

## ¿TIENES FOBIA A LAS AGUJAS?

## DO YOU HAVE A PHOBIA OF NEEDLES?

Rafael Zaca Morán<sup>1,3</sup>  
Doris Giovanna Mitre Martínez<sup>2</sup>  
Plácido Zaca Morán<sup>2</sup>  
Juan Castillo Mixcoatl<sup>3</sup>  
Rubén Ramos García<sup>4</sup>  
Juan Pablo Padilla Martínez\*

<sup>1</sup>División de Posgrado, Universidad Politécnica de Tulancingo,  
Tulancingo, Hidalgo, 43629  
<sup>2</sup>Instituto de Ciencias, BUAP, Puebla, 72050  
<sup>3</sup>Facultad de Ciencias Fisicomatemáticas, BUAP, Puebla, 72050  
<sup>4</sup>Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica, INAOE,  
Tonantzintla, Puebla, 72840

juan.padilla@correo.buap.mx\*

## Abstract

Do you feel stressed or anxious every time you get a shot? Then this article will interest you! Currently, there is an innovative technology that makes it possible to administer drugs to the human body without needles, thanks to jet injectors. This type of injector generates a column of liquid with a micrometric diameter that is ejected at a very high speed in order to penetrate the tissue by its own momentum. Initially, jet injectors used mechanical or electromechanical methods to operate. However, in the last 10 years, our group has explored a novel technique based on optical cavitation, which involves the formation, growth and collapse of a vapor bubble in a liquid, induced by a laser. Our group has used this technique to develop needle-free injections using a laser to generate the necessary impulse and expel the liquid at high speeds, demonstrating that they can penetrate skin models. This optical technique is proving to be an effective and less invasive alternative for drug delivery. It could also eliminate the unpleasant sensations associated with traditional injections. In short, jet injectors represent a revolution in drug delivery by eliminating the need for needles and reducing patient anxiety. In the near future, we may be able to say goodbye to needles and receive treatments more comfortably and without fear. The era of needle-free injections is fast approaching.

**Keywords:** Needle-free injections, jet injectors, optical cavitation.

## Resumen

¿Te has sentido estresado o con miedo cada vez que te ponen una inyección? ¡Entonces este artículo te interesa! Actualmente, existe una tecnología innovadora que permite administrar fármacos en el cuerpo humano sin necesidad de agujas, y esto es gracias a los inyectoros a chorro. Este tipo de inyectoros generan una columna de líquido de diámetro micrométrico, expulsada a grandes velocidades, con el objetivo de penetrar el tejido mediante su propio impulso. Inicialmente, los inyectoros a chorro utilizaban métodos mecánicos o electromecánicos para su funcionamiento. Sin embargo, en los últimos años nuestro grupo de investigación ha explorado una técnica novedosa basada en la cavitación óptica, la cual implica la formación, crecimiento y colapso de una burbuja de vapor dentro de un líquido mediante un láser. Nuestro grupo ha utilizado esta técnica para desarrollar inyecciones sin aguja, utilizando un láser para generar el impulso necesario y expulsar el líquido a altas velocidades, demostrando que pueden penetrar modelos de piel. Esta técnica óptica está demostrando ser una alternativa eficaz y menos invasiva en la administración de medicamentos. Además, podría eliminar las sensaciones desagradables asociadas con las inyecciones tradicionales. En resumen, los inyectoros a chorro representan una revolución en la administración de medicamentos al eliminar la necesidad de agujas y disminuir la ansiedad en los pacientes. En un futuro próximo, podríamos despedirnos de las agujas y recibir tratamientos de forma más cómoda y sin temor. La era de las inyecciones sin agujas está cada vez más cerca.

**Palabras clave:** Inyecciones sin aguja, inyectoros a chorro, cavitación óptica

## Inyectores libres de aguja

Desde hace más de 150 años, las inyecciones con aguja han sido el método más común para la entrega de fármacos o medicamentos hacia el interior del cuerpo humano (Chavan, 2013) y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que al año se administran alrededor de 12 billones (millón de millones) de inyecciones para propósitos médicos, donde el 3% es usado para inmunización (Pepin, 2014). Sin embargo, estas cifras aumentaron significativamente en los últimos dos años debido a campañas de vacunación por la pandemia de COVID-19. Se calcula que de todos los residuos (jeringas/aguja) generados por esta actividad, aproximadamente un 85% son desechos no peligrosos y el 15% restante se considera material peligroso que puede ser infeccioso (Bell, 1997; Mitragotri, 2005). Aunque existen protocolos para el correcto desecho de agujas, no todas son eliminadas correctamente después de su uso, por lo que este 15% representa un potencial riesgo de infección de enfermedades como Hepatitis B, Hepatitis C y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en pacientes de los hospitales, en el personal sanitario y en la población en general.

Debido a lo anterior, la investigación y desarrollo de dispositivos libres de aguja ha recibido mucha atención en los últimos años. Sin embargo, cabe mencionar que esta tecnología no es del todo reciente, fue desarrollada en la década de 1930 para programas de vacunación masiva contra la viruela, la poliomielitis y el sarampión (Mitragotri, 2005; Mitragotri, 2006). Estos primeros inyectores usaban la compresión mecánica para forzar al fluido pasar a través de un pequeño orificio o boquilla, produciendo un chorro líquido de alta presión que podía penetrar la piel y el tejido subcutáneo y así administrar la vacuna (Mitragotri, 2005; Mitragotri, 2006). Sin embargo, se dejaron de usar por varios años debido a que empleaban la misma boquilla para inyectar a todos los individuos, provocando la transmisión de patógenos entre individuos. A pesar de ello, la investigación de los inyectores a chorro continua y actualmente existen diversos tipos, los cuales pueden clasificarse de acuerdo con el principio físico de funcionamiento. Entre los inyectores más comunes se encuentran los mecánicos y electromecánicos, los cuales hacen uso de un resorte (Mohizin, 2018; Rohilla, 2019) o gas comprimido (Moradiafrapoli,

2017; Barolet, 2018), piezoeléctricos (Römgens, 2016) o actuadores de fuerza de Lorentz (Taberner, 2012). En los últimos 10 años la inyección a chorro ha sido investigada mediante métodos ópticos basados en el fenómeno de cavitación (Brennen, 2014), la cual puede ser inducida mediante el uso de láseres pulsados (Franco-Gómez, 2021) o de onda continua (Rodríguez, 2017). A continuación, se describe al lector brevemente cada uno de estos mecanismos, enfocando nuestra atención en los inyectores ópticos y en especial a los que emplean láseres de onda continua, llamando a estos últimos como inyectores basados en el fenómeno de termocavitación (Rodríguez, 2017; Cu, 2020).

## Inyectores mecánicos

Existen dos tipos de inyectores basados en métodos mecánicos: el primero emplea la expansión de un gas o aire comprimido, y el segundo la expansión de un resorte, ambos inyectores se encuentran disponibles comercialmente (Mohizin, 2018). En el primer tipo de inyector, el gas comprimido puede ser suministrado por un compresor de aire o por generación de gas por medios químicos. El gas en el cartucho se libera por activación mecánica o eléctrica y su expansión acelera un pistón (Figura 1.a), que a su vez empuja el fluido que se inyectará creando un impulso de alta presión (Barolet, 2018). Este impulso de alta presión hace que una pequeña cantidad del fármaco se expulse a alta velocidad (~200 m/s) perforando la piel. Posteriormente, la fase restante de inyección procede con una menor presión de impulso para crear chorros con velocidades de 100-150 m/s, los cuales se dispersan por el canal de penetración producido por la fase anterior. Las profundidades de penetración de estos dispositivos pueden controlarse variando la presión de suministro y expandiendo el volumen (Dukare, 2018). La desventaja de alguno de estos dispositivos es que pueden llegar generar mal olor debido a la reacción química, haciéndolos menos atractivos en comparación con un dispositivo de compresión de aire; sin embargo, estos pueden llegar a ser voluminosos debido al cartucho o compresor (Barolet, 2018).

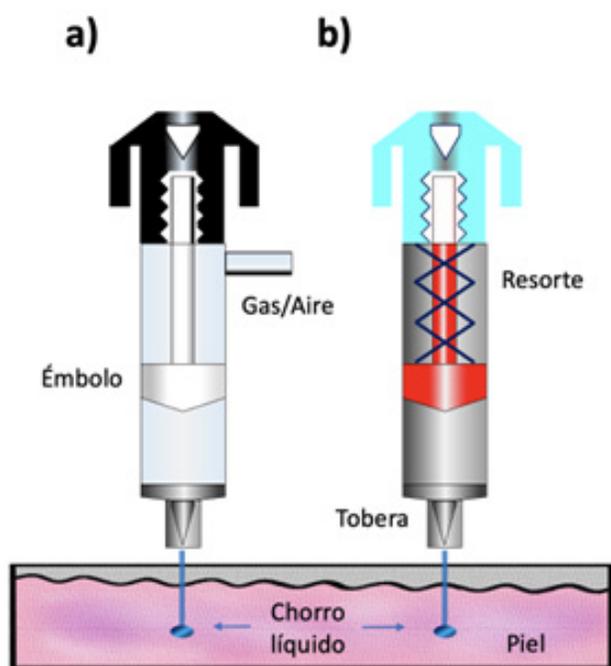


Figura 1. Inyectores basados en métodos mecánicos: a) por expansión de un gas o aire comprimido y b) por expansión de un resorte. Esquema elaborado por el grupo de trabajo del Centro de Investigación en Fisicoquímica de Materiales del ICUAP-BUAP.

El segundo tipo de inyector emplea la energía almacenada durante la compresión mecánica de un resorte (Figura 1.b), la cual es liberada al presionar un gatillo y utilizada para acelerar un pistón, el cual expulsará al líquido a través de un orificio situado en un extremo del cartucho (Rohilla, 2019). La fuerza motriz generada por este dispositivo se rige por la ley de Hooke (describe cuánto se alarga un resorte bajo una cierta fuerza) (Mohizin, 2018), por lo cual, al ajustar la fricción del pistón y la compresión del resorte, se puede controlar el rango de velocidad del chorro expulsado (80-200 m/s). Una de las desventajas de este dispositivo, es que el resorte se debe volver a comprimir manualmente para la próxima inyección y este puede ser retirado en caso de ser necesario (Barolet, 2018).

### Inyectores electromecánicos

Este tipo de inyector emplea un actuador piezoeléctrico para acelerar un chorro líquido (40-130  $\mu\text{m}$  de diámetro) a velocidades entre 50 y 160 m/s, para la penetración cutánea y la administración de fármacos (Stachowiak, 2007). Un actuador piezoeléctrico es un dispositivo que tiene incorporado un piezoeléctrico (un cristal que es sometido a tensiones mecáni-

cas) que permite accionar cualquier dispositivo para llevar a cabo determinado movimiento o acción. El inyector emplea una microboquilla acrílica hecha a medida, en donde se coloca un émbolo o pistón. El émbolo está conectado al cristal piezoeléctrico, que se activa mediante un generador de pulsos (Hogan, 2015), por lo que la expansión del piezoeléctrico está en función del voltaje aplicado y, por tanto, el volumen inyectado puede ser controlado electrónicamente (Figura 2.a) (Trimzi, 2019). Los inyectores basados en la fuerza de Lorentz son similares a los que usan piezoeléctricos, la diferencia radica en que el pistón o émbolo está conectado a un motor de fuerza de Lorentz, el cual comprende una bobina de cobre enrollada firmemente y un circuito magnético para producir la fuerza de actuación (Shergold, 2006), como se observa en la Figura 2.b.

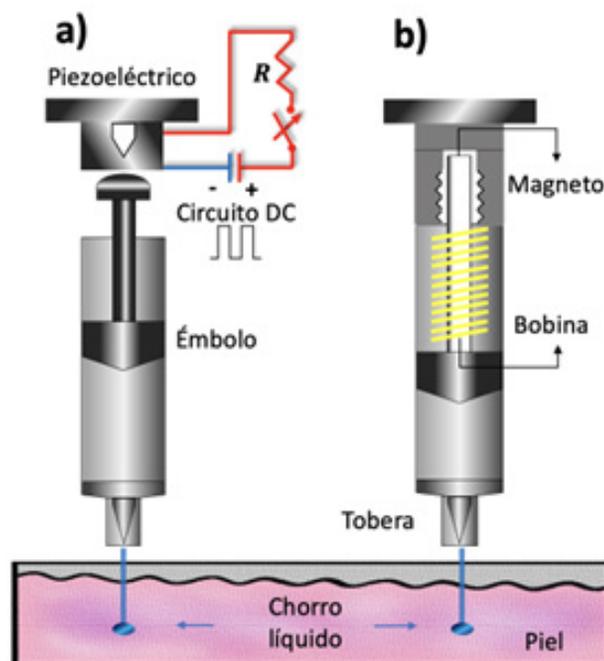


Figura 2. Inyectores basados en métodos electromecánicos: a) mediante un piezoeléctrico y b) por motor de fuerza de Lorentz. Esquema elaborado por el grupo de trabajo del Centro de Investigación en Fisicoquímica de Materiales del ICUAP-BUAP.

### Inyectores ópticos

En los últimos 10 años, la inyección por chorro líquido de alta velocidad ha sido investigada a través del fenómeno de cavitación óptica (Zaca-Moran, 2020; Padilla-Martinez, 2013; Ramirez-SanJuan, 2010). El uso de láseres tiene la ventaja de que puede concentrar la energía

de los fotones (partículas que transportan la energía en las diferentes formas de radiación electromagnética) en una región muy pequeña, por lo que el tamaño del inyector podría reducirse mediante el uso de una fibra óptica (Han, 2010). Esta clase de inyector puede clasificarse en dos tipos dependiendo del láser utilizado, el cual puede ser pulsado o de onda continua. En los láseres pulsados, el haz o rayo láser se interrumpe a intervalos regulares para permitir que la energía se acumule y alcance una mayor potencia de pico que con los láseres de onda continua.

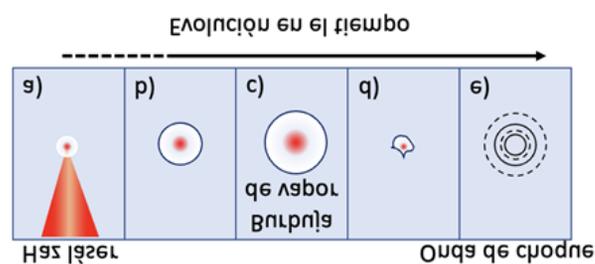


Figura 3. Dinámica de una burbuja de cavitación: a) generación, b) crecimiento, c) radio máximo, d) colapso y e) emisión de la onda de choque. Esquema elaborado por el grupo de trabajo del Centro de Investigación en Físicoquímica de Materiales del ICUAP-BUAP.

La mayoría de los inyectores ópticos basados en cavitación por láser pulsado reportados en la literatura, emplean el uso de un tubo capilar para la generación del chorro líquido (Hogan, 2015; Krizek, 2020), o constan de dos depósitos separados por una membrana elástica termorresistente (Han, 2010; Rohilla, 2020), los cuales contienen de forma independiente agua y el fármaco. En ambos casos, la generación del chorro líquido se lleva a cabo enfocando el láser pulsado en el interior del tubo capilar o en el interior de una cámara llena de agua, donde la vaporización abrupta de una pequeña parte de líquido es provocada por la absorción de la energía luminosa del pulso láser, dando como resultado la formación de una burbuja de vapor, la cual crece y colapsa, emitiendo una onda acústica de gran amplitud denominada onda de choque (Figura 3). En el caso de los tubos capilares, la rápida expansión de la burbuja y la onda de choque se propagan en el interior del tubo, expulsando el líquido en el extremo abierto (Rohilla, 2020). En el caso de los inyectores basados en el uso de cámaras, la expansión de la burbuja en combinación

con la onda de choque deforma la membrana elástica expulsando el líquido a través de una tobera o micro canal en forma de chorro, como se muestra en la Figura 4.a. Pruebas de penetración han sido llevadas a cabo para ambos inyectores, reportando excelentes resultados en modelos de tejido como geles de agar, agrosa y piel de cochino.

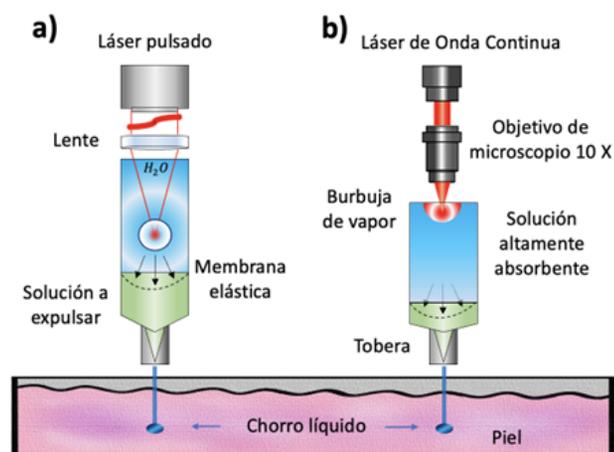


Figura 4. Inyectores basados en métodos ópticos: a) mediante cavitación por láser pulsado y b) por cavitación por láser de onda continua (termocavitación). Esquema elaborado por el grupo de trabajo del Centro de Investigación en Físicoquímica de Materiales del ICUAP-BUAP.

En los inyectores basados en termocavitación, el mecanismo físico de formación de la burbuja es la absorción lineal de la energía de los fotones generando una región de agua sobrecalentada (~300 °C), seguida de una transición explosiva de fase líquido-vapor. Una vez inducida la burbuja de termocavitación, esta crece hasta llegar a su radio máximo (ver Figura 4.b) y posteriormente colapsa, emitiendo una onda acústica (Padilla-Martinez, 2013). Los inyectores basados en este fenómeno, al igual que los inyectores que emplean un láser pulsado se basan en el uso de cámaras (Chavan, 2023; Mitragotri, 2005; Rohilla, 2020). En la mayoría de estos inyectores, el rápido crecimiento de la burbuja es empleado como un émbolo mecánico, para expulsar el líquido a través de una tobera, canal o tubo capilar (Figura 4.b). En el 2020, nuestro grupo de trabajo reportó un inyector basado en el fenómeno de termocavitación, en el cual se estudió la concentración de la onda acústica producida por el colapso de la burbuja dentro de una cavidad elíptica

truncada (Zaca-Moran, 2020). Aquí, el colapso de la burbuja y emisión de la onda se produce en uno de los focos de la cavidad y, debido a la geometría del inyector, es enfocada en el foco superior expulsando líquido en forma de chorro al exterior. Con este primer prototipo de inyector, se logró expulsar chorros líquidos a una velocidad máxima de 20 m/s, con longitudes del chorro de 16 mm y diámetro de  $\sim 200 \mu\text{m}$  (Zaca-Moran, 2020).

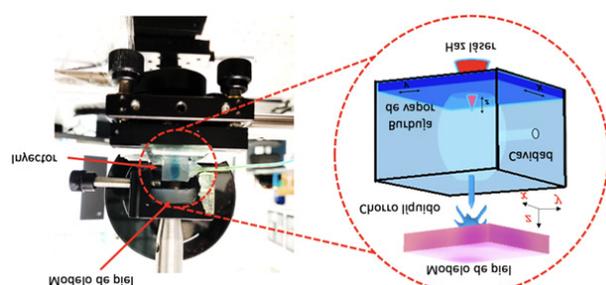


Figura 5. Inyector a chorro basado en el fenómeno de termocavitación. Imagen proporcionada por el grupo de investigación del Centro de Investigación en Físicoquímica de Materiales del ICUAP-BUAP.

Pocos años después, el inyector mencionado anteriormente fue re-diseñado y fabricado en una impresora 3D de alta resolución empleando un material polimérico (Figura 5). En este nuevo inyector, se incorporó un canal de expulsión de  $250 \mu\text{m}$  de radio y  $200 \mu\text{m}$  de longitud, con el que se logró generar chorros líquidos a una velocidad máxima de 84 m/s, los cuales fueron utilizados para penetrar geles de agar, un modelo de piel ampliamente utilizado en la ingeniería de tejidos. Las pruebas de penetración fueron realizadas por triplicado a diferentes concentraciones, desde 1% a 2% y visualizadas mediante el uso de una cámara rápida. Los resultados obtenidos hasta el momento muestran que la máxima profundidad de penetración fue de  $\sim 3 \text{ mm}$ , después de que 6 chorros líquidos impactaran consecutivamente el gel de agar a una concentración del 1.0% (como se muestra en la Figura 6), lo cual los hace atractivos para la administración subcutánea de fármacos, por ejemplo, algunas vacunas, pruebas de alergia y tatuajes médicos.

La Figura 6, muestra la evolución temporal y penetración del chorro líquido en el interior del maniquí de piel a una concentración de 1.0%.

De acuerdo con la literatura, esta concentración de agar proporciona un módulo de elasticidad entre 20 y 38 kPa, comparable al límite inferior del módulo de la piel (Salati, 2020). En esta figura, las filas representan la secuencia de penetración del chorro en el interior de la muestra para cada disparo (ver descripción de la Figura 6).

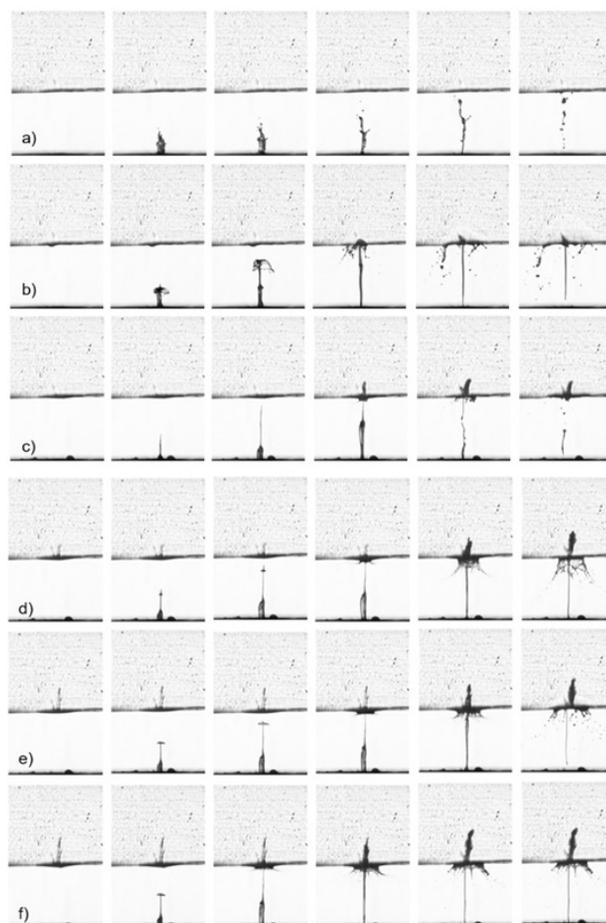


Figura 6. Evolución temporal y penetración de los chorros líquidos en un gel de agar a 1.0%. Las filas representan el número de disparo: a) primer disparo, b) segundo disparo, c) tercer disparo, d) cuarto disparo, e) quinto disparo y f) sexto disparo. Imagen proporcionada por el grupo de investigación del Centro de Investigación en Físicoquímica de Materiales del ICUAP-BUAP.

La Figura 7, muestra un zoom de la profundidad de penetración alcanzada por cada disparo, es decir, la sombra en el gel de la última imagen de cada fila de la Figura 6. En esta figura es posible observar que el primer disparo no penetra la muestra (Figura 7.a), debido a que su velocidad es baja, de aproximadamente 18

m/s. Además, se muestra con flechas la profundidad de penetración ( $P_p$ ) y el ancho de penetración ( $A_p$ ), las cuales son utilizadas para obtener una aproximación del volumen de líquido inyectado.

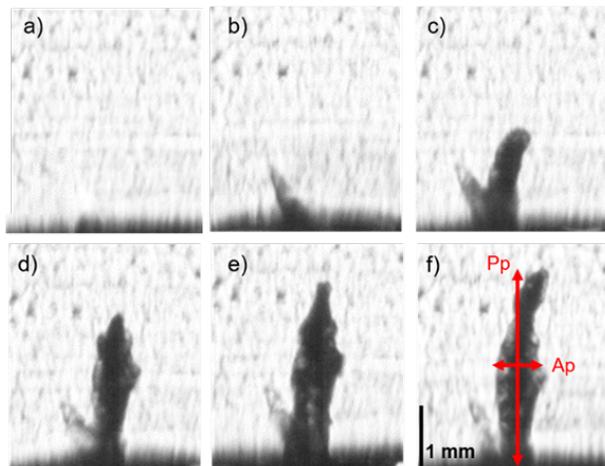


Figura 7. Imagen representativa de la penetración a 1.0% de gel de agar; a) disparo 1, b) disparo 2, c) disparo 3, d) disparo 4, e) disparo 5, f) disparo 6. Imagen proporcionada por el grupo de investigación del Centro de Investigación en Fisicoquímica de Materiales del ICUAP-BUAP.

La Figura 8, muestra la gráfica de la profundidad de penetración y el volumen de líquido inyectado por nuestro inyector óptico, en función del número de disparos obtenida de la Figura 7. El volumen se obtuvo al considerar que el ancho de penetración es radial, calculando el volumen aproximado a una forma cilíndrica. La penetración se inicia a partir del primer disparo, obteniendo una profundidad de penetración de  $\sim 0.1574$  mm, hasta alcanzar una profundidad de penetración máxima de hasta  $\sim 2.9$  mm para el sexto disparo. El volumen total administrado es de aproximadamente  $\sim 4 \mu\text{L}$ .

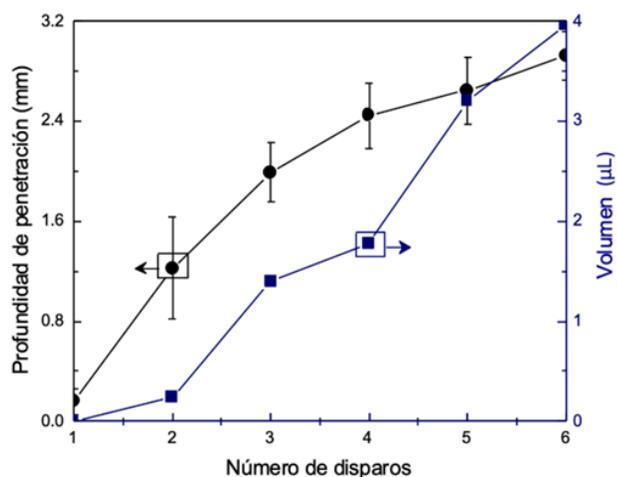


Figura 8. Profundidad y volumen de penetración promedio del líquido expulsado a diferentes disparos en un gel de agar a 1.0%. Imagen proporcionada por el grupo de investigación del Centro de Investigación en Fisicoquímica de Materiales del ICUAP-BUAP.

Los resultados obtenidos por nuestro grupo de trabajo, formado por investigadores del Instituto de Ciencias y la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas de la BUAP e investigadores del Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE), sugieren que los chorros líquidos generados por este inyector podrían penetrar la piel sin el uso de una aguja convencional, reduciendo riesgos relacionados a pinchazos. Así que estás de suerte, porque en el futuro se desarrollarán nuevos y mejores inyectores que pondrán fin a las inyecciones con aguja, evitando así el temor que te producen.

## **Declaración de privacidad**

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

## **Conflicto de interés**

Los autores participantes en la elaboración de este artículo manifestamos no tener ningún conflicto de interés personal o económico.

## **Agradecimientos**

Los autores agradecen el apoyo proporcionado por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) a través de los proyectos 100526492-VIEP2022 y 100426688-VIEP2023.

## Referencias

Barolet, D., & Benohanian, A. (2018). Current trends in needle-free jet injection: an update. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 1(11), 231-238.

Bell, D. M. (1997). Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *The American journal of medicine*, 102(5), 9-15.

Brennen, C. E. (2014). *Cavitation and bubble dynamics*. Cambridge university press.

Chavan, B., Doshi, A., Malode, Y., & Misal, B. (2013). Review on needle free drug delivery systems. *Int J Pharm Res Rev*, 2, 30-36.

Cu, K., Bansal, R., Mitragotri, S., & Fernandez Rivas, D. (2020). Delivery strategies for skin: comparison of nanoliter jets, needles and topical solutions. *Annals of biomedical engineering*, 48(7), 2028-2039.

Dukare, M. V., & Saudagar, R. B. (2018). Needle free injection system. *Internatioanl Journal of Current Pharmaceutical Research*, 10(2), 17-24.

Franco-Gómez, A., Onuki, H., Yokoyama, Y., Nagatsu, Y., & Tagawa, Y. (2021). Effect of liquid elasticity on the behaviour of high-speed focused jets. *Experiments in Fluids*, 62, 1-15.

Han T. & Yoh, J. J. (2010). A laser based reusable microjet injector for transdermal drug delivery. *Journal of Applied Physics*, 107(10), 103110.

Hogan, N. C., Taberner, A. J., Jones, L. A., & Hunter, I. W. (2015). Needle-free delivery of macromolecules through the skin using controllable jet injectors. *Expert opinion on drug delivery*, 12(10), 1637-1648.

Krizek, J., Delrot, P., & Moser, C. (2020). Repetitive regime of highly focused liquid microjets for needle-free injection. *Scientific Reports*, 10(1), 1-9.

Mitragotri, S. (2005). Immunization without needles. *Nature Reviews Immunology*, 5(12), 905-916.

Mitragotri, S (2006). Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors. *Nat Rev Drug Discov* 5, 543-548 (2006).

Mohizin, A., & Kim, J. K. (2018). Current engineering and clinical aspects of needle-free injectors: A review. *Journal of Mechanical Science and Technology*, 32, 5737-5747.

Moradiafrapoli, M., & Marston, J. O. (2017). High-speed video investigation of jet dynamics from narrow orifices for needle-free injection. *Chemical Engineering Research and Design*, 117, 110-121.

Padilla-Martinez, J. P., Ramirez-San-Juan, J. C., Korneev, N., Banks, D., Aguilar, G., & Ramos-Garcia, R. (2013). Breaking the Rayleigh-Plateau instability limit using thermocavitation within a droplet. *Atomization and Sprays*, 23(6).

Pepin, J., Abou Chakra, C. N., Pepin, E., Nault, V., & Valiquette, L. (2014). Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000-2010. *PLoS one*, 9(6), e99677.

Ramirez-San-Juan, J. C., Rodriguez-Aboytes, E., Martinez-Canton, A. E., Baldovino-Pantaleon, O., Robledo-Martinez, A., Korneev, N., & Ramos-Garcia, R. (2010). Time-resolved analysis of cavitation induced by CW lasers in absorbing liquids. *Optics Express*, 18(9), 8735-8742.

Rodríguez, C. B., Visser, C. W., Schlautmann, S., Rivas, D. F., & Ramos-Garcia, R. (2017). Toward jet injection by continuous-wave laser cavitation. *Journal of biomedical optics*, 22(10), 105003.

Rohilla, P., Rane, Y. S., Lawal, I., Le Blanc, A., Davis, J., Thomas, J. B. & Marston, J. O. (2019). Characterization of jets for impulsively-started needle-free jet injectors: Influence of fluid properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, 101167.

Rohilla, P., & Marston, J. (2020). Feasibility of laser induced jets in needle free jet injections. *International journal of pharmaceutics*, 589, 119714.

Römgens, A. M., Rem-Bronneberg, D., Kassies, R., Hijlkema, M., Bader, D. L., Oomens, C. W., & van Bruggen, M. P. (2016). Penetration and delivery characteristics of repetitive microjet injection into the skin. *Journal of controlled release*, 234, 98-103.

Salati, M. A. et al. (2020). Agarose-Based biomaterials: Opportunities and challenges in cartilage tissue engineering. *Polymers (Basel)*, 12(5), 1–15. doi: 10.3390/POLYM12051150.

Shergold, O. A., Fleck, N. A., & King, T. S. (2006). The penetration of a soft solid by a liquid jet, with application to the administration of a needle-free injection. *Journal of biomechanics*, 39(14), 2593-2602.

Stachowiak, J. C., von Muhlen, M. G., Li, T. H., Jalilian, L., Parekh, S. H., & Fletcher, D. A. (2007). Piezoelectric control of needle-free transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 124(1-2), 88-97.

Taberner, A., Hogan, N. C., & Hunter, I. W. (2012). Needle-free jet injection using real-time controlled linear Lorentz-force actuators. *Medical engineering & physics*, 34(9), 1228-1235.

Trimzi, M. A., Ham, Y. B., An, B. C., Park, J. H., & Yun, S. N. (2019). Numerical analysis and simulation of an impulse driven piezoelectric needle-free jet injector. *Journal of Mechanical Science and Technology*, 33, 3851-3858.

Zaca-Morán, R., Castillo-Mixcóatl, J., Sierra-Gonzalez, N. E., Pérez-Corte, J. M., Zaca-Moran, P., Ramírez-San-Juan, J. C. & Padilla-Martínez, J. P. (2020). Theoretical and experimental study of acoustic waves generated by thermocavitation and its application in the generation of liquid jets. *Optics Express*, 28(4), 4928-4937.