

以上より、本論文で扱ったモーション解析による推定手法によって最大噴射圧力の推定することが可能となったため、本手法は設計の省力化に有効であるという結論を得た。

謝辞

本研究の遂行、学位論文の作成にあたり、多くの方々から様々なご指導とご助言、およびご協力をいただきました。以下に記して、深く謝意を表します。

新潟大学工学部機械システム工学科教授の新田勇先生には、指導教官として本研究の全般について終始懇切丁寧なご指導をいただきました。前指導教員の退職にともなう指導教員の引継ぎを快諾してくださり、研究の進捗が滞ることや体調面の不調が数多くあったにもかかわらず、常にあたたかな励ましとご配慮をいただき、何とか論文として纏め上げることができました。ここに深く感謝申し上げます。

新潟大学工学部機械システム工学科教授の松原幸治先生、同機械システム工学科准教授の横山誠先生、同機械システム工学科教授の鳴海敬倫先生には、ご多忙にもかかわらず本論文の副査をお引き受けいただき、ご指導とご鞭撻を賜りましたことに深く感謝を申し上げます。

本研究内容は、筆者が新潟大学工学部時代からお世話になっており、当時この分野に導きいただきました新潟大学技術経営研究科元教授の高橋直紀先生と I N J E X 社の福島正義会長に多くのご指導とご鞭撻をいただきました。心より感謝いたします。

長岡工業高等専門学校 of 青柳成俊副校長、吉野正信前機械工学科長、大石耕一郎機械工学科学科長および機械工学科の教員の皆様には、3 年半の間、学位取得にあたり業務負担の軽減など多大なご配慮と励ましの言葉をいただきました。このような機会を与えてくださった長岡高専の皆様に厚く感謝申し上げます。

最後になりましたが、多数の研究用サンプルを提供していただいた株式会社タカギセイコーの皆様と AJEX 社の皆様、書類作成や論文研修の際に大変お世話になりました海津圭子様とトライボロジー研究室の学生の皆様、その他、本研究の推進に対してご指導ご鞭撻いただきました多くの皆様に深甚の謝意をここに表します。