酮咯酸氨丁三醇口腔黏膜微针的制备及药动学、药效学研究

黄桂玉[1,2#], 王京哲[1#], 杜丽娜[1,2*]

(1. 军事科学院军事医学研究院, 北京 100850; 2. 河南大学药学院, 河南 开封 450001)

摘要: 酮咯酸氨丁三醇 (ketorolac tromethamine, KT) 半衰期短, 在体内消除速率快, 传统口服、注射等方式给药方式需每天需重复, 存在明显的首过效应和胃肠道反应等问题, 为避免以上缺陷, 本研究制备了酮咯酸氨丁三醇微针 (ketorolac tromethamine microneedle, KTMN) 并进行口腔黏膜给药, 考察其镇痛作用。以光敏材料甲基丙烯酸酯化透明质酸溶液为基质制备针尖, 灌注于聚二甲硅氧烷模具中, 干燥脱模光固化得到形态良好的KTMN。单根针机械强度达 0.70 N, 插入大鼠口腔黏膜深度达 120 μm。KTMN 在人工唾液中持续稳定释放, 2 h 体外释放率达 55.33%, 12 h 达 76.77%。KTMN 给药 2 h 达到峰浓度 5.91 μg·mL^{-1}, 平均滞留时间可至 15.52 h。KTMN 显著减轻大鼠福尔马林致痛实验和角叉菜胶诱导的炎症疼痛模型的疼痛反应。所有动物实验经军事医学研究院辐射医学研究所伦理委员会批准且实验均按照相关指导原则和规定进行 (IACUC-DWZX-2025-P575)。经口腔黏膜给药的KTMN是一种安全、快速、高效的制剂, 为快速、持久、便捷镇痛提供了一种具有广阔应用前景的新策略。

关键词: 镇痛; 微针; 口腔黏膜; 黏膜给药; 药代动力学

中图分类号: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)09-3466-09

Preparation, pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of ketorolac tromethamine oral mucosal microneedles

HUANG Gui-yu[1,2#], WANG Jing-zhe[1#], DU Li-na[1,2*]

(*1. Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China; 2. School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 450001, China*)

Abstract: Ketorolac tromethamine (KT) is characterized by a short half-life and rapid systemic clearance, necessitating frequent dosing when administered *via* traditional oral or injectable routes, and is associated with pronounced first-pass metabolism and gastrointestinal adverse effects. To mitigate these limitations, this study developed ketorolac tromethamine microneedles (KTMN) for buccal mucosal delivery and evaluated their analgesic efficacy. The microneedle tips were fabricated using a photosensitive hyaluronic acid methacrylate solution as the matrix, which was cast into polydimethylsiloxane molds, followed by drying and UV crosslinking to yield well-formed KTMNs. Each microneedle exhibited a mechanical strength of 0.70 N and achieved a penetration depth of 120 μm in rat buccal mucosa. In artificial saliva, KTMNs demonstrated sustained and stable drug release, with an *in vitro* release rate of 55.33% at 2 h and 76.77% at 12 h. Pharmacokinetic analysis revealed a peak plasma concentration of 5.91 μg·mL^{-1} at 2 h post-administration, with an average residence time extending up to 15.52 h. *In vivo*, KTMN administration significantly attenuated pain responses in both the formalin-induced pain model and the carrageenan-induced inflammatory pain model in rats. Overall, buccal mucosal delivery of KTMNs represents a safe, rapid, and efficient formulation, offering a promising new strategy for fast-acting, long-lasting, and

收稿日期: 2026-01-08; 修回日期: 2026-03-10.

基金项目: 北京市自然科学基金−海淀原始创新联合基金资助 (L222126).

#共同第一作者.

*通讯作者 Tel: 86-10-66930216, E-mail: dulina@188.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2026-0030

convenient analgesia.

Key words: analgesia; microneedle; oral mucosa; mucosal drug delivery; pharmacokinetics

口腔黏膜给药作为一种非侵入性给药途径, 凭借其丰富的血管与淋巴管网、较高的黏膜渗透性, 以及可避免肝脏首过效应等优势[1-5], 在局部和全身性药物递送领域备受关注。该途径尤其适用于需要快速起效或患者顺应性要求高的治疗场景, 例如术后镇痛、口腔溃疡治疗和慢性疼痛管理等[6]。然而, 传统口腔黏膜制剂(如口含片、贴膜、凝胶等) 在实际应用中仍面临诸多挑战: 药物滞留时间短, 易被唾液冲刷或吞咽[3]; 黏膜上皮屏障 (尤其是角质化的咀嚼黏膜) 限制了亲水性或大分子药物的渗透; 此外, 传统剂型的药物释放往往难以实现精确、长效的控制。这些因素共同导致药物生物利用度低、给药频率高、治疗效果不稳定等问题[4,7]。

近年来, 微针 (microneedles, MNs) 技术作为一种微创、高效的透皮/透黏膜递药策略迅速发展, 其通过物理方式在组织表面形成微米级通道, 从而显著增强药物渗透, 同时兼具无痛、使用方便等优点[8-12]。随着材料科学与制备工艺的进步, 水凝胶微针因其良好的生物相容性、可控降解性及在湿润组织表面的黏附能力[13], 逐渐成为经皮与黏膜递药的研究热点。基于光交联的甲基丙烯酸酯化透明质酸 (methacrylated hyaluronic acid, HAMA)[14]作为水凝胶微针基质, 可通过光固化形成网络结构, 实现药物的高效包载与释放。

酮咯酸氨丁三醇 (ketorolac tromethamine, KT) 是一种强效且快速的非甾体抗炎药[15], 在临床上主要用于中至重度急性疼痛的短程治疗。现行的给药途径以口服制剂和肌肉或静脉注射为主, 但口服给药易引发胃肠道刺激反应及溃疡[16,17], 增加出血风险; 注射给药患者依从性差且给药频次较高[11], 且难以避免系统性不良反应。鉴于上述问题, 研发能够在口腔黏膜局部持续释放KT的递送系统不仅能实现药物快速吸收, 迅速发挥镇痛作用, 还通过控制释放速率延长药效持续时间, 显著降低全身血药浓度, 减轻胃肠道刺激、出血及其他系统性不良反应。因此经口腔黏膜给药特别适用术后疼痛、口腔黏膜炎症性疼痛、全身镇痛等, 为患者提供更为安全、便捷且疗效持久的疼痛管理方案。

本研究基于口腔黏膜组织血流丰富、屏障厚度较薄且无肝脏首过效应的生理特点, 设计、制备一种适用于口腔黏膜给药的酮咯酸氨丁三醇微针 (ketorolac tromethamine microneedle, KTMN) 递药系统, 以聚乙烯醇/羧甲基纤维素钠作为黏附层、乙基纤维素作为防水层, 构建具有双层背衬结构的微针系统, 以增强其在湿润口腔环境中的滞留能力。该微针给药系统将为迅速、便捷镇痛提供新策略, 具有广阔临床应用前景。

材料与方法

试剂及药物 透明质酸 (hyaluronic acid, HA) (MW = 1 400 000 Da, 202301040, 扬州中福生物技术有限公司); 甲基丙烯酸酐 (methacrylic anhydride, MA) (CNC746, 上海毕得医药科技股份有限公司); 聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 1788、羧甲基纤维素钠 (sodium carboxymethyl cellulose, CMC-Na)、乙基纤维素 (ethyl-cellulose, EC)、甲醛 (F2413171、L2424356、D2418120、F111939, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 甘油、角叉菜胶 (C16837500、C804872, 上海麦克林生化科技有限公司); *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (*N*,*N*-dimethylformamide, DMF)、甲酸 (20221025、20230518, 国药集团化学试剂有限公司); 戊二醛、明胶、0.4% 台盼蓝染液 (A52373、B76801、B46857, 北京伊诺凯科技有限公司); KT (2010329, 鲁南贝特制药有限公司); 光引发剂苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰基) 磷酸锂盐 [lithium phenyl (2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphinate, LAP, 20211108, 苏州永沁泉智能设备有限公司]; 生理盐水 (GA23110321004, 武汉赛维尔生物科技有限公司); 维拉帕米 (100223-202103, 中国食品药品检定研究院); 乙腈 (F23N5M202, 美国赛默飞世尔科技有限公司)。

仪器 磁力搅拌器 (85-2, 上海司乐仪器有限公司); 紫外灯光源 (405 nm, 广东省中山市横栏三沙工业区); 体视显微镜 (S6D, 德国 Leica 公司); 扫描电镜 (Sigma 300, 德国 ZEISS 公司); 万能拉力测试仪 (MTS Criterion C42, 美国美斯特系统有限公司); 智能透皮试验仪 (YB-P6, 天津天光光学仪器有限公司); 差式扫描量热仪 (DSC25, 美国 TA 公司); X 射线衍射仪 (SmartLab SE, 德国 Bruker 公司); 平板刮膜机 (TM3300, 广东省佛山市慧炬智能科技有限公司); 超纯水仪 (Smart-N 15, 上海力康科学仪器有限公司); 聚二甲硅氧烷 (polydimethyl-siloxane, PDMS) 微针模具 (10×10 阵列, 微针基底面积 0.64 cm^2, 锥状针体, 锥体底面直径为 200 μm, 针尖距为 500 μm, 针尖高度为 600 μm, 厦门锲普医疗科技有限公司); 高效液相色谱仪 (LC-30AD, 日本岛津公司); 三重四极杆串联质谱 (6500+, 美国 AB Sciex 公司); VonFrey 纤维丝 (美国 Danmic 公司); 微量离心机 (Sorvall Micro21, 美国赛默飞世尔科技有限公司); 涡旋仪

(SMV-3500, 武汉塞维尔生物科技有限公司)。

动物 SPF级健康雄性SD大鼠, 体重200 ± 20 g, 许可证号: SCXK (京) 2021-0006, 由维通利华 (北京) 实验动物技术有限公司提供。所有动物实验经军事科学院军事医学研究院伦理委员会批准且实验均按照相关指导原则和规定进行 (IACUC-DWZX-2025-P575)。

HAMA的合成及结构表征 利用MA和HA侧链中的羟基进行酯化反应将甲基丙烯酸基团接枝到HA上得到HAMA。将透明质酸以1% (*w*/*v*) 的浓度搅拌溶于去离子水中, 待完全溶解后加入DMF (水∶DMF = 3∶2, *v*/*v*), 并将混合物冷却至4 ℃。称取MA (HA/MA摩尔比为1∶3) 加入混合溶液中, 采用2.5 mol·mL^{-1}的NaOH溶液将pH值调至8～9, 反应24 h合成HAMA。随后, 采用截留分子质量为14 000 Da的透析袋透析48 h后进行冷冻干燥, 冻干回收纯化的大分子单体备用。

将充分干燥的HA、HAMA样品置于傅里叶变换红外光谱样品台, 在4 000～400 cm^{-1}波数范围内分别进行扫描得到傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 谱图。称取约10 mg的HA、HAMA溶于氘代试剂中, 用Bruker DMX500核磁共振波谱仪进行分析测试。

微针背衬层的制备及表征 称取1.35 g PVA 1788、0.15 g CMC-Na和0.25 g甘油溶于20 mL去离子水中, 搅拌混合均匀静置除去气泡作为黏附层溶液; 同时取1 g EC溶解于10 mL无水乙醇中, 搅拌溶解后作为防水层备用。将黏附层溶液均匀刮涂于洁净玻璃板上, 于25 ℃通风环境中干燥6 h后, 在黏附层表面继续刮涂防水层溶液, 保持50 μm刮膜高度, 同条件下二次干燥。将复合薄膜裁剪至目标尺寸后, 通过扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) (5 kV) 对其断面结构进行表征: 样品经液氮冷冻30 s脆断后固定于样品台, 喷金处理60 s并用氮气吹扫后进行观察。

KTMN的制备 配置含0.25% (*w*/*v*) LAP的3% HAMA溶液, 并在HAMA溶液中以0.3 mg·mL^{-1}浓度加入KT, 充分混合得到KTMN针尖基质溶液。将上述HAMA尖端溶液200 μL分次加入微针PDMS模具中, 并将模具置于37 ℃之真空环境中20 min使针尖溶液充满尖端。将剪裁合适的防水背衬层覆盖于模具表面, 干燥后形成完整的微针贴片结构。然后将PDMS模具置于室温下避光24 h, 使其干燥。最后将得到的KTMN从模具中分离出来, 在405 nm的紫外光下固化2 min, 获得成品微针 (图1)。

KTMN形貌表征 制备KTMN, 截取适量导电胶将微针固定在载物台后喷金, 置于扫描电镜下观察微

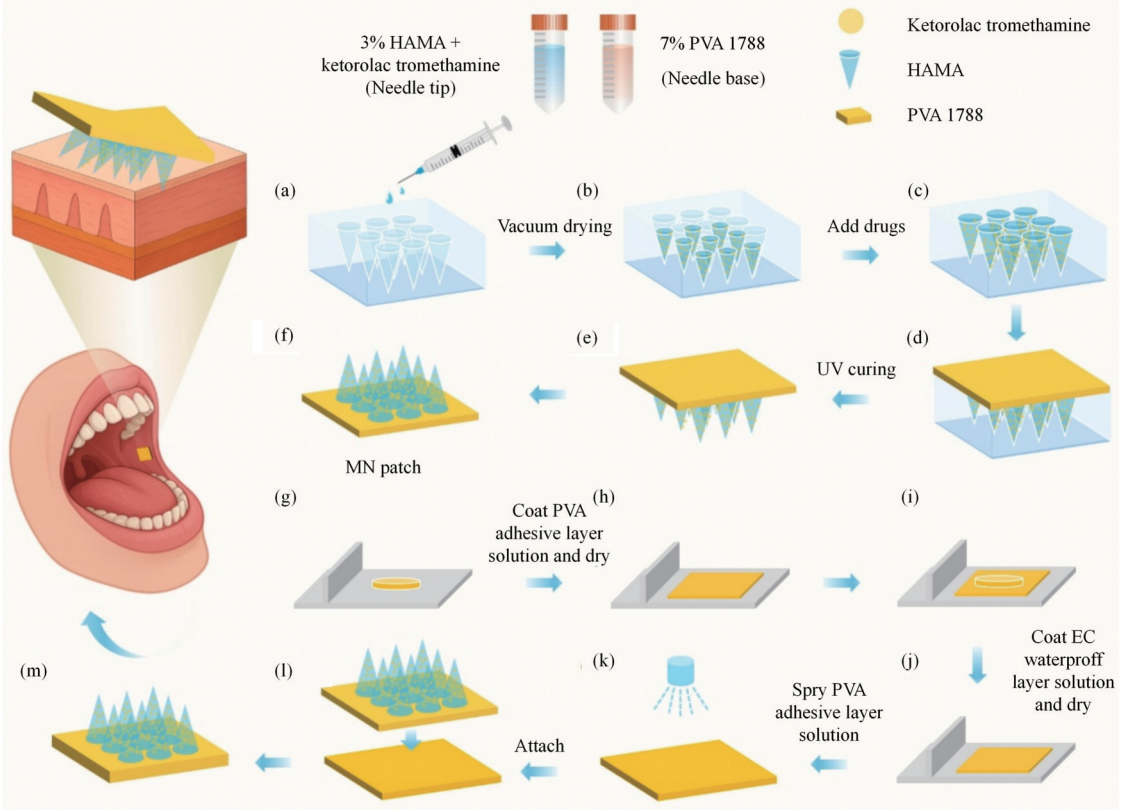


Figure 1 Schematic diagram of the preparation process of ketorolac tromethamine microneedle (KTMN). PVA 1788: Polyvinyl alcohol 1788; EC: Ethylcellulose; HAMA: Hyaluronic acid methacrylate

针的结构并测量针尖尺寸。

KTMN COMSOL 力学模拟 使用 AUTOCAD 软件, 根据扫描电镜观察测量的微针尺寸信息, 构建 KTMN 的 3D 模型; 利用 COMSOL 多物理场效应软件考察上述微针的力学性能, 将 HAMA 材料杨氏模量值输入到微针对应的力学设置模块中。沿微针垂直方向施加 50 mN 轴向压力, 通过网格计算法计算微针的形变位移。

KTMN 机械性能评估 用双面胶贴于微针贴片的背衬层面, 将其固定在万能拉力测试仪的应力金属台上, 针尖面向仪器的探针, 探头以 0.05 mm·min^{-1} 的速度向微针下压, 触发力为 0.05 N, 接触力达到 70 N 测试停止, 由仪器记录施加的力和位移得出力–位移曲线。

KTMN 口腔黏膜插入性能考察 实验前将 SD 大鼠麻醉并固定, 并充分暴露其颊黏膜区域。将 KTMN 与黏膜表面垂直接触, 施加恒定压力持续 3 min 以确保微通道充分形成, 随后取下微针, 处死大鼠, 剥离颊黏膜, 将微针插入部位用 4% 多聚甲醛固定, 苏木精–伊红 (hematoxylin-eosin, H&E) 染色处理观察微针刺入黏膜的深度。

药物在微针中的存在状态 采用差示扫描量热仪测定 KT、HAMA、PVA 1788、EC、KTMN 及相同摩尔比的物理混合物的 DSC 曲线。测定时, 设置仪器升温速率为 10 ℃·min^{-1}, 以空白铝坩埚作为参比, 保护气体为 N_2, 氮气流速为 2 0 mL·min^{-1}, 扫描范围为 30～200 ℃。采用 X 射线衍射 (X-ray diffraction, XRD) 仪测定 KT、HAMA、PVA 1788、EC、KTMN 及相同摩尔比的物理混合物的 XRD 曲线。测定条件: Cu 靶/石墨单色器, 电压 40 kV, 电流 40 mA, 扫描范围: 5～40 ℃, 扫描速度 2°·min^{-1}。

KTMN 体外释药行为考察 采用 Franz 扩散池法测试 KTMN 的体外药物释放特性, 由于难以分离口腔黏膜上皮, 采用含水量 80% 的戊二醛交联明胶模拟黏膜上皮[18,19]。将 KTMN 刺入戊二醛交联明胶膜并保持 1 min, 然后将明胶膜安装在圆形扩散池盖子上, 向供给池加入 1 mL, 接受池加入 8 mL 人工唾液。实验温度设定为 37 ℃, 转速为 400 r·min^{-1}。分别在 5、10、30、60、120、240、360、480、720 min 时, 取接收池中的介质 1 mL 并同时补加等量介质。之后采用高效液相色谱法测定各时间点取出的释放介质中的药物浓度, 并计算累积药物透过百分率。

$$Q_n = \frac{c_n V + V_0 \sum_{i=1}^{n-1} c_i}{A} \times 100\% \quad (1)$$

式 1 中, V (mL) 为释放介质总体积, c_n 与 c_i (μg·mL^{-1}) 分别代表第 n 次及第 i 次 ($i < n$) 取样时释放介质中的药物浓度, V_0 (mL) 为单次取样体积, A (μg) 为制剂中 KT 的含量。

福尔马林致痛实验 取 24 只雄性 SD 大鼠, 随机分为 4 组 (n = 6), 实验前大鼠均采用异氟烷吸入麻醉进行镇静, 待麻醉稳定后进行如下分组处理: 模型组静脉注射 0.2 mL 生理盐水; KT 注射剂组经静脉注射给予质量浓度为 7 mg·mL^{-1} 的 KT 溶液 0.2 mL; 空白 MN 组将一片 MN 贴附于大鼠口腔黏膜, 按压 1 min 以确保微针刺入; KTMN 组则将一片 KTMN 以同样方式贴附、按压并固定。给药 60 min 后, 于各组大鼠右侧后足皮下注射 5% 福尔马林溶液 100 μL, 以局部形成皮丘为注射成功标志。注射后立即观察并记录大鼠舔、咬右侧后足的行为反应: I 相疼痛反应时间为福尔马林注射后 0～10 min 内大鼠舔、咬足的总时间; II 相疼痛反应时间为注射后 10～60 min 内舔、咬足的总时间。

角叉菜胶致痛实验 取 40 只雄性 SD 大鼠, 随机分为 5 组 (n = 8), 实验前大鼠均采用异氟烷吸入麻醉进行镇静, 待麻醉稳定后进行如下分组处理: 对照组与模型组均静脉注射等体积生理盐水; KT 注射剂组经静脉注射给予质量浓度为 7 mg·mL^{-1} KT 溶液 0.2 mL; 空白微针 (blank microneedle, B-MN) 组将一片 B-MN 贴附于大鼠口腔黏膜, 按压 1 min 使微针刺入并固定; KTMN 组则将一片 KTMN 以同样方式贴附、按压并固定。除对照组外, 其余各组大鼠均于左后足底皮下注射 100 μL 1% 角叉菜胶溶液以建立炎性痛模型, 注射 30 min 后进行相应给药处理, 并每间隔 30 min 测定一次机械痛阈值。测定时采用 VonFrey 纤维丝刺激大鼠后爪足底, 逐渐增加刺激强度, 记录大鼠出现缩足逃避反应的最小刺激强度, 作为机械痛阈值。

药代动力学研究 大鼠给药及血浆样本采集 将 12 只 SD 大鼠随机分为 KT 静脉注射组和 KTMN 组。KT 静脉注射组给药剂量为 10 mg·kg^{-1}, KTMN 组给予 1 片相同药物剂量微针。两组小鼠于给药后 5、30 min 和 1、2、4、6、8、12、24、48 h 眼眶取血于肝素钠抗凝管中, 于 4 000 r·min^{-1}、4 ℃ 离心 10 min 后, 取上清液于–80 ℃。按上述血浆样品前处理步骤对所有血浆样本进行处理与分析, 采用 DAS 2.0 软件计算大鼠静脉注射与口腔黏膜给药后的药代动力学参数, 包括 C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$MRT_{0-\infty}$ 等。

统计学分析 所取得的实验数据均使用平均数 ± 标准差来表示, 采用 SPSS 25.0 软件进行分析, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用 one-way ANOVA 方法进行分析, 每组的每个样品均得到检测, 所有结果均重复 3 次, 用 $P < 0.05$ 表示结果差异具有显著统计学意义。

结果

1 HAMA的化学结构表征

由FTIR谱图 (图2A) 可知, HAMA在1 742 cm^{-1}处新增一尖锐吸收峰, 归属于酯键中羰基 (C=O) 的伸缩振动, 该特征峰直接表明MA的乙烯基团已通过共价键成功接枝至HA分子链。由^{1}H NMR谱图 (图2B) 可知, D_2O溶剂峰位于4.70 ppm, HA主链环状结构的质子信号分布于3～4 ppm区间, 其中1.91 ppm处为糖环甲基 (-CH_3) 质子共振峰, 2.03 ppm处对应*N*-乙酰葡糖胺侧链中甲基的特征峰。经MA修饰后, HAMA谱图中新增5.24与5.55 ppm两处特征信号, 分别归属于MA中烯烃双键 (C=CH_2) 的顺式与反式质子, 进一步明确证实了MA的乙烯基团已通过共价键成功接枝至HA分子骨架, 且未破坏其主链结构完整性。

2 背衬层结构

背衬层有双层结构 (图3A), 其中致密结构为PVA黏附层, 多孔结构为EC防水层, 多孔是由防水层溶剂乙醇挥发速度快而产生。背衬防水层材料不溶于水, 可以阻止唾液的侵袭, 减少药物被吞入体内的含量。

3 形貌表征

通过SEM观察 (图3B) 制备的KTMN具体的形貌, 如针尖及其排列情况。KT口腔微针整体均具有较好的针尖形貌, 排列整齐, 未见弯折或断裂现象。在SEM进一步观察下, 可以清晰看到针体长度约为600 μm, 针座直径约为200 μm, 相邻的针尖间距约为500 μm, 这与微针模具参数基本相同。

4 COMSOL力学模拟

机械强度是水凝胶微针的一个关键性能。当微针刺入口腔黏膜时, 需施加一定的压力。当微针机械强度不足时, 受到外力后容易弯曲或断裂, 所以微针的机械性能的大小决定微针是否能成功刺入口腔黏膜进行释药。COMSOL力学模拟结果显示 (图3C) 在施加50 mN轴向力后, 微针的变形程度十分小, 说明KTMN在受力过程中有较好的力学强度保证微针顺利刺入口腔黏膜。

5 机械性能

采用万能压力测试仪对KTMN进行机械性能评

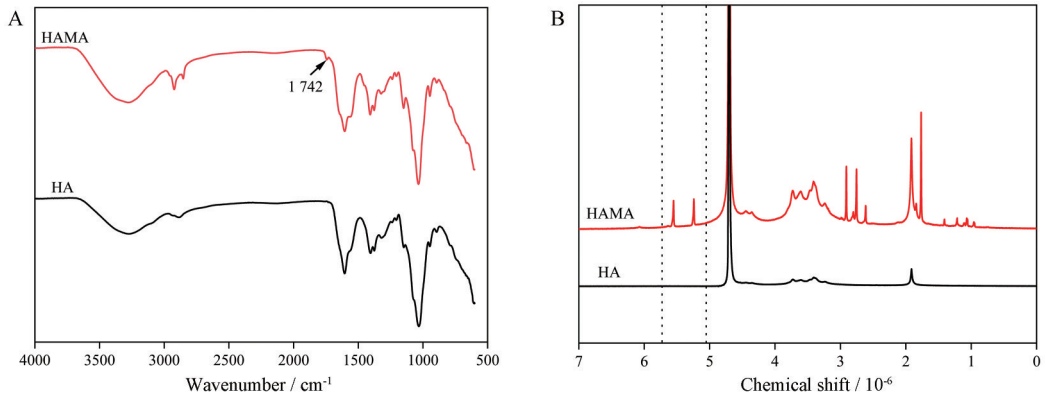


Figure 2 Chemical structure characterization of HAMA. A: Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) spectra; B: ^{1}H NMR spectrum

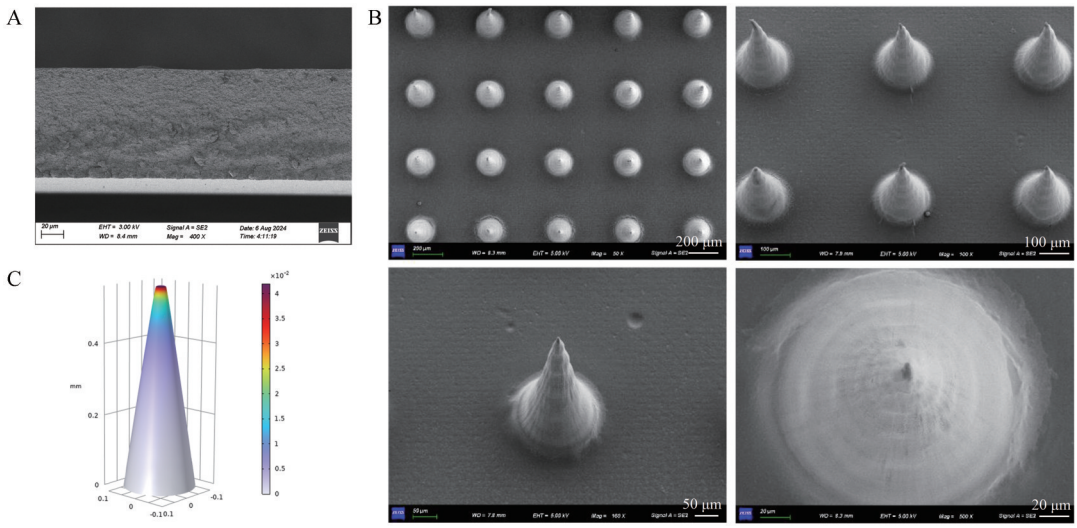


Figure 3 Morphological features and mechanical simulation of KTMN. A: Scanning electron microscope (SEM) image of the backing layer; B: SEM image; C: COMSOL mechanical simulation

估, 通过压力–位移曲线看出当微针受到初始 50 mN 的压力触发时, 逐渐发生形变, 此时曲线斜率呈现由小到大的变化趋势。在整个过程中曲线始终保持连续, 未出现中断或突然下降的情况, 这表明 KTMN 在受力过程中结构稳定未发生断裂。由此可见该微针具备良好的力学强度, 能够顺利刺入口腔黏膜, 从而为口腔黏膜递药提供有力保障。力学测试结果 (图 4A) 表明, 2 min 光固化时间的 KTMN 展现出最优的机械性能。

6 口腔黏膜插入性能

KTMN 插入口腔黏膜的性能是影响药物递送效率与治疗效果的关键所在, 实验结果 (图 4B) 可以看出, KTMN 插入口腔黏膜的深度约为 120 μm, 占整个针体长度的 20% 左右, 可能是黏膜弹性导致微针不能完全刺入组织内部, 且在压缩过程中针尖会变形有关。

7 药物在微针中的存在状态

差示扫描量热是广泛用于快速初步定性分析物质热力学的方法。从 DSC 热分析图可知 (图 4C), KT 本质上是结晶的。在 KT 扫描温度范围内 175.05 ℃处观察到熔融吸收峰。PVA 1788 无明显吸收峰出现, HAMA 有一个浅而宽的吸收峰。物理混合物发生共熔在 173.69 ℃处出现一个向左偏移的吸收峰, 说明 KT 与微针基质有较强亲和力, 导致峰偏移。KTMN 无 KT 的特征峰出现, 因此表明微针形成了新的物相, 且药物以分子或无定形的高能状态存在于微针基质中。X-射线衍射是一种用于检测样品结晶度的技术手段。XRD 图谱 (图 4D) 分析进一步证实了药物在微针基质中的分子分散性。在微针内部晶体结构的数量有所降低, 而非晶体结构的数量有所上升, 使得形成的衍射峰数量和强度都较低。在物理混合物的图谱中, KTMN 与 PVA 1788 的特征衍射峰均得以显现, 表明药物以分子分散或处于非晶态的形式存在于基质中。

8 体外释放行为

采用透皮扩散池研究 KTMN 的体外药物释放行为。实验结果表明 (图 5A), KTMN 展现出极其迅速且显著的药物释放。在给药 5 min 后, 药物即快速释放, 累积释放率高达 5%, 这种快速的初始突释效应表明, KTMN 在刺入模拟黏膜后, 能立即建立高效的药物扩散通道。释放过程在 1 h 内达到一个高峰, 累积释放率已达 38%, 至 2 h 时更是达到 55.33%。此后, 释放速率逐渐放缓, 并在 6～8 h 后趋于平缓, 于 12 h 时累积释放率稳定在 76.77% 的平台期。该释放曲线清晰地呈现出一个典型的双相特征, 即初始的快速释放阶段和紧随其后的缓释阶段。初期爆发式的释放有利于药物在用药部位迅速达到有效治疗浓度, 对于缓解口腔溃疡等急性症状具有重要意义, 然后续的持续释放则有助于维持较长时间的治疗效果。整个释放过程在 12 h 内基本完成, 表明 KTMN 能实现药物的高效递送, 生物利用度较高。且 KTMN 在模拟口腔黏膜环境中表现出优异的快速释药性能和较高的累积释放度, 这为其开发成为一种高效的口腔黏膜给药系统提供了坚实的

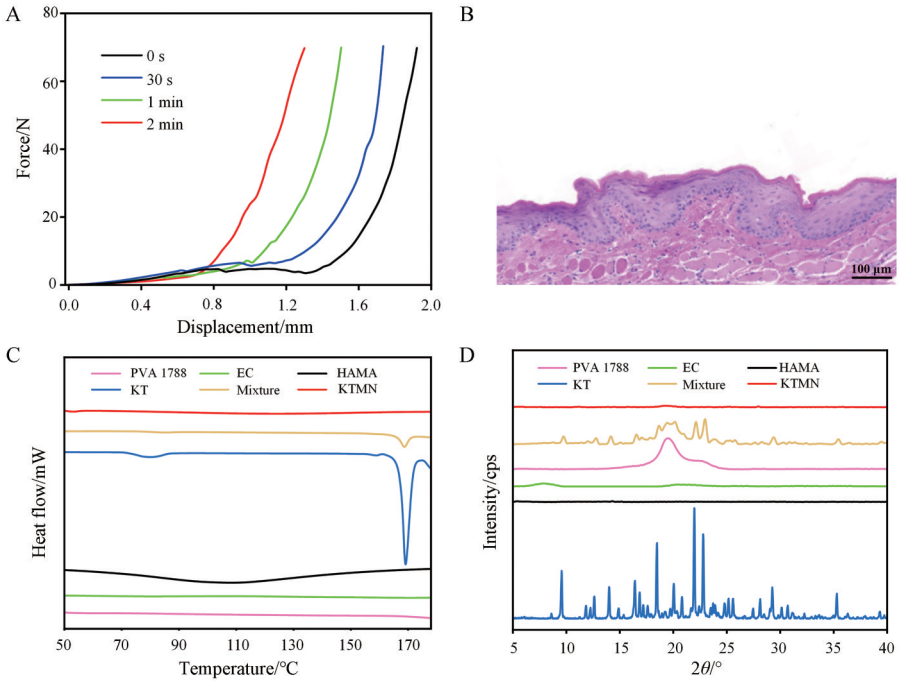


Figure 4 KTMN performance and ketorolac tromethamine (KT) state. A: Pressure-displacement curve; B: Hematoxylin-eosin (H&E) map of oral mucosa insertion; C: Differential scanning calorimetric curve; D: X-ray diffraction pattern

实验依据。

9 KTMN对福尔马林致痛的镇痛作用

本研究采用福尔马林诱导的大鼠足底疼痛模型，以评估KTMN对化学性疼痛的镇痛效应。模型基于福尔马林溶液对组织的化学刺激，引发两相疼痛行为：I相 (0～10 min) 为急性相，主要由福尔马林直接刺激伤害性感受器导致；II相 (10～60 min) 为炎症相，依赖局部炎症反应及中枢敏化，涉及前列腺素E_2、缓激肽等炎症介质的释放及脊髓NMDA受体的激活。具体操作为：以5%福尔马林注射于大鼠足底复制该模型，并记录各组大鼠在I、II相内的舔、咬足总时间 (表1)，以舔足时间的减少和抬足次数的降低作为镇痛效果的指标。在I相 (急性痛) 阶段 (表1)，各组的舔足时间无显著性差异，表明药物对急性疼痛反应的影响较小。进入II相 (炎性痛) 阶段后，KTMN组的舔足时间为127.07 ± 71.66 s，显著低于空白微针组和正常组，并且与KT注射剂组效果相当，这表明药物通过抑制炎症介质发挥长效镇痛作用。

Table 1 Effects of ketorolac troamine oral microdose on pain induced by formalin in rats. n = 6, $\bar{x} \pm s$. $^{*}P < 0.05$ *vs* model. B-MN: Blank microneedle

Experimental group	Duration of licking and biting foot in rats/s	
	Phase I	Phase II
Model	74.94 ± 7.67	237.1 ± 63.19
KT injection	81.83 ± 10.87	110.4 ± 65.38*
B-MN	80.65 ± 12.95	229.8 ± 74.88
KTMN	82.97 ± 13.55	127.07 ± 71.66*

10 KTMN对角叉菜胶致痛的镇痛作用

角叉菜胶是一种已知的诱发啮齿动物痛觉敏感的有毒物质，其诱导的足爪炎症疼痛模型是评价抗炎镇痛药的经典体内模型。其原理是通过在大鼠一侧后肢足底皮下注射角叉菜胶溶液，引发强烈的局部炎症反应，激活多种炎症细胞，释放如前列腺素、组胺、缓激肽等炎性介质，这些介质刺激周围神经末梢，产生痛觉冲动，并通过神经传导通路传至中枢神经系统，引发疼痛行为，如舔足、缩足反射、负重减少等，进而导致继发性痛觉过敏和机械/热敏阈值下降。为评价KTMN经口腔黏膜给药的镇痛效果，采用角叉菜胶足底注射诱导大鼠炎性痛模型，并于造模后不同时间点检测了各组大鼠的机械痛阈值，若药物能显著提高机械痛阈，则表明其可通过抑制炎症介质合成、减轻外周敏化，从而发挥抗炎镇痛作用。注射角叉菜胶30 min后，模型组大鼠的机械痛阈值相较于对照组已出现显著下降 ($P < 0.001$)，表明炎性痛模型成功建立。在给予相应干预后，各组大鼠的机械痛阈值变化呈现出显著差异。模型组的机械痛阈值在整个观察期内持续维持在较低水平，与对照组相比均有显著性差异 ($P < 0.001$)。在给药60 min后，与模型组相比，KTMN组机械痛阈值即开始显著回升 ($P < 0.01$)，KT注射剂组的回升幅度更大 ($P < 0.001$)。在后续的90和120 min时间点，KTMN组的镇痛效应进一步增强，与模型组相比均呈现出显著性差异 ($P < 0.001$)。空白MN (blank microneedles, B-MN) 组的痛阈值与模型组相比无统计学差异 ($P > 0.05$)，表明B-MN本身对大鼠的痛阈无影响，排除了微针物理刺激或辅料的干扰。结果表明，KTMN能有效缓解角叉菜胶诱导的炎性痛，显著提高机械痛阈，其镇痛效果在给药后迅速显现 (图5B)。该制剂通过便捷、无痛的方式实现了药物的高效递送，为疼痛管理，尤其是炎症性疼痛的治疗，提供了一种极具前景的新策略。

11 药代动力学研究

为评价KTMN的药代动力学特性，通过将其与静脉注射给药途径进行了比较，两组大鼠给药后的平均血药浓度−时间曲线如图5C所示。KT静脉注射组给药后迅速达峰，血药浓度在5 min内即达到最高值9.332 μg·mL^{-1}，但随后快速下降，表明其分布和消除速率很快，在3 h后血药浓度即降至低水平并趋于平稳。与静

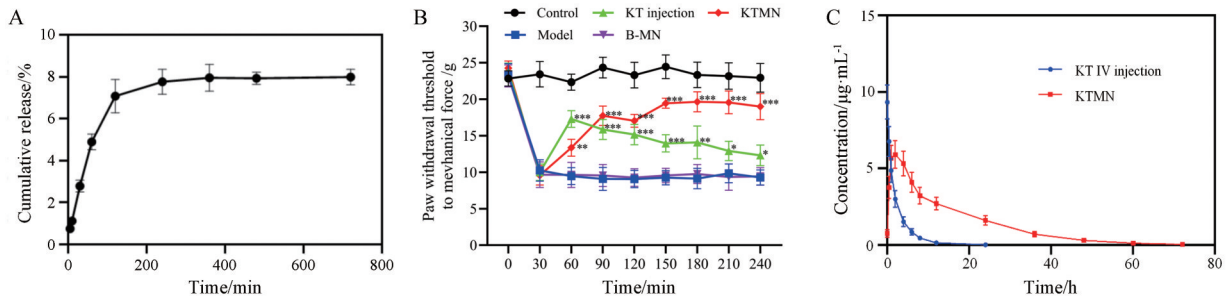


Figure 5 Microneedle *in vitro* release, cross-linked carrageenan-induced pain, pharmacokinetic study. A: KTMN release curve of oral microneedle *in vitro*. n = 3, $\bar{x} \pm s$; B: Effect of KTMN on mechanical algesia induced by carrageenan. n = 8, $\bar{x} \pm s$. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ *vs* model; C: Plasma concentration-time curves of KT following a single intravenous injection and buccal microneedles administration in rats. n = 6

Table 2 Comparison of the main pharmacokinetic parameters of KT in rats after intravenous administration and buccal microneedles delivery. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Group	t_{max}/h	C_{max}/μg·mL^{-1}	$AUC_{0-\infty}$/μg·h·mL^{-1}	$MRT_{0-\infty}$/h
KT IV injection	0.083 ± 0.000	9.332 ± 1.113	21.460 ± 3.986	3.097 ± 0.254
KTMN	2.000 ± 0.419	5.910 ± 0.898	98.992 ± 16.929	15.516 ± 0.732

脉注射相比, KTMN经口腔黏膜给药呈现出不同的动力学特征 (表2), 其t_{max}延后至2 h, C_{max}为5.91 μg·mL^{-1}。然而, KTMN组的$AUC_{0\sim\infty}$高于静脉注射组, 且$MRT_{0\sim\infty}$显著延长至15.52 h, 提示其在体内的暴露程度和滞留时间更具优。药代动力学结果显示, 静脉注射虽能实现瞬时达峰, 但其血药浓度骤升骤降的特点可能导致两个局限性: 一是有效作用时间短, 需频繁给药以维持疗效; 二是峰浓度过高可能增加药物不良反应的风险。相比之下, KTMN给药后血药浓度上升更为平缓, 能在一定程度上避免过高C_{max}引发的潜在毒性, 同时更长的$MRT_{0\sim\infty}$意味着可能延长药物的治疗作用时间, 这对于需长期给药的慢性病管理具有重要意义。KTMN适用于需要快速起效的治疗领域, 如急性疼痛的缓解, 其便捷性也极利于患者自我给药。

讨论

本研究成功构建了一种基于HAMA的KTMN给药系统, 通过光交联技术制备的锥形微针具有良好的机械强度和黏膜插入性能, 实现药物通过口腔黏膜进行给药, 在两种经典疼痛模型中展现出显著的镇痛效果。本研究选用HAMA作为微针基质材料, 基于其良好的生物相容性、生物可降解性及光交联可控性。采用紫外光固化, 制得具备优良机械性能的微针, 既能保证顺利刺入口腔黏膜, 又避免了过度交联导致的药物释放受阻。针对口腔环境的特殊性, 本研究设计了PVA/CMC-Na黏附层与乙基纤维素防水层的双层背衬结构, 有效提高了制剂在湿润口腔环境中的稳定性。DSC和XRD分析证实KT在微针中以分子分散或无定形状态存在, 有利于提高溶解度和释放速率。体外释放呈现双相特征, 符合“快速起效 + 长效维持”的临床需求。药效学结果显示, KTMN对福尔马林致痛模型II相 (炎性痛) 反应及角叉菜胶致痛模型疼痛反应抑制显著。KTMN经口腔黏膜给药呈现“低峰浓度、长滞留时间”的特征, 这种特征避免了血药浓度剧烈波动带来的不良反应风险, 延长了治疗作用时间, 有利于改善患者依从性。口腔黏膜丰富的血管网络及避免首过效应的特点, 使KTMN的$AUC_{0\sim\infty}$高于静脉注射组, 生物利用度良好。KTMN集快速起效、长效镇痛、使用便捷、安全性高等优点于一体, 为临床快速、便捷镇痛提供了新策略, 具有广阔临床应用前景。

作者贡献: 黄桂玉负责实验设计、实验操作、数据分析和论文初稿撰写; 王京哲实验操作、数据分析、论文初稿撰写和论文修改; 杜丽娜负责课题设计、实验指导、数据分析、论文写作与修改。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Sankar V, Hearnden V, Hull K, et al. Local drug delivery for oral mucosal diseases: Challenges and opportunities [J]. Oral Dis, 2011, 1: 73-84.

[2] Macartney RA, Das A, Imaniyyah AG, et al. *In vitro* and *ex vivo* models of the oral mucosa as platforms for the validation of novel drug delivery systems [J]. J Tissue Eng, 2025, 16: 20417314241313458.

[3] Mazzinelli E, Favuzzi I, Arcovito A, et al. Oral mucosa models to evaluate drug permeability [J]. Pharmaceutics, 2023, 15: 1559.

[4] Jawadi Z, Yang C, Haidar ZS, et al. Bio-inspired muco-adhesive polymers for drug delivery applications [J]. Polymers (Basel), 2022, 14: 5459.

[5] Zhu K, Yang K, Zhao K. Research progress of chitosan-based materials applied in oral mucosal drug delivery systems [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2024, 59: 3232-3241.

[6] Bácskay I, Arany P, Fehér P, et al. Bioavailability enhancement and formulation technologies of oral mucosal dosage forms: A review [J]. Pharmaceutics, 2025, 17: 148.

[7] Madhav NV, Shakya AK, Shakya P, et al. Orotransmucosal drug delivery systems: A review [J]. J Control Release, 2009, 140: 2-11.

[8] Li XJ, Li Y, Meng Y, et al. Composite dissolvable microneedle patch for therapy of oral mucosal diseases [J]. Biomater Adv, 2022, 139: 213001.

[9] Yang Y, Sun H, Sun X, et al. From mechanism to applications: Advanced microneedles for clinical medicine [J]. Bioact Mater, 2025, 51: 1-45.

[10] Zhang Y, Xu Y, Kong H, et al. Microneedle system for tissue engineering and regenerative medicine [J]. Exploration (Beijing), 2023, 3: 20210170.

[11] Xu Y, Zhao M, Cao J, et al. Applications and recent advances in transdermal drug delivery systems for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13: 4417-4441.

[12] Liu H, Yang G, Du W, et al. Progress in delivering biotechnology

drugs on microneedles [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2024, 59: 2751-2762.

[13] Liu J, Zheng W, Sun H, et al. Environment-adaptive microneedle design strategies for precision oral disease treatment: From material innovation to clinical translation [J]. J Control Release, 2025, 388: 114402.

[14] Li Y, Bi D, Hu Z, et al. Hydrogel-forming microneedles with applications in oral diseases management [J]. Materials (Basel), 2023, 16: 4805.

[15] Al-Hezaimi K, Al-Askar M, Selamhe Z, et al. Evaluation of novel adhesive film containing ketorolac for post-surgery pain control: A safety and efficacy study [J]. J Periodontol, 2011, 82: 963-968.

[16] Suhail M, Hsieh YH, Shao YF, et al. Formulation and *in-vitro* characterization of pH-responsive semi-interpenetrating polymer network hydrogels for controlled release of ketorolac tromethamine [J]. Gels, 2021, 7: 167.

[17] Brocks DR, Jamali F. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine [J]. Clin Pharmacokinet, 1992, 23: 415-427.

[18] Moon W, Feng X, Li GY, et al. High-frequency optical coherence elastography for gingival tissue characterization: Variability in stiffness and response to physiological conditions [J]. Biomater Res, 2024, 28: 0044.

[19] Lee EJ, Kim Y, Salipante P, et al. Mechanical regulation of oral epithelial barrier function [J]. Bioengineering (Basel), 2023, 10: 517.