

# Properties and Applications of Acrylic Pressure Sensitive Adhesives in Transdermal Drug Delivery Systems

Seyed Mojtaba Taghizadeh\*, Mojgan Mirzataheri, Hossein Abedi  
Moghadam

Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box: 14975-112, Tehran, Iran

Received: 12 April 2015, Accepted: 23 June 2015

## Abstract

Acrylic pressure sensitive adhesives are an important class of adhesives which have attracted more attention than other adhesives because of their transparency, oxidation resistance, non-toxicity and relatively low cost. One of the most promising applications of these adhesives is in transdermal drug delivery systems in which drugs are released from adhesive in a controllable manner and enter the body through the skin. In this paper, first, the composition of the pressure sensitive adhesives and their properties are discussed and next the applications of these adhesives in transdermal drug delivery systems and the effect of their composition on drug release are reviewed in concisely. The results represented here indicate that the structure and content of acrylic monomers, secondary comonomers and functional group-containing monomers in the composition of pressure sensitive adhesive have significant effects on the adhesion properties of these adhesives. Investigations also show that acrylic pressure sensitive adhesives can be used effectively in transdermal drug delivery systems. The matrix of acrylic adhesive has high solubility for many drugs and can be used for loading of different drugs. Drug release of these systems is strongly affected by the composition of acrylic adhesive; and drug permeation can be adjusted by varying the type of acrylic adhesive. The presence of comonomers in the structure of acrylic adhesive, besides changing the physical and adhesion properties, significantly affects permeation and drug release from the adhesive. The permeation of drug is lowered by increasing polarity and hydrophilicity of the adhesive.

## Key Words

pressure sensitive adhesive,  
acrylic polymer,  
transdermal drug delivery systems,  
adhesion properties,  
application

(\*) To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: s.m.taghizadeh@ippi.ac.ir

# خواص و کاربردهای چسب‌های حساس به فشار آکریلی در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی

بسپارش  
فصلنامه علمی- ترویجی  
سال ششم، شماره ۲  
صفحه ۱۴-۳، ۱۳۹۵  
ISSN: 2252-0449

سید مجتبی تقی‌زاده\*، مژگان میرزاطاهری، حسین عابدی مقدم  
تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۳۹۴/۱/۲۳، پذیرش: ۱۳۹۴/۴/۲

چسب‌های حساس به فشار آکریلی دسته مهمی از چسب‌ها هستند که به دلیل شفافیت، مقاومت در برابر اکسایش، سمی نبودن و قیمت نسبتاً کم، به آن‌ها بیش از سایر انواع این دسته از چسب‌ها توجه شده است. از کاربردهای نوین آن‌ها، سامانه‌های دارورسانی تراپوستی است. در این کاربرد، دارو به شکل کنترل شده از چسب رها شده و با عبور از پوست وارد بدن می‌شود. در این مقاله، ابتدا ساختار شیمیایی، خواص و ویژگی‌های چسب‌های حساس به فشار آکریلی بررسی می‌شود. سپس، کاربرد آن‌ها در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی و اثر ترکیب چسب بر رهایش دارو از این سامانه‌ها به طور خلاصه مرور می‌شود. نتایج ارائه شده در این مقاله نشان می‌دهد، نوع و مقدار مونومرهای آکریلی، کومونومرهای ثانویه و مونومرهای دارای گروه‌های عاملی به کار رفته در ترکیب چسب‌های حساس به فشار آکریلی اثر زیادی بر خواص چسبندگی آن‌ها دارند. همچنین بررسی‌ها نشان می‌دهد، چسب‌های حساس به فشار آکریلی می‌توانند به طور مؤثری در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی به کار روند. ماتریس چسب‌های آکریلی، انحلال‌پذیری مناسبی در بسیاری از داروها دارد. بنابراین، می‌توان از این چسب‌ها برای بارگذاری داروهای مختلف استفاده کرد. ترکیب چسب آکریلی به کار رفته نیز تا اندازه زیادی روی رهایش دارو از این سامانه‌ها اثرگذار است. به طوری که با تغییر نوع چسب، می‌توان نفوذ دارو را به مقدار مدنظر تنظیم کرد. وجود کومونومرها در ساختار چسب آکریلی، افزون بر تغییر خواص فیزیکی و چسبندگی، بر رهایش و نفوذ دارو از چسب نیز اثر درخور توجهی دارد. با افزایش قطبیت و آبدوستی چسب آکریلی، مقدار نفوذ دارو کاهش می‌یابد.

## چکیده



سیدمجتبی تقی‌زاده



مژگان میرزاطاهری



حسین عابدی مقدم

## واژگان کلیدی

چسب حساس به فشار، پلیمر آکریلی، سامانه‌های دارورسانی تراپوستی، خواص چسبندگی، کاربرد

## مقدمه

به‌طورکلی، چسب‌ها بر اساس ساختار شیمیایی، سازوکارهای سخت‌شدن و چسبندگی به انواع مختلف تقسیم می‌شوند. چسب‌های حساس به فشار، دسته‌ای از چسب‌ها هستند که به‌راحتی و با اعمال فشار کم به سطح می‌چسبند و هنگام جداسدن هیچ اثری برجا نمی‌گذارند [۱]. کاربرد این چسب‌ها به‌دلیل آسان‌بودن استفاده، تنوع و قیمت نسبتاً کم، در زمینه‌های مختلف به‌سرعت افزایش یافته است. این ترکیبات، موادی گرانبه‌تر و گران‌تر هستند. بدین معنی که هم‌زمان خواص گرانبه‌تر و شبه‌مایع و خواص کشسانی شبه‌جامد را دارند [۲]. گرانبه‌بودن این چسب‌ها به آن‌ها امکان جاری‌شدن روی سطح را می‌دهد. بدین ترتیب، چسب سطح را آغشته می‌کند و به‌خوبی به آن می‌چسبند. کشسان بودن این چسب‌ها نیز باعث می‌شود، استحکام هم‌چسبی زیادی داشته باشند و به‌خوبی و بدون برجاگذاشتن اثر از روی سطح جدا شوند.

چسب‌های حساس به فشار، فیلم‌هایی با چسبندگی دائمی تشکیل می‌دهند و چسبناکی آن‌ها مستقل از نوع بستر است. این چسب‌ها قابلیت اتصال به گستره وسیعی از سطوح مختلف را دارند. چسبناکی زیاد دائمی و سریع در دمای معمولی، چسبندگی محکم به طیف گسترده‌ای از سطوح ناهمسان در فشار کم (در حد فشار انگشت) و متناسب‌بودن چسبندگی به فشار به‌کار رفته، از جمله ویژگی‌های خاص چسب‌های حساس به فشار است. این چسب‌ها می‌توانند بدون نیاز به تبخیر حلال یا انجام واکنش‌های شیمیایی به سطوح مختلف، از جمله کاغذ، چوب، پلاستیک و فلز بچسبند [۳]. سایر مزایای این چسب‌ها، نیاز نداشتن به آب یا حلال یا گرما برای چسبیدن، پایداری مناسب در برابر شرایط محیطی و دما، آسانی ساخت و ظاهر مناسب است.

استفاده از چسب‌های حساس به فشار، افزون بر کاربردهای روزمره به‌عنوان چسب، برچسب و استفاده در صنایع بسته‌بندی و پوشش‌های محافظ، در زمینه‌های پیشرفته‌تر مانند الکترونیک، خودرو و پزشکی نیز افزایش چشمگیری یافته است [۴]. در سال‌های اخیر، به کاربرد این چسب‌ها در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی به‌منظور رهایش کنترل شده دارو توجه بسیاری شده است [۵،۶].

در این مقاله، ابتدا ترکیب چسب‌های حساس به فشار و روش‌های کلی تهیه این چسب‌ها معرفی می‌شود. سپس، به‌طور ویژه به چسب‌های حساس به فشار آکریلی و خواص چسبندگی آن‌ها و عوامل مؤثر بر این خواص پرداخته می‌شود. سه خاصیت مهم مربوط به چسبندگی یعنی چسبناکی و استحکام‌های برشی و

پوستگی، بیشتر مطالعه می‌شود. درنهایت، سامانه‌های دارورسانی تراپوستی و استفاده از چسب‌های حساس به فشار آکریلی در این سامانه‌ها بررسی می‌شوند.

## ترکیب چسب‌های حساس به فشار

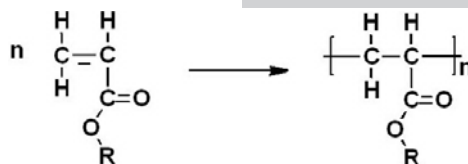
چسب‌های حساس به فشار از اجزای مختلف تشکیل شده‌اند. مهم‌ترین بخش آن‌ها بستر پلیمری است. از پلیمرهای مختلف، مانند پلیمرهای آکریلاتی [۷]، سیلیکونی [۸]، پلی‌ایزوبوتیلن‌ها [۹] و پلی‌وینیل‌پیرولیدون‌ها [۱۰] برای تهیه چسب‌های حساس به فشار استفاده شده است. افزون بر پلیمرهای سنتزی، ترکیبات طبیعی، مانند روغن‌های گیاهی نیز برای تهیه این چسب‌ها به‌کار رفته‌اند [۱۱-۱۳]. این چسب‌ها به‌دلیل قیمت کم، سمی‌نبودن، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری زیاد، بسیار بااهمیت‌اند. برخلاف پلیمرهای سنتزی که از مواد نفتی و پتروشیمیایی تهیه می‌شوند، روغن‌های گیاهی از منابع تجدیدپذیر و بی‌خطر طبیعی به‌دست می‌آیند. این روغن‌ها از تری‌گلیسریدهای اسیدهای چرب سیرشده و سیرنشده تشکیل می‌شوند. وجود زنجیرهای بلند آلیفاتیک می‌تواند خواصی مانند کشسانی، انعطاف‌پذیری، پایداری در برابر آب‌کافت و دمای انتقال شیشه‌ای ( $T_g$ ) کم را در ترکیب پلیمری نهایی ایجاد کند. از میان پلیمرهای مختلف استفاده شده، چسب‌های برپایه پلیمرهای آکریلی، به‌دلیل خواص منحصر به فرد خود، بیش از سایر پلیمرها مورد توجه و استفاده قرار گرفته‌اند. شفاف‌بودن، مقاومت در برابر اکسایش و نور فرابنفش، سمی‌نبودن و قیمت کم از مزایای پلیمرهای آکریلاتی است [۱۴].

به‌منظور بهبود خواص چسب‌های حساس به فشار، افزون بر بستر پلیمری، افزودنی‌های مختلف از جمله چسبناک‌کننده، نرم‌کننده، پرکننده، عامل شبکه‌ای‌کننده و ضداکسنده نیز در ترکیب چسب به‌کار می‌روند [۱۵]. چسبناک‌کننده‌ها ترکیباتی با وزن مولکولی نسبتاً کم هستند که باعث افزایش چسبندگی چسب به سطح می‌شوند [۱۶]. عوامل شبکه‌ای‌کننده نیز ترکیباتی هستند که به چسب اضافه می‌شوند تا خواص آن را بهبود دهند. از جمله این عوامل می‌توان از آلومینیم یا تیتانیم استیل استونات، آلکوکسیدهای فلزی و پلی‌بوتیل تیتانات نام برد [۱۷]. همچنین، شبکه‌ای‌شدن از راه تابش نور فرابنفش نیز انجام‌پذیر است [۱۸]. خواص چسبندگی و رئولوژی چسب‌های حساس به فشار با انتخاب درست ترکیب مونومرها و ساختار مناسب پلیمر یا استفاده از نرم‌کننده‌ها، چسبناک‌کننده‌ها و پرکننده‌ها به‌درستی تنظیم می‌شود [۱۹،۲۰].

روش‌های مختلف برای تهیه چسب‌های حساس به فشار وجود

جدول ۱- ترکیب چسب حساس به فشار آکریلی [۲۶].

درصد وزنی	ترکیب کopolymer
۷۰ - ۹۰	مونومر پایه (مونومر نرم)
۱۰ - ۳۰	کومونومر اصلاح‌کننده (کومونومر سخت)
۳ - ۶	مونومر دارای گروه عاملی



شکل ۱- ساختار کلی پلیمرهای آکریلی.

است و معمولاً به نرم‌کننده و مواد افزایش‌دهنده چسبناکی نیاز ندارند. چسب‌های آکریلی به شکل محلول، امولسیون آبی و گرمادوب وجود دارند. این چسب‌ها از روش پلیمرشدن استرهای آکریلی به دست می‌آیند. پلیمرشدن آکریلی‌ها به نسبت آسان است و به دما و فشار زیادی نیاز ندارد. افزون بر زیست‌سازگاری و چسبندگی خوب، این چسب‌ها فرایندپذیری خوبی دارند و می‌توان خواص انعطاف‌پذیری مدنظر را از آن‌ها به دست آورد. شکل ۱ ساختار کلی پلیمرهای آکریلی را نشان می‌دهد.

مشخص شده است، آلکیل آکریلات‌ها و آلکیل متاکریلات‌ها با تعداد اتم‌های کربن ۴ تا ۱۷، مونومرهای مناسبی برای تولید چسب‌های حساس به فشارند. از این میان، سه مونومر ۲- اتیل هگزیل آکریلات، بوتیل آکریلات و ایزواکتیل آکریلات به طور گسترده به کار می‌روند [۲۴].  $T_g$  پلیمرهای آکریلی استفاده شده در این چسب‌ها باید از دمای معمولی کمتر باشد. افزون بر آکریلات‌ها که مونومرهای پایه (مونومر نرم) و اصلی سازنده چسب‌های حساس به فشار آکریلی هستند، مونومرهای ثانویه یا مونومر سخت و مونومرهای دارای گروه عاملی نیز در ساختار این چسب‌ها به کار می‌روند [۲۵]. این مونومرها خواص نهایی چسب را بهبود می‌دهند. ترکیب نوعی پلیمر آکریلی حساس به فشار در جدول ۱ آمده است.

دارد. مهم‌ترین آن‌ها روش‌های پلیمرشدن امولسیون و محلولی است [۲۱]. چسب‌های حساس به فشار می‌توانند به شکل پایه‌آبی و پایه‌حلالی باشند [۲۲]. از نظر زیست‌محیطی، چسب‌های حساس به فشار پایه‌آبی نسبت به چسب‌های پایه‌حلالی با اهمیت‌ترند. زیرا، ترکیبات آلی فزّار کمتری ایجاد می‌کنند. در چسب‌های حساس به فشار بدون حلال، حلال یا سایر ترکیبات آلی فزّار وجود ندارد یا فقط دارای مقدار ناچیزی هستند. این چسب‌ها نیز در سال‌های اخیر اهمیت زیادی یافته‌اند. چسب‌های حساس به فشار گرمادوب و چسب‌های پخت‌شونده با نور فرابنفش نمونه‌ای از این نوع چسب‌ها هستند که به دلیل مسائل زیست‌محیطی و عملکرد آن‌ها به شدت به آن‌ها توجه می‌شود [۱۸، ۲۳].

### چسب‌های حساس به فشار آکریلی

پلی‌آکریلیک‌ها یا پلی‌آکریلیک استرها، مهم‌ترین و پرکاربردترین پلیمرها برای تولید چسب‌های حساس به فشار به شمار می‌روند. پایه چسب‌های حساس به فشار آکریلی، استرهای آکریلی هستند که پلیمرهای چسبناک و نرمی را با  $T_g$  کم به وجود می‌آورند [۱۴]. این چسب‌ها از زنجیرهای پلیمری تشکیل شده‌اند که با شبکه‌ای شدن فیزیکی، شیمیایی، نیروهای واندروالسی یا پیوندهای هیدروژنی به هم متصل می‌شوند.  $T_g$  آن‌ها در محدوده  $15^{\circ}\text{C}$  تا  $55^{\circ}\text{C}$  متغیر

جدول ۲- دمای انتقال شیشه‌ای جورپلیمرهای آکریلاتی و متاکریلاتی [۲۶].

$T_g$ جورپلیمر ( $^{\circ}\text{C}$ )		گروه استری	$T_g$ جورپلیمر ( $^{\circ}\text{C}$ )		گروه استری
متاکریلات	آکریلات		متاکریلات	آکریلات	
-۵	-	n-هگزیل	۱۰۵	۹	متیل
-	-۷۰	۲-اتیل هگزیل	۶۵	-۲۲	اتیل
-۲۰	-۸۰	n-اکتیل	۸۱	-۵	ایزوپروپیل
-۶۰	-	n-دسیل	۳۳	-۵۲	n-پروپیل
-۶۵	-	n-دودسیل	۴۸	-۴۰	ایزوبوتیل
-۹	۲۰	n-تترادسیل	۲۰	-۵۴	n-بوتیل
-	۳۵	n-هگزا دسیل	۴۳	۱۰۷	t-بوتیل
-۱۱۴	-	ایزوبورنیل	۱۰	-	n-پنتیل

جدول ۳- T<sub>g</sub> جورپلیمر مونومرهای سخت به کار رفته برای بهبود خواص هم‌چسبی چسب [۲۶].

مونومر	ساختار شیمیایی	T <sub>g</sub> جورپلیمر (°C)
آکریلیک اسید	CH <sub>2</sub> =CHCOOH	۱۰۶
متاکریلیک اسید	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )COOH	۲۲۸
وینیل استات	CH <sub>2</sub> =CHOCOCH <sub>3</sub>	۳۰
وینیل پیرولیدون	CH <sub>2</sub> =CH(C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> ON)	۵۴
اتیلن گلیکول دی‌متاکریلات	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	۱۳
متیل متاکریلات	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>3</sub>	۱۰۵
متیل آکریلات	CH <sub>2</sub> =CHCOOCH <sub>3</sub>	۸
آکریلونیتریل	CH <sub>2</sub> =CHCN	۹۷

مونومرهای ثانویه یا اصلاح‌کننده معمولاً ۱۰-۳۰٪ ترکیب پلیمر نهایی را تشکیل می‌دهند و برای افزایش T<sub>g</sub> و سختی به کار می‌روند. از جمله این مونومرها می‌توان وینیل استات، اتیل آکریلات، متیل متاکریلات (MMA) و اتیل متاکریلات را نام برد. فهرست تعدادی از مونومرهای سخت به کار رفته در ساختار چسب‌های حساس به فشار در جدول ۳ آمده است.

به منظور بهبود خواص مکانیکی و چسبندگی چسب‌ها، از مونومرهای دارای گروه عاملی استفاده می‌شود [۲۵]. این مونومرها، مکان‌هایی برای شبکه‌ای شدن نیز فراهم می‌کنند. از گروه‌های عاملی متداول برای شبکه‌ای کردن چسب‌های حساس به فشار می‌توان کربوکسیل، هیدروکسیل، اپوکسی و آمید را نام برد. گاهی استفاده هم‌زمان از مخلوط چند مونومر دارای گروه‌های عاملی نیز امکان‌پذیر است. تعدادی از مونومرهای دارای گروه‌های عاملی که در ساختار چسب‌های حساس به فشار آکریلی به کار می‌روند، در جدول ۴ نشان داده شده‌اند.

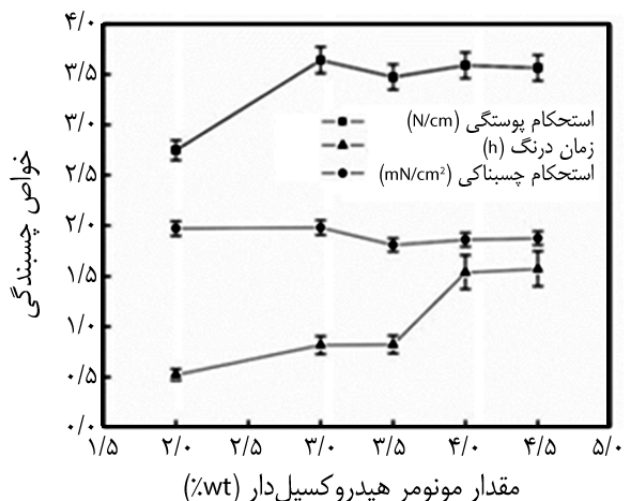
### خواص چسبندگی چسب‌های آکریلی

خواص چسبندگی چسب‌ها با سه ویژگی چسبناکی، استحکام پوستگی و استحکام برشی توصیف می‌شود [۲۷]. چسبناکی بیانگر این است، چسب با چه سرعتی می‌تواند سطح مشخصی را تر کرده و با آن تماس پیدا کند تا به چسبندگی بهینه برسد. از مهم‌ترین مشخصه‌های چسب‌های حساس به فشار، استحکام پوستگی آن‌هاست. این ویژگی را نیروی لازم به منظور جداکردن نواری از چسب از سطحی سخت تعریف می‌کنند. استحکام پوستگی

اجزای اصلی چسب ۷۰-۹۰٪ ساختار پلیمر نهایی را می‌سازد. این اجزا شامل مونومرهایی، مانند ۲-اتیل‌هگزیل آکریلات و بوتیل آکریلات است که T<sub>g</sub> بسیار کمی دارند و انعطاف‌پذیری و چسبناکی پلیمر را معین می‌کنند [۲۴]. انعطاف‌پذیری به بخش آلکیلی (گروه‌های جانبی R) مونومر بستگی دارد. با افزایش طول زنجیر گروه‌های جانبی، انعطاف‌پذیری و چسبناکی پلیمر افزایش پیدا می‌کند. یعنی زنجیر جانبی به اندازه‌ای گسترش می‌یابد که شروع به بلوری شدن می‌کند. در این حالت، T<sub>g</sub> شروع به افزایش کرده و خاصیت چسبناکی کاهش می‌یابد. همچنین، آکریلات‌ها نسبت به متاکریلات‌ها نرم‌تر و انعطاف‌پذیرترند. همان‌طور که در جدول ۲ آمده است، در میان پلیمرهای دارای زنجیر جانبی مستقیم، بیشترین نرمی و چسبناکی در دسته آکریلات‌ها را n-اکتیل آکریلات و در گروه متاکریلات‌ها n-دسیل و n-دودسیل متاکریلات نشان می‌دهند.

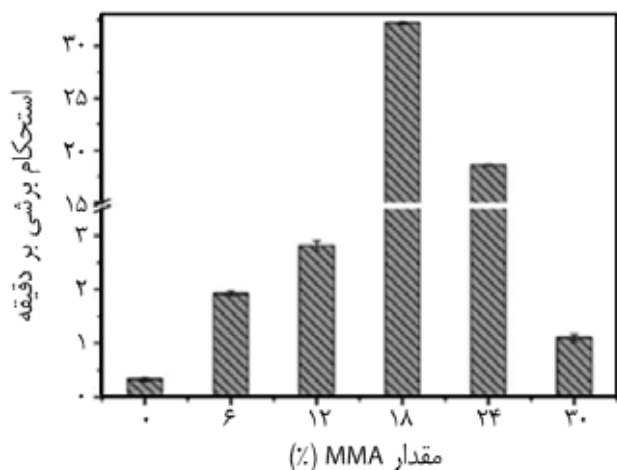
جدول ۴- ساختار شیمیایی بعضی مونومرهای به کار رفته به عنوان مونومر عامل‌دار در چسب [۲۶].

مونومر دارای گروه عاملی	ساختار شیمیایی
آکریلیک اسید	CH <sub>2</sub> =CHCOOH
هیدروکسی اتیل آکریلات	CH <sub>2</sub> =CHCOOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH
آکریل آمید	CH <sub>2</sub> =CHCONH <sub>2</sub>
گلیسیدیل متاکریلات	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O)



شکل ۲- اثر مقدار مونومر هیدروکسیل دار بر خواص چسبندگی چسب آکرلیکی [۳۰].

گرفته است، (شکل ۲). اما بیشترین تأثیر روی زمان درنگ مشاهده می‌شود. این ویژگی، با افزایش مقدار مونومر هیدروکسیل دار از ۳/۵٪ تا ۴٪ وزنی، نزدیک به ۱۰۰٪ افزایش می‌یابد. همچنین نتایج نشان می‌دهد، وجود گروه عاملی هیدروکسیل، برهم‌کنش پلیمر با بستر را افزایش می‌دهد و باعث تغییر خواص چسبندگی می‌شود.  $Q_u$  و همکاران، با استفاده از کوپلیمر کردن بوتیل آکریلات، آکرلیک اسید و مقادیر مختلفی متیل متاکریلات، دسته‌ای از چسب‌های حساس به فشار پایه آبی را تهیه کردند [۳۱]. وجود MMA علاوه بر افزایش  $T_g$  پلیمر آکرلیاتی، بر خواص چسبندگی آن نیز اثر می‌گذارد. نتایج به‌دست آمده نشان داد، با افزایش مقدار MMA تا ۱۸٪ وزنی، چسبناکی و مقاومت برشی چسب تا حدودی کاهش یافته است. ولی، همچنان در سطح قابل قبولی قرار دارد.



شکل ۳- اثر مقدار MMA بر استحکام برشی چسب آکرلیکی [۳۱].

بیانگر قدرت برهم‌کنش میان چسب و بستر است. این خاصیت با فشار چسبیدن، سطح تماس و زمان در دمای ثابت متناسب است. استحکام برشی معیاری از قدرت هم‌چسبی چسب است و استحکام چسب را نسبت به نیروهای برشی نشان می‌دهد.

خواص چسبندگی چسب‌های حساس به فشار به ماهیت چسب و ترکیب شیمیایی آن، وزن مولکولی و توزیع آن، مواد افزودنی (مانند نرم‌کننده و چسبناک‌کننده)، شبکه‌ای شدن، دما و مدت انجام واکنش پلیمر شدن، وزن چسب پوشش یافته و مقدار ژل بستگی دارد [۱۸]. با وجود مزیت‌های زیاد پلیمرهای آکرلیاتی، استحکام‌های برشی و پوشش‌های مختلف، مانند کوپلیمر کردن با مونومرهای قطبی، تنظیم وزن مولکولی، استفاده از مواد افزاینده چسبناکی، شبکه‌ای شدن و تشکیل آمیزه با سایر پلیمرها استفاده کرد. همچنین، استحکام‌های برشی و پوشش‌های را می‌توان با افزودن مونومرهایی، مانند استیرن و متیل متاکریلات (MMA) که  $T_g$  را افزایش می‌دهند، بهبود بخشید. این مونومرها میان خواص هم‌چسبی و چسبناکی پلیمر توازن ایجاد می‌کنند [۲۸].

افزون بر کومونومرهای ثانویه، مونومرهای دارای گروه‌های عاملی، مانند هیدروکسیل و کربوکسیل نیز در تولید چسب‌های حساس به فشار آکرلیکی به‌کار می‌روند [۲۹]. این مونومرها، مکان‌هایی برای شبکه‌ای شدن پدید می‌آورند. همچنین، به دلیل داشتن گروه‌های عاملی مانند هیدروکسیل و کربوکسیل، انرژی سطحی چسب را کاهش می‌دهند. در نتیجه، باعث افزایش قابلیت ترشوندگی سطح اتصال می‌شوند. بررسی‌های انجام شده روی اثر قطبیت مونومر دارای گروه کربوکسیل، مانند آکرلیک اسید، بر استحکام چسبندگی و هم‌چسبی نشان می‌دهد، وجود این مونومر در ساختار چسب تا ۳٪ وزنی سبب بهبود چسبناکی، استحکام پوشش‌های و مقاومت خزشی می‌شود. در درصدهای بیشتر، چسبناکی و استحکام پوشش‌های کاهش می‌یابد، ولی مقاومت خزشی به روند افزایشی خود ادامه می‌دهد. چسب‌های حساس به فشار آکرلیاتی با قطبیت زیاد، استحکام چسبندگی و هم‌چسبی بیشتر و چسبناکی کمتری دارند.

Peláez و همکاران، چسب آکرلیاتی را با استفاده از مونومرهای بوتیل آکرلیات، ۲-اتیل‌هگزیل آکرلیات، متیل متاکریلات و ۲-هیدروکسی‌پروپیل آکرلیات تهیه کرده و خواص چسبندگی آن را بررسی کردند [۳۰]. نتایج به‌دست آمده نشان داد، هر سه ویژگی استحکام پوشش‌های، زمان درنگ (holding time) و استحکام چسبناکی با تغییر مقدار مونومر هیدروکسیل دار تحت تأثیر قرار

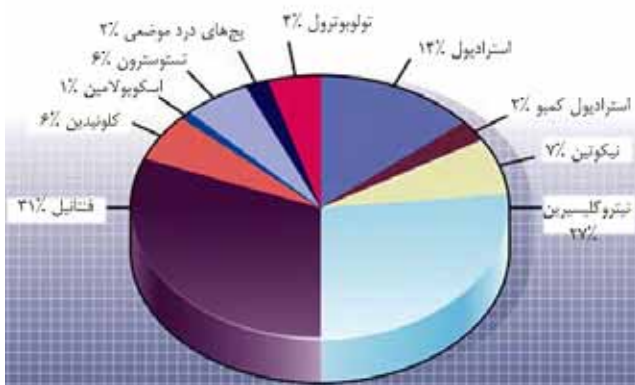




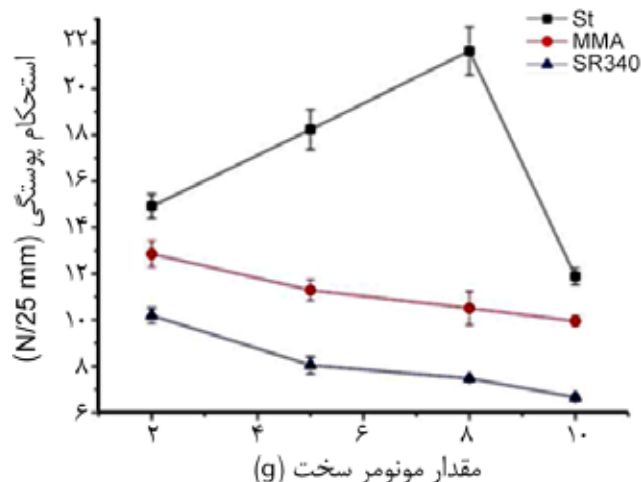
شکل ۵- نمونه‌هایی از پچ‌های دارورسانی تراپوستی موجود به شکل تجاری [۳۵].

می‌تواند با عبور از موی‌رگ‌ها وارد جریان خون شود و به سایر نقاط و بافت‌های بدن برسد. درحقیقت، این روش را می‌توان هم برای دارورسانی به بافت‌های موجود در موضع استعمال و هم برای دارورسانی به سایر بافت‌ها استفاده کرد. برخلاف دارورسانی از راه دهان، در دارورسانی تراپوستی مشکل سوخت و ساز اولیه دارو در کبد و اثر دستگاه گوارش بر دارو وجود ندارد. استفاده از این روش، ساده و بدون درد است. امکان دارورسانی به شکل گزینشی به موضع خاصی از بدن، کاهش آثار جانبی نامطلوب و امکان استفاده از داروهای با نیمه‌عمر زیست‌شناختی کم، از مزیت‌های دیگر این روش است. نمونه‌هایی از پچ‌های دارورسانی تراپوستی موجود به شکل تجاری در شکل ۵ نشان داده شده است. از شناخته‌شده‌ترین آن‌ها می‌توان پچ‌های ترک سیگار نیکوتین دار را نام برد. شکل ۶ نیز نمودار فروش تقریبی انواع مختلف پچ‌های استفاده شده به عنوان سامانه‌های دارورسانی تراپوستی را نشان می‌دهد.

با وجود این، روش دارورسانی از راه پوست را نمی‌توان برای همه



شکل ۶- فروش تقریبی انواع پچ‌های دارورسانی تراپوستی [۳۶].



شکل ۴- اثر نوع و مقدار مونومر سخت بر استحکام پوستگی چسب آکریلی [۳۲].

همچنین، افزایش مقدار متیل متاکریلات تا ۱۸٪ وزنی، مقاومت برشی چسب را به مقدار قابل توجهی افزایش داده است (شکل ۳). Lin و همکاران، اثر نوع و مقدار مونومر ثانویه (مونومر سخت) بر استحکام پوستگی چسب‌های حساس به فشار آکریلاتی را بررسی کردند [۳۲]. آن‌ها از سه مونومر استیرن، متیل متاکریلات و ۲-فنوکسی متیل آکریلات (SR ۳۴۰) به عنوان مونومر سخت در ساختار چسب‌های آکریلاتی استفاده کردند. نتایج به دست آمده نشان داد، در میان سه مونومر سخت استفاده شده، استیرن بیشترین استحکام پوستگی را دارد. افزون بر این، با افزایش مقدار MMA و SR ۳۴۰، این ویژگی به طور پیوسته کاهش یافت (شکل ۴). اما به کاربردن استیرن تا ۸ g، باعث افزایش استحکام پوستگی درحالی‌که، به کاربردن استیرن بیش از این مقدار، استحکام پوستگی را کاهش داد. این نتایج نشان می‌دهد، نوع و مقدار مونومر ثانویه، اثر زیادی بر استحکام پوستگی چسب دارد. همچنین، وجود این مونومرها،  $T_g$  پلیمر آکریلاتی را نیز افزایش می‌دهد.

### سامانه‌های دارورسانی تراپوستی

دارورسانی از راه پوست روشی نوین در دارورسانی است. در این روش، دارو با عبور از پوست وارد بدن می‌شود [۳۳، ۳۴]. سپس دارو به تدریج و پیوسته در یک بازه زمانی، به شکل موضعی وارد قسمت خاصی از بدن می‌شود. با اعمال سامانه‌های دارورسانی تراپوستی روی پوست، شیب غلظت دارو باعث حرکت و نفوذ دارو از پچ به سمت پوست می‌شود. در این روش، دارو می‌تواند به شکل موضعی به طور مستقیم وارد بافت زیر پوست شود. همچنین، دارو

## استفاده از چسب‌های آکریلی در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی

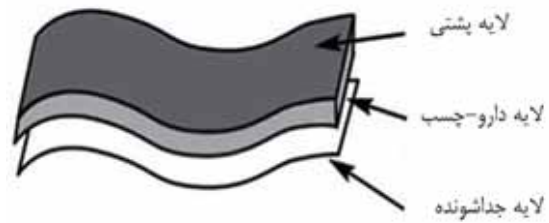
در سال‌های اخیر، استفاده از چسب‌های حساس به فشار آکریلی در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. دیکلوفناک از داروهایی است که به‌طور گسترده در این زمینه بررسی شده است.

در پژوهشی که مؤلفان انجام داده‌اند، تعدادی پچ تراپوستی تهیه شد. سپس، از آن‌ها را برای رهایش داروی دیکلوفناک استفاده شد. در تهیه این پچ‌ها از ۲/۵٪ متول، ۲/۵٪ پروپیلن‌گلیکول، ۱۰٪ اسپن (۸۰)، ۱۲٪ داروی دیکلوفناک دی‌اتیل‌آمونیم و ۷۳٪ وزنی چسب آکریلی استفاده شد. قطبیت این چسب‌ها، با استفاده از مقادیر متفاوتی هیدروکسی‌اتیل‌آکریلات تغییر داده شد. نتایج آزمایش‌های برون‌تنی روی پوست موش صحرایی نشان داد، با افزایش قطبیت چسب، رهایش دارو از پچ کاهش و زمان تاخیر افزایش می‌یابد. همچنین با ازدیاد قطبیت چسب، شار نفوذ پوستی دارو با زمان افزایش می‌یابد.

Subedi و همکاران از چسب‌های بر پایه سه ماتریس پلیمری سیلیکون، پلی‌ایزوبوتیلن و آکریلی به‌منظور بارگذاری و رهایش داروی زولمیتریپتان (Zolmitriptan) استفاده کردند [۴۱]. نتایج نشان داد، انحلال‌پذیری این دارو در چسب آکریلی بیشتر از انحلال‌پذیری آن در دو ماتریس پلیمری دیگر است. بنابراین، چسب آکریلی برای بارگذاری این دارو مناسب‌تر است. سپس، آن‌ها اثر عوامل مختلف بر رهایش زولمیتریپتان از چسب آکریلی و نفوذ این دارو را به درون پوست موش بررسی کردند. بررسی‌ها نشان داد، عواملی مانند ضخامت ماتریس پلیمری، حلال و افزایش‌دهنده‌های نفوذ، اثر زیادی بر رهایش دارو دارند و باید در مقداری بهینه تنظیم شوند.

Soler و همکاران بارگذاری و رهایش داروی آلپرازولام (Alprazolam) را از چسب‌های حساس به فشار آکریلی بررسی کرده‌اند [۴۲]. بدین‌ترتیب مشخص شد، آلپرازولام به‌خوبی در ماتریس پلیمری حل شده و هیچ بلوری در آن مشاهده نشده است. نتایج این پژوهش نشان داد، با ترکیبی از افزایش‌دهنده‌های نفوذ می‌توان جریان نفوذ را تا ۳۳ برابر افزایش داد. درحالی‌که، خواص چسبندگی پلیمر مانند استحکام پوستگی و استحکام برشی در حدی قابل قبول قرار دارد.

Xi و همکاران از چسب حساس به فشار آکریلی و داروی آناستروزول (Anastrozole) پچ تراپوستی تهیه کردند. سپس، اثر نوع و مقدار ماتریس چسب، افزایش‌دهنده نفوذ و دارو را بر عبور

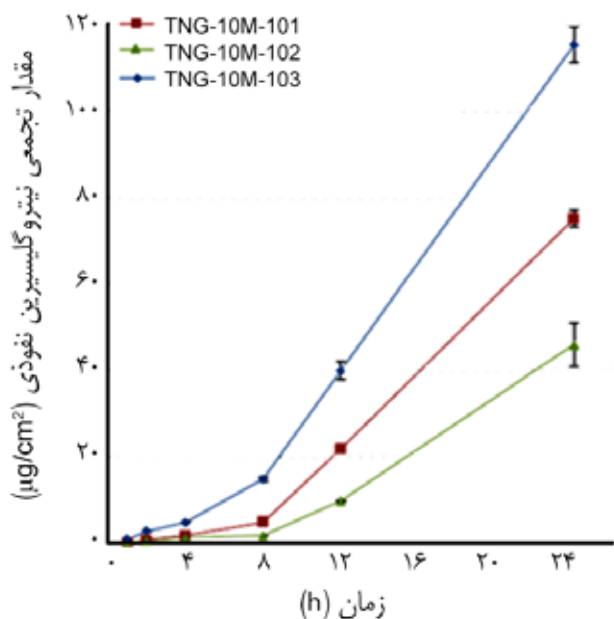


شکل ۷- نمای کلی پچ پوستی [۳۹].

داروها استفاده کرد. تنها داروهایی می‌توانند برای این منظور به‌کار روند که بتوانند از پوست عبور کنند. پوست به‌عنوان لایه محافظ و سد در برابر ورود عوامل خارجی به بدن عمل می‌کند. بنابراین، مانع ورود دارو به بدن می‌شود. برای رفع این مشکل، می‌توان با اصلاح لایه شاخی پوست و انتخاب داروی مناسب، نفوذ دارو به پوست را بهبود بخشید [۳۷، ۳۸]. سرعت نفوذ دارو به عوامل مختلف از قبیل اندازه، بار و مقدار آبدوستی و آبگریزی مولکول‌های دارو بستگی دارد. همچنین، می‌توان با تهیه سامانه سیرشده از دارو و استفاده از مواد افزایش‌دهنده جذب مقدار نفوذ را افزایش داد. داروی استفاده شده نیز باید ویژگی‌هایی را داشته باشد تا بتواند در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی به‌کار رود. دارو باید دارای مقداری انحلال‌پذیری در آب و هم در روغن باشد (بیشتر از ۱ mg در ۱ mL). همچنین، دارو باید جرم مولکولی کوچک‌تر از ۱۰۰۰ دالتون داشته باشد تا بتواند راحت‌تر از پوست عبور کند. دارورسانی تراپوستی با استفاده از پچ پوستی انجام می‌شود. پچ پوستی، پچی پزشکی است که روی پوست قرار داده می‌شود تا مقدار مشخصی دارو را از راه پوست وارد جریان خون کند. پچ پوستی از سه بخش لایه پستی، لایه دارو-چسب و لایه جداشونده تشکیل می‌شود (شکل ۷).

بخش اصلی این چسب‌ها لایه دوم است که شامل چسب و داروست. چسب استفاده شده در لایه دوم از نوع چسب‌های حساس به فشار است که پیش‌تر درباره آن‌ها توضیح داده شد. پلیمر استفاده شده در این چسب‌ها باید بتواند مقدار زیادی دارو را در خود حل کند، بدون اینکه با آن واکنش دهد. جرم مولکولی و توزیع آن، دمای انتقال شیشه‌ای و عاملیت شیمیایی پلیمر باید اجازه رهایش و نفوذ دارویی خاص را بدهد. سمی‌نبودن پلیمر نیز از ویژگی‌های مهمی است که هنگام انتخاب چسب مدنظر در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی باید به آن توجه شود. با در نظر گرفتن مجموعه این عوامل، چسب‌های حساس به فشار آکریلی از انتخاب‌های بسیار مناسب برای استفاده در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی‌اند [۴۰].



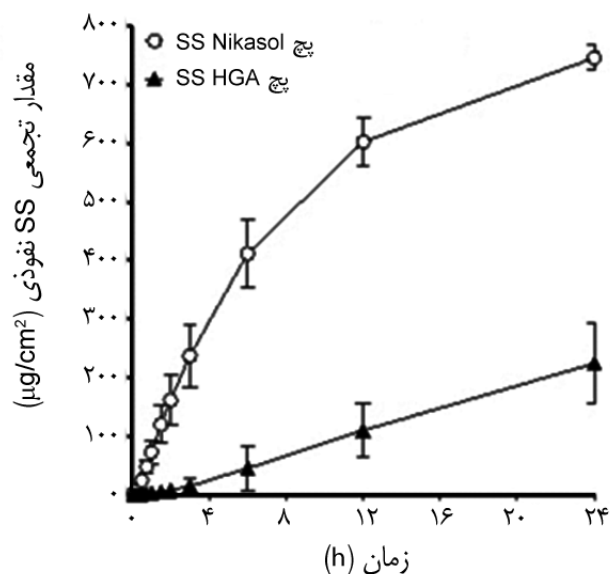


شکل ۹- نفوذ نیتروگلیسرین از پیچ پوستی دارای چسب‌های حساس به فشار آکریلی مختلف [۴۶].

حساس به فشار آکریلی مختلف بررسی کردند [۴۶]. در این پژوهش مشخص شد، نوع چسب آکریلی استفاده شده اثر زیادی بر سرعت نفوذ دارو از پوست موش دارد. بر اساس نتایج (شکل ۹)، Duro-Tack 2516 بیشترین سرعت نفوذ ( $6/24 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ ) و Duro-Tack 2051 کمترین سرعت نفوذ را ( $2/81 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ ) نشان دادند. در این شکل، TNG-10M-101، TNG-10M-102 و TNG-10M-103 پیچ‌های تراپوستی نیتروگلیسرین را نشان می‌دهند که به ترتیب دارای Duro-Tack 2051، Duro-Tack 2054 و Duro-Tack 2516 هستند.

### نتیجه‌گیری

با انتخاب ترکیب مناسبی از مونومرهای آکریلی، ثانویه و دارای گروه‌های عاملی می‌توان چسبناکی، استحکام پوستگی و استحکام برشی چسب‌های حساس به فشار را بهینه کرد. وجود مونومرهای ثانویه (مونومر سخت) باعث افزایش  $T_g$  چسب می‌شود. همچنین، نوع مونومر سخت به کار رفته بر استحکام پوستگی چسب اثر افزایشی یا کاهش‌دهنده دارد. استحکام برشی چسب نیز با به کار بردن مونومر، به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرد. شدت این تأثیر به مقدار مونومر سخت به کار رفته بستگی دارد. استفاده از مونومرهای



شکل ۸- نفوذ داروی سوماتریپتان سوکسینات (SS) از پیچ‌های دارای چسب آکریلی امولسیون Nicasol و چسب آکریلی آبدوست HGA [۴۵].

آناسترازول از پوست موش بررسی کردند [۴۳]. بهترین نفوذ دارو از پیچ دارای DURO-TAK®87-4098، ۸٪ ایزوپروپیل میریستات و ۸٪ آناسترازول به دست آمد.

تقی‌زاده و همکاران، پیچ‌هایی با دولایه چسب حساس به فشار آکریلی تهیه کردند [۴۴]. لایه اول به منظور بارگذاری دارو بود. از لایه دوم که در تماس با پوست قرار دارد، برای کنترل سرعت نفوذ دارو استفاده شده است. این دو لایه نسبت به دارو تمایل متفاوتی دارند. در این پژوهش، چسب‌هایی با عاملیت‌های مختلف تهیه شدند و از آن‌ها به منظور تهیه پیچ دارای فنتانیل (Fentanyl) استفاده شد. نتایج به دست آمده نشان داد، لایه دوم اثر قابل توجهی بر رهایش دارو دارد. همچنین، با افزایش درصد گروه عاملی کربوکسیل در چسب‌های حساس به فشار، شار نفوذ کاهش پیدا کرد.

Yamamoto و همکاران، رهایش داروی سوماتریپتان سوکسینات (Sumatriptan Succinate, SS) از چسب حساس به فشار آکریلی امولسیون Nicasol را با چسب حساس به فشار آبدوست HGA مقایسه کردند [۴۵]. نتایج آزمون برون‌تنی نشان داد (شکل ۸)، میانگین نفوذ تجمعی SS از چسب امولسیون و از چسب آبدوست به ترتیب  $745/9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  و  $68/4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  است. بنابراین، چسب امولسیون نسبت به چسب آبدوست نفوذپذیری بهتری داشت.

Savoji و همکاران، رهایش نیتروگلیسرین را از چسب‌های

پلیمر استفاده شده در تهیه چسب بستگی دارد. چسب‌های آکریلی برای حل کردن و بارگذاری بسیاری از داروها مثل زولمیتریپتان و آلپرازولام مناسب‌اند. افزایش مقدار قطبیت و آبدوستی چسب، نفوذ دارو از پیچ پوستی را کاهش می‌دهد. با انتخاب نوع چسب آکریلی می‌توان نفوذ دارو را در گستره وسیعی تنظیم کرد.

## مراجع

1. Cantor A.S. and Menon V.P., Pressure-Sensitive Adhesives, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Wiley, 2010.
2. Patil S., Malasi A., Majumder A., Ghatak A. and Sharma A., Reusable Antifouling Viscoelastic Adhesive with an Elastic Skin, *Langmuir*, **28**, 42-46, 2011.
3. Schindler M., Koller M., and Müller-Buschbaum P., Pressure-Sensitive Adhesives under the Influence of Relative Humidity: Inner Structure and Failure Mechanisms, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **7**, 12319-12327, 2014.
4. Benedek I., Developments in Pressure-Sensitive Products, CRC, USA, 2010.
5. Subedi R.K., Oh S.Y., Chun M.K., and Choi H.K., Recent Advances in Transdermal Drug Delivery, *Arch. Pharmacol. Res.*, **33**, 339-351, 2010.
6. Banerjee S., Chattopadhyay P., Ghosh A., Datta P., and Veer V., Aspect of Adhesives in Transdermal Drug Delivery Systems, *Int. J. Adhes. Adhes.*, **50**, 70-84, 2014.
7. Zhang L., Cao Y., Wang L., Shao L., and Bai Y., Synthesis and Properties of Soap-Free P(2-EHA-BA) Emulsion for Removable Pressure Sensitive Adhesives, *RSC Adv.*, **4**, 47708-47713, 2014.
8. Mecham S., Sentman A., and Sambasivam M., Amphiphilic Silicone Copolymers for Pressure Sensitive Adhesive Applications, *J. Appl. Polym. Sci.*, **116**, 3265-3270, 2010.
9. Trenor S., Suggs A., and Love B., Influence of Penetration Enhancers on the Thermomechanical Properties and Peel Strength of a Poly(isobutylene) Pressure Sensitive Adhesive, *J. Mater. Sci. Lett.*, **21**, 1321-1323, 2002.
10. Zhang J., Deng L., Zhao H., Liu M., Jin H., Li J., and Dong A., Pressure-Sensitive Adhesive Properties of Poly(N-vinyl Pyrrolidone)/D, L-Lactic Acid Oligomer/Glycerol/Water Blends for TDDS, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, **21**, 1-15, 2010.
11. Li A. and Li K., Pressure-Sensitive Adhesives Based on Epoxidized Soybean Oil and Dicarboxylic Acids, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2**, 2090-2096, 2014.
12. Li A. and Li K., Pressure-Sensitive Adhesives Based on Soybean Fatty Acids, *RSC Adv.*, **4**, 21521-21530, 2014.
13. Ahn B.K., Kraft S., Wang D., and Sun X.S., Thermally Stable, Transparent, Pressure-Sensitive Adhesives from Epoxidized and Dihydroxyl Soybean Oil, *Biomacromolecules*, **12**, 1839-1843, 2011.
14. Jang S.J., Baek S.S., Kim J.Y., and Hwang S.H., Preparation and Adhesion Performance Of Transparent Acrylic Pressure Sensitive Adhesives for Touch Screen Panel, *J. Adhes. Sci. Technol.*, **28**, 1990-2000, 2014.
15. Daniloska V., Keddie J.L., Asua J.M., and Tomovska R., MoS<sub>2</sub> Nanoplatelet Fillers for Enhancement of the Properties of Waterborne Pressure-Sensitive Adhesives, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **6**, 22648-22640, 2014.
16. Mess A., Vietzke J.P., Rapp C., and Francke W., Qualitative Analysis of Tackifier Resins in Pressure Sensitive Adhesives Using Direct Analysis in Real Time Time-of-Flight Mass Spectrometry, *Anal. Chem.*, **83**, 7323-7330, 2011.
17. Czech Z. and Wojciechowicz M., The Crosslinking Reaction of Acrylic PSA Using Chelate Metal Acetylacetonates, *Eur. Polym. J.*, **42**, 2153-2160, 2006.
18. Dana S.F., Nguyen D.V., Kochhar J.S., Liu X.Y., and Kang L., UV-Curable Pressure Sensitive Adhesive Films: Effects of Biocompatible Plasticizers on Mechanical and Adhesion Properties, *Soft Matter*, **9**, 6270-6281, 2013.
19. Fonseca G.E., McKenna T.F., and Dubé M.A., Effect of Bimodality on the Adhesive Properties of Pressure Sensitive Ad-

- hesives: Role of Bimodal Particle Size and Molecular Weight Distributions, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **49**, 7303-7312, 2010.
20. Inui T., Sato E., and Matsumoto A., High-Molecular-Weight and Polar Acrylate Block Copolymers as High-Performance Dismantlable Adhesive Materials in Response to Photoirradiation and Postbaking, *RSC Adv.*, **4**, 24719-24728, 2014.
  21. Udagama R., Degrandi-Contraires E., Creton C., Graillat C., McKenna T.F., and Bourgeat-Lami E., Synthesis of Acrylic-Polyurethane Hybrid Latexes by Miniemulsion Polymerization and Their Pressure-Sensitive Adhesive Applications, *Macromolecules*, **44**, 2632-2642, 2011.
  22. Agirre A., Heras-Alarcon C., Wang T., Keddie J.L., and Asua J.M., Waterborne, Semicrystalline, Pressure-Sensitive Adhesives with Temperature-Responsiveness and Optimum Properties, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2**, 443-451, 2010.
  23. Gu C., Dubay M.R., Severtson S.J., and Gwin L.E., Hot-Melt Pressure-Sensitive Adhesives Containing High Biomass Contents, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **53**, 11000-11006, 2014.
  24. Tobing S.D. and Klein A., Molecular Parameters and Their Relation to the Adhesive Performance of Acrylic Pressure-Sensitive Adhesives, *J. Appl. Polym. Sci.*, **79**, 2230-2244, 2001.
  25. Peykova Y., Lebedeva O.V., Diethert A., Müller-Buschbaum P., and Willenbacher N., Adhesive Properties of Acrylate Copolymers: Effect of the Nature of the Substrate and Copolymer Functionality, *Int. J. Adhes. Adhes.*, **34**, 107-116, 2012.
  26. Taghizadeh S.M. and Ghasemi D., *Preparation Methods of Pressure Sensitive Adhesives and Their Applications*, Iran Polymer and Petrochemical Institute, 78-88, 2013.
  27. Kajtna J., Golob J., and Krajnc M., The Effect of Polymer Molecular Weight and Crosslinking Reactions on the Adhesion Properties of Microsphere Water-Based Acrylic Pressure-Sensitive Adhesives, *Int. J. Adhes. Adhes.*, **29**, 186-194, 2009.
  28. Diethert A., Peykova Y., Willenbacher N., and Muller-Buschbaum P., Near-Surface Composition Profiles and the Adhesive Properties of Statistical Copolymer Films Being Model Systems of Pressure Sensitive Adhesive Films, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2**, 2060-2068, 2010.
  29. Gower M. and Shanks R., Acrylic Acid Level and Adhesive Performance and Peel Master-Curves of Acrylic Pressure-Sensitive Adhesives, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **44**, 1237-1252, 2006.
  30. Peláez J.W., Ortega J.A., and Builes D.H., Scale-up of Functional Properties of Pressure-Sensitive Adhesive from Laboratory to Industrial Plant Production: From Monomers to Label, *J. Adhes. Sci. Technol.*, **29**, 1873, 2014.
  31. Xu H., Wang N., Qu T., Yang J., Yao Y., Qu X., and Lovell P. A., Effect of the MMA Content on the Emulsion Polymerization Process and Adhesive Properties of Poly(BA-co-MMA-co-AA) Latexes, *J. Appl. Polym. Sci.*, **123**, 1068-1078, 2012.
  32. Fang C., Huang B., and Lin Z., Modification Research on the Peel Strength of the Acrylate Emulsion Pressure-Sensitive Adhesives, *J. Appl. Polym. Sci.*, **131**, 40095-40103, 2014.
  33. Delgado-Charro M.B. and Guy R.H., Effective Use of Transdermal Drug Delivery in Children, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **73**, 63-82, 2014.
  34. Pegoraro C., MacNeil S., and Battaglia G., Transdermal Drug Delivery: from Micro to Nano, *Nanoscale*, **4**, 1881-1894, 2012.
  35. [www.accessdata.fda.gov/.../020076Orig1s0361bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/.../020076Orig1s0361bl.pdf).
  36. Brown B.A.S., 5 Myths about MDIs, *Drug Deliv. Technol.*, **2**, 52-59, 2002.
  37. Schoellhammer C.M., Blankschtein D., and Langer R., Skin Permeabilization for Transdermal Drug Delivery: Recent Advances and Future Prospects, *Expert Opin. Drug. Deliv.*, **11**, 393-407, 2014.
  38. Prausnitz M.R., Elias P.M., Franz T.J., Schmutz M., Tsai J.C., Menon G.K., Holleran W.M., and Feingold K.R., *Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery*, *Dermatology*, 3rd ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2065-2074, 2012.
  39. Dhiman S., Singh T.G., and Rehni A.K., Transdermal Patches: A Recent Approach to New Drug Delivery System, *Inter. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **3**, 26-34, 2011.
  40. Czech Z. and Kurzawa R., Acrylic Pressure-Sensitive Adhesive for Transdermal Drug Delivery Systems, *J. Appl. Polym. Sci.*, **106**, 2398-2404, 2007.
  41. Subedi R.K., Ryoo J.P., Moon C., and Choi H.K., Influence of Formulation Variables in Transdermal Drug Delivery System Containing Zolmitriptan, *Int. J. Pharm.*, **419**, 209-214, 2011.
  42. Soler L., Boix A., Lauroba J., Colom H., and Domenech J., Transdermal Delivery of Alprazolam from a Monolithic Patch: Formulation Based on in vitro Characterization, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **38**, 1171-1178, 2012.
  43. Xi H., Yang Y., Zhao D., Fang L., Sun L., Mu L., Liu J., Zhao N., Zhao Y., and Zheng N., Transdermal Patches for Site-Specific Delivery of Anastrozole: in vitro and Local Tissue Dispo-

- sition Evaluation, *Int. J. Pharm.*, **39**, 73-78, 2010.
44. Taghizadeh S.M., Soroushnia A., and Mohamadnia F., Preparation and In Vitro Evaluation of a New Fentanyl Patch Based on Functional and Non-Functional Pressure Sensitive Adhesives, *AAPS Pharm. Sci. Technol.*, **11**, 278-284, 2010.
45. Wu D., Tanaka Y., Jin Y., Yoneto K., Alama T., Quan Y., Kamiyanma F., Kusamori K., Katsumi H., Sakane T., and Yamamoto A., Development of a Novel Transdermal Patch Containing Sumatriptan Succinate for the Treatment of Migraine: In Vitro and In Vivo Characterization, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, **24**, 695-701, 2014.
46. Savoji H., Mehdizadeh A., and Ramazani Saadat Abadi A., Transdermal Nitroglycerin Delivery Using Acrylic Matrices: Design, Formulation, and in vitro Characterization, *ISRN Pharm.*, **9**, 2014.