

경피흡수제제용 점착제

김 범 준 · 김 현 중[†]

Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery System(TDDS)

Birm-June Kim and Hyun-Joong Kim[†]

요 약

점착제는 경피흡수제제(transdermal drug delivery system, TDDS)의 중요한 구성요소 중의 하나이다. TDDS용 점착제는 일반적인 점착제의 역할 외에도 부착되는 피부에 적합해야 하고, 이것에 포함되는 약물 및 첨가제들과 양립하면서 약물의 전달을 효과적으로 지속해야한다. 본 총설에서는 흔히 사용되는 TDDS용 점착제인 polyisobutylenes, polyacrylates, silicones와 최근에 개발된 제품들을 소개한다.

1. 서 론

점착제는 일반적으로 단시간에 작은 압력을 가했을 때 피착체에 찰싹 달라붙고 제거될 때 잔류물을 남기지 않는 물질을 뜻한다.^[1] 첫 번째 특허가 1845년에 등록되었으며 의료용으로는 1899년에 Johnson & Johnson의 zinc-oxide와 천연 고무를 사용한 점착제를 시작으로 Hercules Inc.가 hydrogenated rosin을 원료로한 제품을 1934년에 개발하였다. 또한 제 2차 세계대전 중 isobutylene-butyl rubber를 기초로한 점착제가 개발되었고 1960년대에는 아크릴계 점착제, polyurethane, polyvinyl ethers를 사용한 점착제가 그리고, 최근에는 실리콘 점착제가 개발되었다. 이들 의료용 점착제는 인체에 직접 부착되어 사용되는 약물 전달 제형 및 치료를 목적으로 사

용되는 의약품 및 의약외품(약리효과 물질 미포함)으로 사용하기위해서 계속 개발되었으며 그 중 한 예가 경피흡수제제에의 이용이다. 경피흡수제제로 개발되어 판매되고 있는 중요제품은 다음과 같다(Table 1). 경피흡수제제용 점착제는 기본적인 점착제의 성질이외에 피부자극성이 없어야 하고, 포함된 약물과 물리화학적으로 상호 반응하지 않아야 하며 다양한 종류의 피부에 굴곡이나 움직임과 관계없이 좋은 점착성을 유지하여야 한다.

본고에서는 TDDS 제품들, TDDS의 설계와 구성 성분, 그리고 현재 TDDS용으로 사용 중인 점착제를 주로 다룬다. 아울러 새롭게 개발되고 있는 점착제들도 일부 소개한다.

· 2003년 1월 28일 접수(received)
· 서울대학교 생물자원공학부(임산공학), Lab. of Adhesion & Bio-Composites, School of Biological Resources & Materials Engineering, Seoul National University
[†]주저자(Corresponding author): e-mail: hjokim@snu.ac.kr

Table 1. Transdermal Drug Delivery(TDD) Products Marketed

Drug	Product	Developer	TDDS design ^a	PSA type ^b
Clonidine Estradiol	Catapres-TTS	Alza	DIA-multi-laminate	PIB
	Estraderm	Alza	Reservoir	PIB
	Vivelle	Noven	DIA-monolithic	Acrylate
	Climara	3M Pharmaceuticals	DIA-monolithic	Acrylate
	FemPatch	Cygnus	DIA-monolithic	Silicone
Fentanyl	Duragesic	Alza	Reservoir	Silicone
Nicotine	Prostep	Elan	Polymer matrix	Acrylate
	Nicoderm	Alza	DIA-multi-laminate	PIB
	Harbitol	Lohmann	Polymer matrix	Acrylate
	Nicotrol	Cygnus	DIA-monolithic	PIB
Nitroglycerin	Deponit	Lohmann	DIA-multi-laminate	PIB
	Transderm-Nitro	Alza	Reservoir	Silicone
	Nitro-Dur	Key Pharmaceuticals	DIA-monolithic	Acrylate
	Minitran	3M Pharmaceuticals	DIA-monolithic	Acrylate
Scopolamine	Transdermal-Scop	Alza	DIA-multi-laminate	PIB
Testosterone	Androderm	Thera Tech	Reservoir	Acrylate
	Testoderm	Alza	DIA-monolithic	EVA

^aTDDS designs : drug-in-adhesive (DIA), Liquid reservoir (reservoir)

^bPSA types : polyisobutylene (PIB), Ethylene-vinyl acetate copolymer (EVA)

2. 경피흡수제제

2.1. 경피흡수의 원리

약물이 경피흡수제제로부터 진심으로 순환하기 위해서는 우선 약물이 제제에서 방출되어 각질층으로 분배되고 표피를 지나 유투상 진피에 분포한 모세혈관속으로 들어가야 한다(Figure 1). 약물의 피부를 통한 흡수과정은 단순확산이며 그 투과속도는 Fick의 확산법칙에 의해 다음과 같은 식으로 나타내어진다.

$$J = \frac{dQ}{A dt} = DK \frac{(C_d - C_r)}{h}$$

이 식에서 J는 확산류(flux)로서 단위 시간당 단위 면적을 통과하는 약물의 양, A는 투과면적, Q는 약물의 양, D는 확산상수(diffusion coefficient), K는 분배계수로서 각질층과 그에 접하는 부위의 용액 중 약물농도의 비율이며, h는 막의 두께, C_d 및 C_r은 각각 공여체와 수용체의 약물 농도이다. 위 식을 다르게 표현하면 투과 속도는 투과하는 막내의 약물농도 구배에 비례한다는 것이나 보다 정확하게 말하면 투과속도는 열역학적

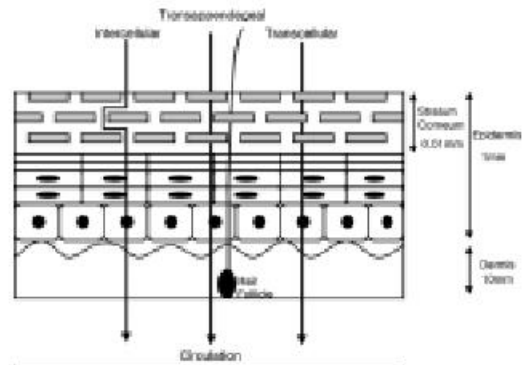


Figure 1. Schematic diagram of drug penetration across the stratum corneum.

활성도에 비례한다고 할 수 있다.^[2]

2.2. 경피흡수제제의 장·단점

경피흡수제제는 약리효과를 나타내는 물질을 피부를 통해 생체내로 전달하는 약물전달체계(Drug Delivery System)기술의 한 종류로서 기존의 다른 약물전달요법보다 치료효과를 극대화하고 부작용을 최소화하면서 또한 이를 적용하는 환자의 편의성을 증대 시킨다(Figure 2).

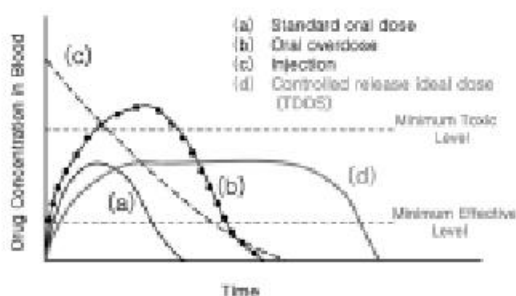


Figure 2. Typical drug level vs. time profile.

경피흡수제제의 장점은 다음과 같다.

- ① 간을 통한 초회 통과효과를 회피 및 위장관의 부작용을 억제
- ② 계획된 지속적인 약물 투여로 유효혈중농도 유지
- ③ 환자 스스로의 약물 투여 조절 용이
- ④ 주사제나 경구투여제와 비교한 흡수나 대사 차이의 안정성

경피흡수제제의 단점은 다음과 같다.

- ① 제한된 피부투과 가능 약물(분자량, 극성)
- ② 이온성/수용성 약물 투여의 제한
- ③ 약물의 피부 투과 및 TDS 제형으로 인한 피부 irritation 발생
- ④ 피부 부작용으로 인한 외관 및 사용상의 불편

2.3. 경피흡수제제의 설계

일반적으로 경피흡수제제(TDDS)는 4가지로 구분할 수 있으며 이들 각각에 있어서 접착제는 약간 다른 조건에서 피부에 부착된다.

첫번째 형태는 약물이 직접 접착제에 분산 또는 녹아있는 형태로서 약물이 들어 있는 접착층의 한 쪽은 비투과성 필름으로 덮여 있고 다른 한쪽은 박리지로 덮여있다(Figure 3(a)). 여기에 사용되는 접착제는 약물과 상호작용이 없어야 하며 약물이 접착제를 투과할 수 있어야 한다. 또한 약물에 의해서 접착강도가 약해지지 않아야 한다. Alza사의 Testoderm[®]과 Cygnus사의 Fempatch[®]가 이 형태의 TDDS이며 각각 Testoderm과 Estradiol의 체내전달에 이용된다.

두번째 형태는 약물이 들어있는 접착층의 한쪽이 비투과성 필름으로 덮여있고 다른 쪽은 약물의 송달속도를 조절하는 막, 접착제, 박리지 순으로 덮여 있다(Figure 3(b)). 여기에서는 접착

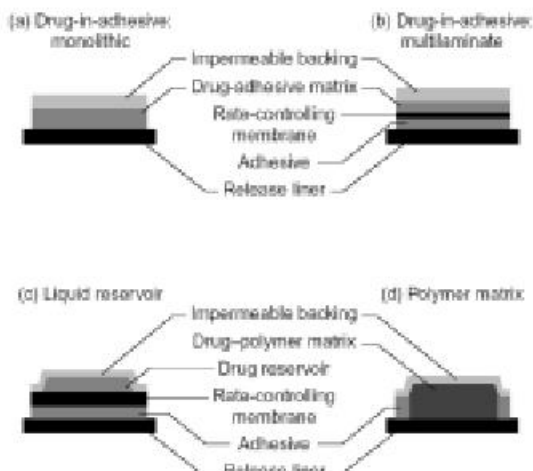


Figure 3. Typical designs of transdermal drug delivery systems(TDDS).

제와 혼합된 층에있는 약물이 속도조절막을 통과한 후, 피부와 접촉하고있는 접착제를 통과하여 피부내로 침투한다. Alza사의 Transdermal-Scop[®]과 Catapres-TTS[®]가 이에 해당하며 각각 Scopolamine과 Clonidine을 체내로 전달한다.

세번째 형태는 약물이 들어 있는 저장고가 약물송달속도를 조절하는 막으로 둘러싸여 있고 이 막위에 접착제가 덮여 있으며 다시 그 위로 박리지가 덮여 있는 형태이다(Figure 3(c)). 접착제층이 TDDS의 표면전체에 덮여 있으므로 약물은 약물 송달속도 조절막을 지난 후에 접착제층을 통과해 확산해야 하며 접착제의 접착성질을 저하시키지 말아야 한다. 또한 접착제로 사용된 고분자는 약물의 송달속도에 큰 영향을 미쳐서는 아니되며 약물과도 아무런 물리화학적 작용이 없어야 한다. 이런 형태의 예로는 TheraTech사의 Androderm[®]과 Alza사의 Estraderm[®]이 있는데 각각 Estradiol과 Testosterone을 체내로 전달하는 역할을 한다.

네 번째 형태는 약물이 자체적으로 속도를 조절하는 고분자로된 matrix에 들어있어서 직접 피부에 접촉하고 접착층은 matrix의 둘레에 위치하기 때문에 피부와의 적합성과 적은 피부접촉으로 인한 보다 강력한 접착능력이 요구된다. 제품으로는 Lohmann사의 Harbitol[®]이 있으며 Nicotine을 체내로 전달하는 역할을 하고 있다.

3. 경피흡수제제용 점착제

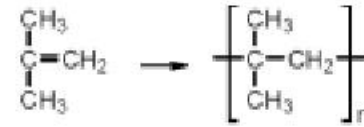
3.1. Polyisobutylenes(PIB) 형의 점착제

PIB는 primary-base polymer나 tackifier로 점착제에서 흔하게 사용하는 물질이다.^[5] PIB는 isobutylene의 homopolymer로서 불포화 말단기를 가진 탄소-수소 골격의 규칙적인 구조를 하고있다(Figure 4). 이 구조는 상온에서 공기, 습기, 그리고 가스가 투과할 수 있게해서 저용해성, 저극성을 갖는 약들과 함께 사용된다.^[5,6] 그러므로, 화학적으로 불활성이고 기후, 노화, 열, 그리고 화학약품에 좋은 내후성을 가지므로 TDDS용 점착제로 좋은 요건을 갖추고 있다.

PIB는 또한 비결정성의 특징들과 낮은 유리전이온도(T_g , -62°C)를 갖고 있다. 이런 비결정성으로 인해 유연성, 영구점착성 및 내충격성을 갖게되며 이때의 tack값은 강하나 극성이 없으므로 기질에는 약하게 달라붙게 된다. 이 약한 점착은 수지나 tackifier의 첨가에 의해서 개선되어질 수 있다.

PIB는 다양한 분자량을 갖고 있는데 작은 분자량을 갖는 종류는 tackifier로 사용되며 고분자량을 갖는 종류는 점착제의 기재수지로 사용된다.

다른 점착제와는 달리 PIB 형 점착제는 미리 생산되지 않고 patch제작시 직접 제조된다. 서로 다른 분자량의 PIB만을 적절한 비율로 혼합하여 만들 수 있으며 tackifiers, plasticizers, fillers, waxes, oils 등을 첨가하여 더욱 다양한 종류를 만들 수 있다. 여기 사용되는 tackifier로는 저분자량의 PIB, rosin ester resins, hydrocarbon resins 그리고 polyterpenes 등이 있다.^[8-10] 그 외에 plasticizer로는 mineral oil, diethyl phthalate, adipates, acetyl tributyl



Isobutylene Polyisobutylene

Figure 4. Polymerization of isobutylene to polyisobutylene.

citrate 등이 사용되며 filler로는 silica gels, clay, microcrystalline wax와 cellulose 등이 사용된다.

주요 PIB원료 공급자는 Exxon Chemical Company와 BASF corporation이며 대표적인 TDDS용 PIB점착제의 배합은 다음과 같다(Table 2).

3.2. Acryl계의 점착제

Acryl계 점착제에 사용되는 고분자는 낮은 유리전이온도(T_g , $-55 \sim -15^\circ\text{C}$)로 인해 타고난 점착성을 부여받았기 때문에 일반적으로 tack과 softness를 얻기위한 저분자량의 tackifier와 plasticizer가 필요하지 않다. 따라서, 화합물을 분리하는 과정과 저분자량의 구성성분이 점착제 표면으로 이동해서 점착력을 감소시키는 잠재적인 문제를 피할 수 있게 되며 공중합 뿐만 아니라 가교나 분자량 조절에 의한 시스템의 조절이 가능한 점이다.

Acryl계의 점착제는 acrylic ester를 acrylic acid 또는 다른 단량체와 공중합하여 얻는다(Figure 5). 합성은 자유 라디칼 개시제를 이용한 에멀전 중합 또는 용매 중합에 의해서 이루어지고 포화된 탄화수소의 골격을 갖으며 단량체의 ester group은 고분자의 점착성질의 조절에 이용될 수 있다.

Table 2. Polyisobutylene (PIB)-based Pressure-sensitive Adhesive (PSA) Formulation for Transdermal Drug Delivery Devices

Component	Description	Supplier	Content
Vistanex MM L-100	High molecular Weight PIB	Exxon chemical	12.5%
Oppanol	Low molecular Weight PIB	BASF	12.5%
Escorez 1310 LC	Rosin Ester Tackifying	Exxon chemical	5.0%
Hexane	Solvent	Various	30.0%
Toluene	Solvent	Various	40.0%

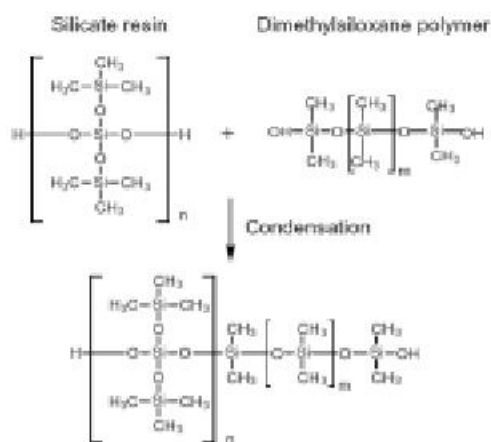


Figure 5. The chemistry of silicone PSAs.

공중합과정은 다양한 점착성질의 고분자의 합성에 매우 중요한데 생성된 공중합체는 성분으로 들어간 단량체의 단중합체들의 합쳐진 성질과 비슷한 물리적 성질을 갖는다.^[17] 여러종류의 vinyl type의 단량체들이 있으므로 이들을 적절히 조합하면 다양한 종류의 고분자를 제조할 수 있다. 주로 많이 사용되는 단량체들은 ethyl-, butyl-, 2-ethylhexyl acrylate들이다.

Acrylate 접착제의 배합으로는 에멀전 및 용매 형이 있고 용매로는 톨루엔과 에탄올이 주로 사용되며 tackifier가 필요없기 때문에 보통 그 성질의 변화는 제조사의 중합과정에서 이루어진다. 한편 가소제나 충전제로도 어느 정도 변화가 가능하며 또한 tackifier를 사용할 수도 있다.

의료용 acrylate 접착제의 주요 공급자는 National Starch and Chemical Company와 Rohm & Hass Company 등이 있으며 TDDS 용 acrylic계 접착제의 조성은 다음과 같다 (Table 3).

3.3. Silicone계의 접착제

Silicone계 접착제는 1950년대 이래로 의료와 건강용품들에 사용되어 왔으며 TDDS에서의 사용은 널리 연구되어왔다.^[3,4,11-16]

Silicone계 접착제의 배합은 polysiloxane (silicone) polymer와 silicate resin의 두가지의 주 성분으로 되어 있다^[4,15](Figure 6). 이 계열의 접착제는 polydimethylsiloxane 용액을 저분자량의 silicate수지와 용매 내에서 축합반응시켜서 얻으며 다른 접착제와는 다르게 화학적인 결합을

Table 3. Acrylic Pressure-sensitive Adhesive Monomer Composition for Transdermal Drug Delivery Applications Component Function Amount

Component	Function	Amount
2-ethylhexyl acrylate	Backbone monomer	50
Butyl acrylate	Backbone monomer	45
Acrylic acid	Functional monomer	5
Azobis (2-methyl butanenitrile)	Initiator	0.5
Ethyl acetate	Solvent	90

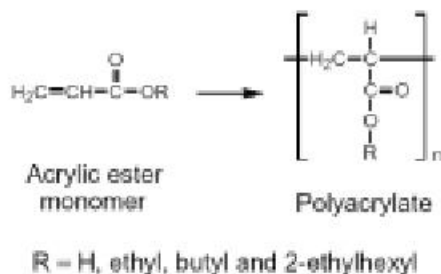


Figure 6. Polymerization of acrylic ester monomer to polyacrylate.

통해 수지를 분자내에 갖고 있는 것이 특징이다. 이 고분자는 유리전이온도가(T_g , -127°C) 매우 낮아 유연성이 매우 좋으며 표면에너지가 낮아 접착제가 적용되는 기질의 표면의 젖음성을 좋게 한다.

Silicone계 접착제는 좋은 내수성 및 전기절연 성질을 갖고 있으며 표면에너지가 높은 경우에도 접착이 잘되고, 독성이 약해서 화학물질에 대한 안정성 및 생체적합성이 좋다.

다음은 Dow Corning에 의해서 제조되는 의료용 silicone계 접착제로서 resin과 polymer의 비에 따른 tack값을 보여주고 있다(Table 4).

4. 최근 개발동향

4.1. Hydrogel 형 접착제

기존의 경피흡수제제용 접착제들이 건조 후에 소수성이 되는데 반하여 hydrogel PSA는 친수

Table 4. Silicone Pressure-sensitive Adhesives from Dow Corning

Resin/ Polymer ratio	Standard product	Amine compatible product
65/34(low tack)	7-4400	7-4100
60/40(medium tack)	7-4500	7-4200
55/45(high tack)	7-4600	7-4300

성을 띠어 물에 닿았을 때 부풀어 오르지만 불용해성인 고분자로 되어 있으며 다른 화학구조의 약물들과 양립하여 enhancer없이도 피부내로의 높은 약물침투력을 보여주고 있다.^[18,19]

Hydrogel형 접착제는 polyvinyl pyrrolidone (PVP)와 oligomeric polyethylene glycol (PEG), 그리고 8~11%의 물로 이루어져 있다.^[18] 이 접착제의 crosslink는 수소결합으로 생겨서 물에 녹으며 피부로부터 수분을 흡수하는 능력을 가졌다고 보고되었다.^[20]

다른 형태의 hydrogel 형 접착제는 형상변화나 접착력의 손실없이 상당량의 물에 견딜 수 있도록 개발되었으며 vinyl pyrrolidone, 다기능에틸렌기의 불포화 화합물, glycerol, 그리고 물로 구성되어 UV조사에 의해서 crosslink되는 모습을 보였다. 여기에서 만들어진 gel은 대략 35 mil의 두께에 투명하고 끈적했으며 피부로부터 깨끗하게 떨어졌다.

4.2. 친수성 접착제

친수성 접착제는 높은 유리전이온도(T_g)를 갖는 가소성의 dimethylaminoethyl methacrylate, methacrylic acid, 그리고 methacrylic acid esters를 다양한 비로 혼합해서 만든 공중합체에 acetyl tributyl citrate와 succinic acid를 첨가하여 만든다.^[21,22] 이 접착제는 물에 녹지 않지만 물에서 부풀어오르고 수증기가 투과하며 cohesion강도는 아미노작용기를 가진 succinic acid의 이온가교결합에 의해서 주어진다. 그러므로 TDDS에 적용하여 피부에 부착했을시 물에 의해서 쉽게 제거되지만 짧은기간의 샤워 등에는 일주일 정도 접착력을 유지한다.^[22]

제품으로는 aminoalkyl methacrylate copolymers로 만든 Rohm America Inc.의 Eudragit가 나와있다.

4.3. Polyurethanes(PU) 형의 접착제

PU 형 접착제는 친수성 접착제 종류 중의 하나로 diols, polyols와 diisocyanates 또는 polyisocyanates을 중합하여 만든다.^[23,24] 의료용으로 사용되는 제품은 유리전이온도(T_g)가 -30°C 보다 작으며 높은 물 흡수력, 수증기 투과력, 그리고 적절한 수준의 접착능력을 갖고 있다고 보고되었다.^[23] 적당한 접착력은 가교결합의 밀도에 의해 조절되고 물흡수능력은 polyols에 있는 polyoxyethylene의 양에 의해서 조절될 수 있다.

4.4. Graft copolymers와 enhancer-tolerant PSAs

Acrylic-based graft 고분자인 methacryl말단의 styrene macromer를 갖는 acrylate계 접착제가 제조되었고 시간이 지나면 접착력이 감소하는 양상을 보였다. 따라서 fatty acid ester-enhancer와 macromer-reinforced acrylic polymer를 포함하는 enhancer-tolerant PSA가 보고되었다.

Polyisobutylene, polyethylene oxide, polyvinyl acetate, polyvinyl pyrrolidone, 그리고 polysaccharide 등이 grafted되었으며, 이들 grafted 고분자들은 많은 피부투과 enhancers와 더 좋은 양립성을 갖고 있다고 보고되었다.^[25]

Silicone graft 공중합체로는 polyethylene oxide-grafted silicones가 개선된 친수성 약물에 대한 용해성과 투과성을 갖는 Silicone계 접착제로써 적용이 예상된다.^[4]

전자빔으로 가교된 acryl계 접착제는 알코올을 기본으로하는 투과 enhancer에 내성이 있는 것으로 보고되어 왔으며, 단량체의 성분은 iso-octyl acrylate와 acrylic acid로 이루어져 있다.^[26]

4.5. Polymer modifications

2-ethylhexyl acrylate와 vinyl pyrrolidone을 포함하는 공중합체는 estradiol crystallization없이 TDD matrix에서 상대적으로 높은 농도를 유지하는 장점이 있다고 보고되었다.^[27]

다른 고분자나 excipients를 가진 일반적인 접착제의 간단한 blending을 통해서도 부가적인 효과를 볼 수 있다. 예를 들면, 실리콘접착제와

PVP를 blend하면 여러가지 약물들의 결정화를 막을 수 있고 isosorbide dinitrate의 송달용 TDD matrix에서 acryl계 점착제에 mono-glyceride를 첨가하면 피부점착과 isosorbide dinitrate 방출을 개선하며 clay의 첨가는 약물 송달속도를 줄이지 않고 점착제의 cohesiveness를 개선한다고 주장되어 왔다.^[28-30]

5. 결 론

점착제는 TDDS의 가장 중요한 구성요소중의 하나이다. TDDS용 점착제는 일반적인 점착제의 역할외에도 부착되는 피부에 적합해야 하고, 이것에 포함되는 약물 및 첨가제들과 양립하면서 약물의 전달을 효과적으로 지속해야 하며 일주일 정도의 기간동안 피부와 잘 붙어 있어야 한다.

널리 사용되는 TDDS용 점착제는 PIBs, silicones, 그리고 polyacrylates가 있다.

PIB 형 점착제는 유연하고 물 및 가스의 투과도가 높으며 내화학성이 좋다. 자가제조가 가능한 점착제로서 고분자량의 PIB와 저분자량의 PIB를 혼합하여 제조한다.

Silicones계 점착제는 silicate resin과 silicone polymer로 만들어 진다. 실리콘의 독특한 분자구조는 좋은 피부 점착특성을 보여주고 많은 약물에 대해서도 상당한 diffusion특성을 보여준다.

Acryl계 점착제는 단일 성분으로 되어있으며 다른 화합물의 첨가없이도 타고난 점착성을 갖고 있다. 넓은 범위의 점착특성을 갖고 있는 Acrylic polymers는 다른 monomer의 공중합에 의해서 제조된다.

새로운 TDDS용 점착제로는 hydrogels, hydrophilic polymers, polyurethanes, 그리고 graft copolymer 등이 있으며 이들은 개선된 점착물성과 향상된 약물송달속도를 제공하고 있다.

참 고 문 헌

1. 김현중, 점착제의 물성과 실용특성, 점착 및 계면, 2(1), 31(2001)
2. 최후균 외 편저, 경피흡수제제, 도서출판 신일상사, pp. 11-15 (1999).
3. M. C. Musolf, in transdermal Controlled

Systemic Medications (Chien, Y, W.,ed.), pp. 93-112, Marcel Dekker, New York, NY, USA (1987).

4. K. L. Ulman, and X. Thomas, in Advances in Pressure Sensitive Adhesive Technology-2 (Satas, D., ed.), pp.133-157, Satas & Associates, Warwick, RI, USA (1995).
5. J. J. Higgins, F. C. Jagisch, and N. E. Stucker, in Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology (Satas, D., ed.), pp. 374-395, Van Nostrand Reinhold, NewYork, NY, USA (1989).
6. Exxon Chemical Company, Vistanex[®] Polyisobutylene Properties and Applicatuons (Bulletin 203-0493-0001), Exxon Corporation, Irving, TX, USA (1993).
7. N. E. Stucker, and J. J Higgins, Butyl rubber and polyisobutylene, in Handbook of Adhesive (I. skeist, ed.), pp. 255, Van Nostrand Reinhold, NewYork, (1977)
8. J. A. Schlademan, in Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology (Satas, D., ed.), pp. 527-544, Van Nostrand Reinhold, New York, NY, USA (1989).
9. I. Benedek and L. J. Heymans, in Pressure-Sensitive Adhesives Technology, pp. 323-348, Marcel Dekker, New York, NY, USA (1997).
10. S. C. Temin, in Handbook of Adhesives (3rd ed.) (Skeist, I., ed.), pp. 641-663, Van Nostrand Reinhold, New York, NY, USA (1990).
11. W. R. Pfister, *Pharm.Technol.*, 13(3), 126-138 (1989).
12. W. R. Pfister, *Drug and Cosmetic Industry*, 143(4), 44-52 (1988).
13. W. R. Pfister, *Adhesives Age*, 33(12), 20-24 (1990).
14. W. R. Pfister, J. T. Woodard, and S. Grigoras, *Chem. Brit.* 27(1), 43-46 (1991).
15. W. R. Pfister, J. T. Woodard, and S. Grigoras, *S. Pharm.Technol*, 16(1), 42-58 (1992).
16. X. Thomas, and W. R. Pfister, *S.T.P. Pharm Sciences* 1(1), 38-46 (1991).
17. D. Satas, in Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology (D. Satas, ed.), pp. 396-456, Van Nostrand Reinhold, New York, NY, USA (1989).

18. M. M. Feldstein, et al. *Int. J. Pharm.* 131, 229-242 (1996).
19. M. M. Feldstein, et al. in Prediction of Percutaneous Penetration (Vol. 4 b). (K. R. Brain, V. J. James and K. A. Walters, eds), 56-60, STS Publishing, Cardiff, U. K. (1996).
20. M. M. Feldstein, et al. in Prediction of Percutaneous Penetration (Vol. 4 b). (K. R. Brain, V. J. James and K. A. Walters, eds), 61-65, STS Publishing, Cardiff, U. K. (1996).
21. T. E. Beckert, et al. *Proc. Int'l. Symp. Control. Release Bioact. Mater.* 25, 571-572 (1998).
22. K. O. R. Lehman, in *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms* (Mc Ginity, J., ed.), 101-175, Marcel Dekker, New York, NY, USA (1996).
23. A. Kydonieus, et al. U.S. Patent 5,591,820 (1997).
24. K. R. Shah, T. Chang, and A. Kydonieus, U. S. Patent 5,714,543 (1998).
25. D. Hariharan and R. Chandran, *Pharm. Res.* 13(Suppl.), S-309 (1996).
26. M. R. Appelt and S. K. Grosh, EP 0 455 458 B1 (1996).
27. M. Asuma, et al. U.S. Patent 5,200,190 (1993).
28. J. Miranda and S. Sablotsky, U. S. Patent 5,656,286 (1997).
29. H. Akemi, et al. U. S. Patent 5,683,710 (1997).
30. S. Sablotsky and J. A. Gentile, U. S. Patent 5,686,099 (1997).