

УДК 615.4

ИОНООБМЕННЫЕ СМОЛЫ КАК ИНГРЕДИЕНТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н.Б. Демина^{1*}, Д.Д. Воробьева¹

Резюме. В статье рассмотрены вопросы применения ионообменных смол (ИОС) в качестве вспомогательных ингредиентов лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. Основными функциями ИОС как вспомогательных веществ являются коррекция вкуса, дезинтеграция таблеток, стабилизация субстанций, контроль высвобождения и др. Приведены примеры использования ИОС в пероральных, офтальмологических, назальных, трансдермальных лекарственных формах. Хорошие технологические свойства ИОС и их стабильность позволяют включать их в различные лекарственные формы: твердые, жидкие, аппликационные.

Ключевые слова: ионообменные смолы, лекарственные формы, вспомогательные вещества, коррекция вкуса, дезинтеграция, модификация высвобождения.

ION-EXCHANGE RESINS AS INGREDIENTS DRUG FORMULATIONS

N.B. Demina^{1*}, D.D. Vorobyeva¹

Abstract. The article discusses the usage of ion-exchange resins (IOSs) as excipients and pharmaceutical substances. The main functions of IOSs as excipients are: taste masking, disintegration of tablets, stabilization of substances, modified release, etc. Were described the examples of IOSs usage in oral, ophthalmic, nasal, transdermal dosage forms. Good technological properties: solid, liquid, application.

Keywords: ion exchange resins, dosage forms, excipients, taste correction, disintegration, release modification.

1 – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: diomina.nb@gmail.com
Тел.: 8 (495) 609 14 00

ВВЕДЕНИЕ

Ионообменные смолы (ИОС) в фармацевтической технологии широко применяются для очистки, сепарации и выделения компонентов из их смеси, для диализа, хроматографии, а также с другими подобными целями. В то же время такие преимущества ИОС, как инертность, стерилизуемость, способность к высокой загрузке лекарственным веществом (ЛВ), отсутствие побочных эффектов, послужили обоснованием для применения их в составе лекарственных препаратов в качестве вспомогательных и даже активных компонентов [1–8].

ИОС – вспомогательные вещества, предназначенные для выполнения как традиционных функций, например дезинтеграции таблеток или коррекции вкуса горьких субстанций, так и для более сложных, например для регуляции скорости высвобождения ЛВ в препаратах с модифицированным высвобождением. Применение ИОС показало, что они являются технологичными, безопасными и эффективными эксципиентами, обеспечивающими гибкость рецептуры лекарственных препаратов, которая может быть легко

изменена для достижения желаемых характеристик высвобождения ЛВ [1, 2, 4, 5].

ИОС – нерастворимые полимеры трехмерной макропористой структуры, содержащие кислотные или основные функциональные группы и способные к обратимому обмену противоионов в растворах. При пероральном приеме ЛВ высвобождается из нагруженной смолы – резината – путем обмена с ионами желудочно-кишечной жидкости сначала с поверхности частиц смолы, затем диффузией из внутренних слоев. Из-за большой молекулярной массы смолы не усваиваются организмом и поэтому инертны.

Для технологии важно, что ИОС – свободно сыпучие порошки со стандартным размером частиц, устойчивые к различным технологическим воздействиям. Тот факт, что эти материалы полностью нерастворимы во всех растворителях при любых значениях pH и не подвержены ферментному гидролизу, в сочетании с их регулируемостью в процессе синтеза размером частиц означает, по мнению ряда авторов, что они не усваиваются организмом и поэтому нетоксичны и безопасны [1, 4, 6].

ВАЖНЫЕ СВОЙСТВА ИОС КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ [5–9]

Эффективность ИОС в составе лекарственных форм главным образом зависит от их физико-химических свойств, таких как степень поперечной сшивки, пористость, кислотность/основность, прочность, стабильность, чистота, размер частиц и др.

Кислоты или основания [1, 5]. Как известно, ИОС делят на катионообменные, анионообменные и амфотерные (или биполярные).

Катионообменные смолы, в свою очередь, бывают как сильно-, так и слабокислотные. Анионообменные соответственно – сильно- и слабоосновные, а также промежуточной и смешанной основности.

Сильнокислотные катиониты – это катиониты, обменивающие катионы в растворах при любых значениях pH, слабокислотные – способные к обмену катионов в щелочных средах при $pH > 7$.

Сильноосновные аниониты способны к обмену анионов любой степени диссоциации в растворах при любых значениях pH; слабоосновные аниониты способны к обмену анионов из растворов кислот при pH 1–6.

Значение pKa смолы будет иметь значительное влияние на скорость высвобождения ЛВ в желудочно-кишечном тракте.

Ионообменная емкость служит количественной мерой способности принимать обмениваемые противоионы и, следовательно, является одним из основных показателей ИОС, указывающим на ее эффективность. Обменная емкость рассчитывается как отношение числа ионных участков на единицу веса или объема смолы и определяет количество вещества, способное абсорбироваться смолой. Так, из-за громоздких ионных заместителей полистирольные ИОС, имеющие ионы сульфокислот, характеризуются меньшими значениями ионообменной емкости, чем ИОС, полученные из полимеров акриловой кислоты и имеющие карбоксильные группы.

Способность к смачиванию и набуханию. Набухание прямо пропорционально количеству гидрофильных функциональных групп, присоединенных к полимерной матрице, и обратно пропорционально степени связывания дивинилбензола в составе смолы. Набухание влияет на скорость гидратации и расширение объема смолы, что важно для абсорбции больших молекул. Смолы с низкой перекрестной сшивкой способны абсорбировать значительное количество воды и при набухании образуют мягкую гелевую структуру.

Поперечные связи. Процент сшивки влияет на физическую структуру частиц смолы. Степень перекрестного связывания контролируется количеством

сшивающего агента, например дивинилбензола, используемого в процессе сополимеризации. Его доля определяет, в какой степени ИОС может свободно набухать и сжиматься.

Стабильность. ИОС при обычной температуре и в отсутствии мощных окислителей устойчивы к разложению.

Чистота и токсичность. Так как содержание ИОС в лекарственных формах, как правило, 60% или более, токсичность ионообменных смол является важным критерием качества. Однако их высокомолекулярная структура препятствует абсорбции и обеспечивает безопасность.

Размер частиц и форма. Скорость ионообменных реакций зависит от размера частиц смолы. Уменьшение размера частиц смолы значительно уменьшает время достижения равновесия с окружающей средой.

Пористость определяет размер ионов, которые могут проникать в матрицу смолы.

ОБЩАЯ СХЕМА ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИОС [5, 6, 10, 11]

ИОС, предназначенные для использования в лекарственных формах, обычно представляют собой свободно текучие порошки с размерами частиц от 40 до 150 мкм. ЛВ, предназначенные для включения в резинаты (нагруженные лекарственным веществом ИОС), должны иметь в своей химической структуре кислотные или основные группы и период полураспада ($t_{1/2}$) от 2 до 6 ч. ЛВ должно хорошо абсорбироваться из всех областей желудочно-кишечного тракта, а также быть стабильным в желудочном соке.

Подготовка резинатов, как правило, заключается в смешивании ИОС с растворенным ЛВ в течение времени, достаточного для образования комплекса, обычно это несколько часов. Полученную дисперсию фильтруют и в случае необходимости сушат при температуре около 60 °С. Высушенный резинат – сыпучий порошок с физическими свойствами ИОС, пригодный для технологической переработки практически в любые лекарственные формы (жевательные, суспензии, капсулы, таблетки и др.). Для более точного контроля высвобождения возможно нанесение на частицы резинатов покрытия [3].

Результаты исследования технологии формирования резинатов подчеркнули ее влияние на характеристики лекарственной формы. В работе [10] это показано на примере комплексов ризперидона и амберлитовой смолы, получаемых с целью коррекции вкуса ЛВ. В исследовании комплексообразование проводили в процессе гранулирования или лиофилизации

или в растворе ЛВ при различных соотношениях ЛВ : ИОС. В результате установлено, что при проведении комплексообразования в растворе требуется меньшее количество ИОС. Массовое соотношение ЛВ : ИОС составило 1:1 и 1:2. При комплексообразовании при грануляции или лиофилизации для маскировки вкуса потребовалось существенно больше ИОС, эффективные соотношения ЛВ : ИОС составили 1:4 и 1:6. При физическом смешивании ЛВ и ИОС комплексообразования не происходило. Таким образом, тщательная оценка производственной процедуры указывает на характер и степень комплексообразования. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что применение ИОС для коррекции вкуса субстанций из-за высокого содержания ИОС перспективно в случае небольшой дозировки ЛВ, которая, как известно, определяет массу единицы лекарственной формы.

Особенности высвобождения ЛВ из резинатов [1, 12]. Когда загруженная смола поступает в организм, например в желудочно-кишечный тракт, начинается ионный обмен, в результате ЛВ высвобождается и этот процесс будет продолжаться до достижения термодинамического равновесия. Однако концентрация ЛВ в биожидкости не будет стабильной. Во-первых, часть выделяющегося ЛВ абсорбируется организмом. Во-вторых, смола начинает поглощать некоторые молекулы высвободившегося ЛВ, потому что они находятся на другой стороне равновесия.

Профиль высвобождения ЛВ из полученной лекарственной формы зависит от размера частиц резината, степени поперечного связывания смолы и его связи с ЛВ, природы смолы и ЛВ, а также от условий испытаний, важнейшим из которых является ионная сила среды растворения. Биодоступность препарата на основе резината, как и в общем случае, определяется высвобождением ЛВ и его абсорбцией в желудочно-кишечном тракте. Резинат будет высвобождать активное вещество только тогда, когда оно заменится на ион того же заряда из окружающей среды. Поскольку ионный обмен является равновесным процессом, его скорость будет зависеть от ионной силы и объема жидкости в месте высвобождения. Также следует учитывать, что высвобождение действующего вещества происходит не мгновенно, а во времени, так как оно должно диффундировать через смолу из внутренних слоев. В толстой кишке десорбция ЛВ из резинатов и его абсорбция организмом могут происходить медленнее из-за низкого содержания жидкости, защемления в фекалиях и плохого поглощения. Как уже было сказано, нерастворимая смола не абсорбируется и выводится из организма привычным путем.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИОС КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Коррекция вкуса ЛВ в пероральных лекарственных формах представляет серьезную проблему, особенно для детей и пожилых пациентов. Маскировка неприятного вкуса ЛВ повышает ценность продукта и комплаентность терапии [13, 14]. Среди многочисленных доступных методов маскировки вкуса ионообменные смолы имеют преимущества – они недороги и могут быть использованы для приготовления многих лекарственных форм в промышленности. Да и сам механизм этого процесса при участии ИОС коренным образом отличается от маскировки горького вкуса подсластителем или ароматизатором. В научных публикациях имеются сведения о коррекции вкуса с помощью ИОС спирамицина, декстрометорфана, талампациллина гидрохлорида, бета-лактамовых антибиотиков, ранитидина, парексетина и других ЛВ [1, 5, 10, 15].

Устранение полиморфизма [5]. Полиморфизм часто характеризуется как способность ЛВ существовать в виде двух или более кристаллических фаз, имеющих различные конформации молекул в кристаллической решетке. Это огромная проблема для фармацевтической промышленности, так как многие твердые вещества могут существовать в различных физических формах, обладающих различными параметрами растворимости, стабильности и биодоступности, а главное, полиморфы могут меняться при технологическом воздействии (сушка, увлажнение, температура и др.).

Ионообменные смолы способны справиться с этой проблемой, потому что использование резинатов полностью исключает какие-либо полиморфные переходы при технологической переработке ЛВ.

Улучшение растворения плохо растворимых ЛВ в результате комплексообразования с ИОС может быть использовано для плохо и мало растворимых субстанций. Использование микронизации для увеличения скорости растворения может стать проблематичным, так как требует специального оборудования, зачастую может привести к агломерации мелких частиц после измельчения и к снижению стабильности. Активная механическая обработка ЛВ также может привести к плавлению и преобразованию его в другие кристаллические формы. Эти проблемы отсутствуют при получении комплексов с ИОС. Более того, стабильность адсорбата часто оказывается более высокой, чем у индивидуального вещества.

По мнению Dr. L. Hughes, технического специалиста Rohmand Haas Company, Spring House, PA, USA [1, 6], в случае плохо растворимых ионизированных ЛВ их высвобождение из резината может осу-

ществляться в некоторых случаях быстрее, чем из твердой лекарственной формы. Возможно, быстрое растворение происходит из-за отсутствия кристаллической решетки, ведь в резинате каждая молекула связана с функциональным сайтом ИОС.

На примере ламотриджина, который относится ко 2 классу биофармацевтической классификационной системы, показана возможность повысить растворимость субстанции в ородиспергируемых таблетках, содержащих его твердую дисперсию на основе GELUCIRE® и Kyron 314 в качестве дезинтегранта, Kyron T-154 или Kyron T-104 в качестве корригентов вкуса. Полное высвобождение ламотриджина из разработанной лекарственной формы *in vitro* происходило уже за 8 мин [16].

Повышение стабильности. Витамин В₁₂ имеет срок годности всего несколько месяцев, а его адсорбат – более двух лет. Никотин изменяется под воздействием воздуха и света, но адсорбат никотина, используемый при изготовлении никотиновой жевательной резинки и леденцов, гораздо стабильнее [17, 18].

Протекция распывания. С помощью резинатов можно устранить распывание вещества в процессе производства и хранения. Резинаты расплывающихся и высокогигроскопичных препаратов, например таких, как вальпроат натрия, сохраняют свойства смолы: они негигроскопичны и остаются свободно сыпучими порошками. Поглощение ими воды аналогично ненагруженным смолам. Отсюда следует, что лекарственные формы расплывающихся или сильно гигроскопичных субстанций могут быть изготовлены без специального оборудования или контроля влажности воздуха, более того, поскольку распывание при хранении устраняется, упрощаются требования к упаковке [1, 19].

Улучшение физических характеристик. Жидкие субстанции, будучи включенными в комплексы с ИОС, стабилизируются и становятся твердыми сыпучими порошками. Например, никотин, использующийся в никотиновых жевательных резинках, из жидкой формы с помощью ИОС становится стабильной, легкосыпучей субстанцией.

Дезинтеграция таблеток – важная характеристика, поскольку высвобождение ЛВ происходит после распада лекарственной формы. Некоторые дезинтегранты по своей природе являются адгезивными и неэффективны в отношении предотвращения связывания частиц, например, целлюлозы. Натрийкарбоксиметилцеллюлоза и альгинаты – клейкие и не для всех рецептур эффективны в отношении дезинтеграции. ИОС неадгезивны и могут быть использованы в таких рецептурах. После гидратации частицы смолы набухают в достаточной мере для разрушения прессованной лекарственной формы [9, 11, 19].

Скорость дезинтеграции может зависеть от прочности таблеток. Этот показатель важен еще и потому, что связан с истираемостью таблеток, пылеобразованием или разрушением при упаковке и транспортировке. Если необходимо снизить истираемость, зачастую повышают давление прессования, в результате возможно замедление скорости последующей дезинтеграции, что не всегда желательно. При введении в состав рецептуры лекарственной формы уже 2% ИОС в качестве дезинтегранта скорость распадаемости таблетки в меньшей мере будет зависеть от давления прессования.

Применение ИОС в лекарственных формах для разных путей введения

Пероральные лекарственные формы [11, 16, 20, 21]. Использование ИОС показало их несомненные преимущества в развитии контролируемого или замедленного высвобождения. Резинаты могут также служить в качестве резервуара ЛВ (депо), которое обеспечивает длительное высвобождение ЛВ из гидрофильных полимерных таблеток. Контроль и воспроизводимость профиля высвобождения при использовании резинатов обеспечивается за счет физико-химической стабильности ИОС, инертной природы, однородного размера и сферической формы частиц. Обзор патентов [22], посвященных использованию ИОС в рецептурах лекарственных препаратов с целью коррекции вкуса и пролонгирования высвобождения, приведен в работе [13].

Как уже говорилось, перспективно применение ИОС в лекарственных формах, вкус которых играет существенную роль, например в ородиспергируемых таблетках и педиатрических сиропах. Так, в работе [20] Kyron T-114 успешно использован в составе ородиспергируемых таблеток, содержащих декстрометорфана-гидробромид, хлорфенираминамалеат и фенилэфрина гидрохлорид.

Жидкие ЛФ, с одной стороны, характеризуются обычно высокой биодоступностью и легкостью приема, что делает их актуальными в детской практике. С другой стороны, они не всегда стабильны при хранении. С этой точки зрения преимущество имеют сухие сиропы, представляющие собой порошки или гранулы, которые перед пероральным приемом диспергируют в воде. Однако вкус жидких форм проявляется наиболее интенсивно и не всегда поддается коррекции, что может послужить причиной отказа от приема пациентом. В работе [23] предложен сухой сироп лизина для использования в педиатрии. Для маскировки горького вкуса использованы различные ИОС: Kyron™ разных марок и Indion 214. Последний включен в заключительный состав, наилучшим суспензирующим агентом признана гуаровая камедь.

ИОС в назальных препаратах [11, 19, 24]. В публикации [24] предложен назальный препарат на основе Amberlite®, содержащий никотин и предназначенный для прекращения курения. Для создания оптимального профиля высвобождения использовали ИОС двух марок – Amberlite® IRP69 и Amberlite® IR120. Совместное применение резинатов никотина позволило сформировать оптимальный профиль содержания ЛВ в плазме путем оптимальной комбинации носителей с пульсирующим и стабильным высвобождением. Следует отметить, что Amberlite® IRP69 и Amberlite® IR120 содержат катионообменные группы одной и той же ионообменной способности, но из-за различного размера частиц (10–150 мкм) демонстрируют различное высвобождение.

Трансдермальные лекарственные формы [19, 25]. С помощью ИОС возможно улучшение доставки ЛВ в составе трансдермальных лекарственных форм. Так, в [25] колебание скорости высвобождения кетопрофена из геля на основе карбопола, содержащего резинат, было значительно ниже при меньшей дозировке по сравнению с простыми гелями.

Офтальмологические лекарственные формы [11, 26, 27]. Препарат Betoptic® S [«АЛКОН ФАРМАСЪЮТИКАЛЗ Лтд» (США)] предназначен для снижения повышенного внутриглазного давления и представляет собой стерильную офтальмологическую суспензию, твердой фазой которой является комплекс бета-адреноблокатора бетаксолола и катионообменной ИОС полистиренсульфоновой кислоты Amberlite® IRP 69. Интересно, что 0,25% офтальмологическая суспензия Betoptic® S показала повышенную биодоступность. Наступление гипотензивного действия наблюдается через 30 мин после закапывания, максимальный эффект развивается через 2 ч. После однократной инстилляций влияние на офталмотонус сохраняется в течение 12 ч.

В работе [28] представлены результаты исследований по разработке полимерных матричных пленок, нагруженных комбинацией свободного диклофенака натрия и его комплекса с ИОС для построения профилей с немедленным и пролонгированным высвобождением соответственно. Пленки с содержанием 20% м/м ЛВ получены методом литья расплава, эффективность комплексообразования составила 99%. *In vivo* показано, что пленки способны доставлять и поддерживать терапевтические концентрации диклофенака натрия в передней глазной камере до 8 ч. То есть нагруженные матричные пленки со свободным ЛВ и комплексом с ИОС могут представлять собой потенциальную офтальмологическую систему доставки ЛВ, демонстрирующую суммарно немедленное и длительное высвобождение.

Авторами [14, 21] рассматриваются разнообразные возможности применения ИОС: как корректоров вкуса, в виде порошков (простых, микрокапсулиро-

ванных или покрытых), в pH-чувствительных лекарственных формах, например в гастроретентивных, в лекарственных формах для высвобождения в толстом кишечнике, трансдермальных лекарственных формах для ионофореза.

ИОС как фармацевтические субстанции. Некоторые ИОС нашли применение в качестве фармацевтических субстанций [29, 30]. Слабые катионообменные смолы используются для снижения уровня циркуляции натрия, в лечении гиперкалиемии. Сильно основные анионообменные смолы, например холестирамин и холестипол, нашли применение в терапии повышенных уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Холестирамин и холестипол – сильные основные анионные ИОС в форме хлоридов. Эти смолы адсорбируют желчь и соли из желудочно-кишечного тракта, повышая метаболизм холестерина в печени для пополнения нормальных уровней желчи. Это, в свою очередь, приводит к значительному снижению ЛПНП в сыворотке. Применение ИОС перспективно при интоксикациях, в том числе лекарственных [4, 30]. Монографии на ряд ИОС были включены уже в 25-е издание USP [31–33].

В настоящее время для использования в лекарственных формах производятся ИОС фармацевтического качества, известные под торговыми наименованиями: **Duolite™** и **Amberlite™** производства The Dow Chemical Company, USA [34], **Indion** – Ion House, India [35], **Tulsion®** – Thermax House, India [36], **Purolite®** – Purolite Headquarters, USA [29, 37], **Doshion®** – Doshion Limited Corporate, India [38], **Kyron™** – Corel Pharma Chem, India [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ионообменные смолы – технологичные, стабильные и эффективные вспомогательные вещества, функции которых чрезвычайно широки. Они способны стабилизировать ЛВ, предотвращая возможные полиморфные переходы, улучшая растворимость, регулируя скорость высвобождения из лекарственной формы, маскируя горький вкус, обеспечивая дезинтеграцию твердых лекарственных форм. На примере анализа научных публикаций показана перспективность применения ИОС в пероральных, офтальмологических, назальных, трансдермальных лекарственных формах.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Hughes. New Uses of Ion Exchange Resins in Pharmaceutical Formulation. Rohm and Haas Research Laboratories – Spring House. URL: http://www.dow.com/assets/attachments/business/process_chemicals/amberlite_and_duolite_pharmaceutical_grade_resins/New_Uses_of_Ion_Exchange_Resins_in_Pharmaceutical_Formulations.pdf (дата обращения 07.09.2017).
2. AMBERLITE™ and DUOLITE™ Ion Exchange Resins. URL: <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/polymers-controlled-release/ion-exchange-resins/amberlite->

- duolite#product-literature (дата обращения 07.09.2017).
3. A. Bilandi, A.K. Mishra. Pharmaceutical Ion Exchange Resin – A Review // International Journal of Advanced Pharmaceutics. 2014. № 2(4). P. 134–145.
 4. D.P. Elder. Pharmaceutical Applications of Ion-Exchange Resins // Journal of Chemical Education. 2005. 82 (4). P. 575–587
 5. M.V. Srikanth, S.A. Sunil, N.S. Rao and al. Ion-Exchange Resins as Controlled Drug Delivery Carriers // J. of Scientific Research. 2010. № 2(3). P. 597–611.
 6. L. Hughes. Ion Exchange Resinates – The Technology Behind the Mystery // Pharmaceutical Technology Europe. 2005. № 17(4). P. 38–42.
 7. F.U. Rehman, S.N. Khan. Therapeutic Applications of Ion Exchange Resins // Ion Exchange Technology II: Applications / Ed. by Dr. M.L. Inamuddin. – Springer Science & Business Media. 2012. Chapter 7. P. 149–169.
 8. S.K. Vajpai, S. Saxena, M. Vajpai. Ion Exchange Resins in Drug Delivery // Ion Exchange and Solvent Extraction. A Series of Advances. V. 18 / Ed. by A.K. Sengupta. – CRC Press. 2007. Chapter 3. P. 103–150.
 9. X. Guo, R.-K. Chang, M.A. Hussain. Ion-exchange resins as drug delivery carriers // J. Pharmaceutical Sciences. 2009. № 98(11). P. 3886–3902
 10. R.B. Shah, M.A. Tawakkul, V.A. Sayeed, M.A.Khan. Complexation between risperidone and amberlite resin by various methods of preparation and binding study // Drug development and industrial pharmacy. 2009. № 35(12). P. 1409–1418.
 11. J.G. Mahore, K.J. Wadher, M.J. Umekar, P.K. Bhojar. Ion-Exchange Resins: Pharmaceutical Applications and Recent Advancement // J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2010. № 1(2). P. 8–13.
 12. S. Gupta, P. Benien, P.K. Sahoo. Ion Exchange Resins Transforming Drug Delivery Systems // Current drug delivery. 2010. № 7(3). P. 252–262.
 13. Н.Б. Демина, М.Н. Анурова, Т. Асфура. Разработка рецептуры и технологии таблеток с экстрактом босвеллии // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 3(4). С. 12–20.
 14. М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 4(13). С. 64–74.
 15. V.K. Suhagiya, A.N. Goyani, R.N. Gupta. Taste Masking by Ion Exchange Resins and its new Applications: A Review // Int. J. of Pharmaceutical Sciences and Research. 2010. № 1(4). P. 22–37
 16. P.K. Lakshmi, S. Reddy, C. Kishore, B. Satish Reddy. Original Article Formulation and Evaluation of Oral Disintegrating Tablets of Lamotrigine Solid Dispersions // Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013. № 9(1). P. 1–12.
 17. Патент RU 2436566C2. Фармацевтический продукт для интраорального введения никотина, включающий триметамол в качестве буферного агента / Пер Стен, Д. Димитрович и др. – Заявл. 16.05.2006; Опубл. 20.12.2011. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2436566C2/ru> (дата обращения 01.10.2017).
 18. Патент RU 2465904. Никотиновая композиция для перорального применения, содержащая аминокислотный буфер / С.-Б. Андерссон, Г. Бергенгрэн и др.; патентообладатель «МАКНЕЙЛ АБ (SE)» – Заявл. 21.04.2008; опубл. 10.11.2012. URL: <http://ru-patent.info/24/65/2465904.html> (дата обращения 01.10.2017).
 19. K.J. Akhlesh, K.S. Pravin, P. Mohan, K.J. Sunil. Ion Exchange Resins – Pharmaceutical and Clinical Applications // Asian J. of Biomaterial Research. 2016. № 2(2). P. 51–61.
 20. D. Sahu, O.P. Sharma, J. Dhari and al. Kyron T-114 as an effective Precursor for development of fixed dose combination Orodispersible formulation using taste masked Resinate Deepesh // Int. J. of Drug Development & Research. 2013. № 5(2) P. 393–406.
 21. G.P. Kumar, M. Shikha, B. Snigdha and al. Ion Exchange Resins in Gastroretentive Drug Delivery: Characteristics, Selection, Formulation and Applications // J. Pharmaceutical Sciences and Pharmacology. 2014. № 1(4). P. 304–312.
 22. A. Bilandi, A.K. Mishra, A. Bilandi et al. Ion Exchange Resins: an Approach Towards Taste Masking of Bitter Drugs and Sustained Release Formulations with their Patents // Int. Res. J. Pharm. 2013. № 4(8). P. 65–74.
 23. M.P. Akash, N.S. Viren. Formulation and Evaluation of Dry Syrup Containing Linezolid // PharmaTutor. 2015. № 3(5). P. 42–48.
 24. Y.H. Cheng, P. Watts, M. Hinchcliffe et al. Development of a novel nasal nicotine formulation comprising an optimal pulsatile and sustained plasma nicotine profile for smoking cessation // J. Control. Release. 2002. № 79(1-3). P. 243–254.
 25. L. Yu, S. Li, Y. Yuan et al. The delivery of ketoprofen from a system containing ion-exchange fibers // Int. J. Pharm. 2006. № 319(1-2). P. 107–113.
 26. G.R. Adelli, S.P. Balguri, P. Bhagav and al. Diclofenac sodium ion exchange resin complex loaded melt cast films for sustained release ocular delivery // Drug Delivery. 2017. № 24(1). P. 370–379.
 27. БЕТОПТИК С (BETOPTIC® S): инструкция по применению. URL: https://www.vidal.ru/drugs/betoptik%20s__4187 (дата обращения 07.09.2017).
 28. G.R. Adelli, S.P. Balguri, P. Bhagav et al. Diclofenac sodium ion exchange resin complex loaded melt cast films for sustained release ocular delivery // Drug Delivery. 2017. № 24(1). P. 370–379.
 29. Purolite Application. Guide. Usage for Pharmaceutical and Biotechnology Applications // Ion Exchange in Pharmaceutical and Biotechnological Applications. 2012. URL: www.purolite.com (дата обращения 04.10.2017).
 30. K. Malinovskaja-Gomez. Transdermal Iontophoresis – Delivery Control by Ion Exchange Fibers and Nanocarriers: Academic Dissertation. – Helsinki. 2016. 76 p.
 31. Polacrillin Potassium. United States Pharmacopeia, 25th ed. – Washington, DC: USP Convention Inc., 2002. P. 2592.
 32. Anion Exchange Resin. United States Pharmacopeia, 25th ed. – Washington, DC: USP Convention Inc., 2002. P. 2283.
 33. Cation Exchange Resin. United States Pharmacopeia, 25th ed. – Washington, DC: USP Convention Inc., 2002. P. 2291.
 34. Pharmaceutical Formulation Excipients. URL: <http://www.dow.com/en-us/water-and-process-solutions/markets/healthcare/pharmaceutical-formulation-excipients> (дата обращения 04.10.2017).
 35. Ion Exchange. URL: <http://www.ionindia.com/download/brochures/PhamaBrochure.pdf> (дата обращения 04.10.2017).
 36. URL: <http://thermodynamic.co.in/tunisian-resins.php> (дата обращения 04.10.2017).
 37. Pharmaceutical Products. URL: <http://www.purolite.com/leaf/pharmaceutical> (дата обращения 04.10.2017).
 38. Pharmapolymer. URL: <http://doshionpolymers.com/product-category/product/pharma-polymer-product/excipients-pharma-polymer-product/> (дата обращения 04.10.2017).
 39. Corel Pharma Chem. Pproduct URL: <http://www.corelpharmachem.com/product.htm> (дата обращения 04.10.2017).