

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Факультет медико - фармацевтичних технологій
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Розробка складу та технології назальних крапель на основі
морської води та рідкого екстракту спіруліни»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм 20 4.10д спеціальності
226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Дар'я МАСАЛІТІНА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри промислової технології
ліків та косметичних засобів,
к.фарм.н., доцент Олександр МАНСЬКИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології, к.фарм.н.,
доцент Ольга КАЛЮЖНА

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

В кваліфікаційній роботі розглянуто питання профілактики інфекційних захворювань ЛОР-органів, зокрема носу та підтримки імунітету. Обґрунтовано склад і технологію дієтичної добавки у формі назальних крапель. Проведено контроль якості готового продукту.

Робота складається зі змісту, вступу, трьох розділів, висновків. Загальний обсяг роботи – 40 сторінок, 6 таблиці, 6 рисунків, 30 найменувань літератури.

Ключові слова: назальні краплі, морська вода, спіруліна, екстракт рідкий, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The qualification work addresses the prevention of infectious diseases of the ENT organs, particularly the nasal cavity, and the enhancement of immune function. The composition and manufacturing technology of a dietary supplement in the form of nasal drops have been scientifically substantiated. Additionally, a comprehensive quality control assessment of the finished product has been performed.

The structure of the work includes a table of contents, an introduction, three main chapters, and conclusions. The total volume of the work comprises 40 pages and includes 6 tables, 4 figures, and 30 references.

Keywords: nasal drops, seawater, spirulina, liquid extract, excipients

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	7
1.1 Морська вода її властивості, лікувальна дія	7
1.2 Препарати на основі морської води	7
1.3 Отримання та приготування штучної морської води.....	8
1.4 Захворювання слизової оболонки носа.....	9
1.5 Особливості виготовлення стерильних форм.....	11
1.6 Вимоги до консервантів при виготовленні назальних крапель.....	12
1.7 Вимоги GMP до виробництва стерильної продукції.....	14
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	17
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	18
2.1 .Характеристика діючих речовин	18
2.1.1 Морська вода. Її властивості, хімічний склад.....	18
2.1.2 Спіруліна	20
2.2 Контроль якості назальних крапель.....	21
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	22
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	23
3.1 Обґрунтування складу назальних крапель.....	23
3.2 Короткий опис технології отримання назальних крапель.....	28
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	39
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БХ -бензалконію хлорид

ГПМЦ-гідроксипропілметилцелюлоза

ГРВІ - гостре респіраторне вірусне захворювання

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МВ - морська вода

GMP – Належна виробнича практика

ВСТУП

Актуальність . Ніс - це один з найважливіших органів людського тіла, що відповідає як за дихальний процес, так і розпізнавання різних запахів і є невід'ємною частиною дихальної системи людини.

Разом з тим, людський ніс також є першим бар'єром для захисту організму від потрапляння шкідливих речовин та інфекцій через дихальні шляхи. Завдяки складній структурі і роботі слизової оболонки, цей орган фільтрує повітря і затримує мікроби і пил, запобігаючи виникненню захворювань.

Одна з найважливіших функцій ЛОР-органів - захисна. Більша частина відділів носоглотки є органами імунної системи. Якщо вони здорові - імунітет працює належним чином.

В разі інфекційних захворювань дихальної системи, особливо хронічних, в першу чергу страждає імунітет. Тому, разом з лікуванням основного захворювання ЛОР-органів обов'язковою є підтримка імунітету.

Таким чином, тема дослідження, спрямована на розробку назальних крапель на основі морської води зі спіруліною є актуальною.

Метою роботи є: розробка складу і технології дієтичної добавки асептичної та імуномодуючої дії у формі назальних крапель.

Предмет дослідження: назальні краплі асептичної та імуномодуючої дії.

Методи дослідження: стандартні методики, що наведені в ДФУ.

Апробація результатів дослідження і публікації: Тези за темою роботи.

Конференція «Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів», Харків, 22.05.2025.

Збірник тез та сертифіати учасника розміщуються з 01.06.2025:
<https://ipksf.nuph.edu.ua/naukovi-zahodi/>

Об'єм і структура роботи: Кваліфікаційна робота викладена на 40 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу з результатами експериментальних досліджень, списку використаних

інформаційних джерел. Робота ілюстрована 6 таблицями і 6 рисунками. Бібліографія включає 30 інформаційних джерел, у тому числі 5 іноземних видань.

ГЛАВА 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1. Морська вода, її властивості лікувальна дія.[10]

Морська вода допомагає зволожувати, захищати слизову оболонку носа, що особливо важливо в сухих, зимових умовах, яке може зневоднювати слизову оболонку. Промивання носа морською водою допомагає видалити з носових ходів слиз, пил, алергени та інші забруднення, які можуть призводити до подразнення та алергічних реакцій. Морська вода має властивості, що сприяють зниженню набряку, запалення слизової оболонки носа. Особливо корисно при алергічних реакціях, ринітах та синуситах.

Промивання носа морською водою також може сприяти поліпшенню циркуляції крові в слизовій оболонці, що допомагає прискорити процеси загоєння та регенерації тканин. Деякі дослідження показують, що регулярне промивання носа морською сіллю може зміцнювати місцевий імунітет слизової оболонки, роблячи її більш стійкою до інфекцій та впливу зовнішніх агентів.

Загальна дія морської солі на слизову оболонку носа полягає в її зволоженні, очищенні, знятті запалення та підтримці здоров'я, що робить промивання носа морською сіллю ефективним та безпечним способом догляду за носовою порожниною.

1.2 Препарати на основі морської води. Маркетингові дослідження

В таблиці 1.1 наведено асортимент дієтичних добавок асептичної та зволожуючої на основі морської води.

Інформація отримана з відкритих інтернет – джерел .

Таблиця 1.1

Асортимент дієтичних добавок асептичної та зволожуючої на основі морської води

Найменування	Склад	Терапевтичний ефект	Симптоматика
Хьюмер	100% морська вода	Гіпертонічний, ізотонічний	Нежить, алергічний риніт
Салін	Сольовий розчин 0,65% натрій хлорид	Ізотонічний	Сухість слизової оболонки носа
Аквамаріс	100% морська вода	Гіпертонічний, ізотонічний	Алергічний риніт, синусит, нежить

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 1.1, можна дійти висновку, що на сьогодні на фармацевтичному ринку відсутня дієтична добавка, на основі комбінації морської води з рідким екстрактом спіруліни, асептичної та імуномодулюючої дії.

1.3 Отримання штучної морської води

Штучна морська вода — це водний розчин, склад якого імітує іонний та мінеральний профіль природної морської води. Вона містить основні макро- та мікроелементи, необхідні для підтримання фізіологічної рівноваги слизової оболонки носа. Її застосування є доцільним у фармацевтичному виробництві, особливо у випадках, коли використання натуральної морської води обмежене з міркувань стабільності, доступності або мікробіологічної безпеки[2 .5]

Штучну морську воду отримують шляхом розчинення морської солі фармакопейної якості в очищеній воді до повного розчинення. Морська сіль за походженням є різновидом кам'яної солі, яка сформувалася внаслідок висихання морських водойм у геологічному минулому. Її основним компонентом є натрію хлорид (NaCl), однак, на відміну від кухонної солі, вона містить більшу кількість інших мінералів.

Морська сіль знаходить широке застосування в медичній практиці завдяки своєму природному мінеральному складу. Зокрема, вона використовується як допоміжний засіб у терапії шкірних захворювань, включаючи псоріаз, атопічний дерматит, себореїний дерматит та інші запальні дерматози. Її терапевтична дія зумовлена вмістом макро- та мікроелементів — магнію, калію, кальцію, бромідів тощо, які сприяють зменшенню запалення, покращенню мікроциркуляції та регенерації епітелію.

Одним із найвідоміших різновидів є сіль Мертвого моря, яка широко застосовується у вигляді ванн, компресів та розчинів у дерматологічній практиці. Вона також реалізується через аптечну та роздрібну торговельну мережу як лікувально-профілактичний засіб.

У харчовій промисловості морська сіль, зазвичай у більш очищеному вигляді, використовується як натуральний продукт, збагачений мінералами. При цьому варто зазначити, що вміст йоду в морській солі є нижчим, ніж у спеціально йодованій кухонній солі, тому її застосування як джерела йоду є обмеженим

1.4 Захворювання слизової оболонки носа.

Ніс [3,4,21]-частина дихальної системи яке очищує, зволожує повітря яким дихає людина. Він захищає організм від патогенів, мікроорганізмів, пилу ,шкідливих речовин. При порушенні функцій захисної оболонки носа можуть виникати різні гострі захворювання [29].

На рисунку 1.1 наведено загальний вигляд носу людини.

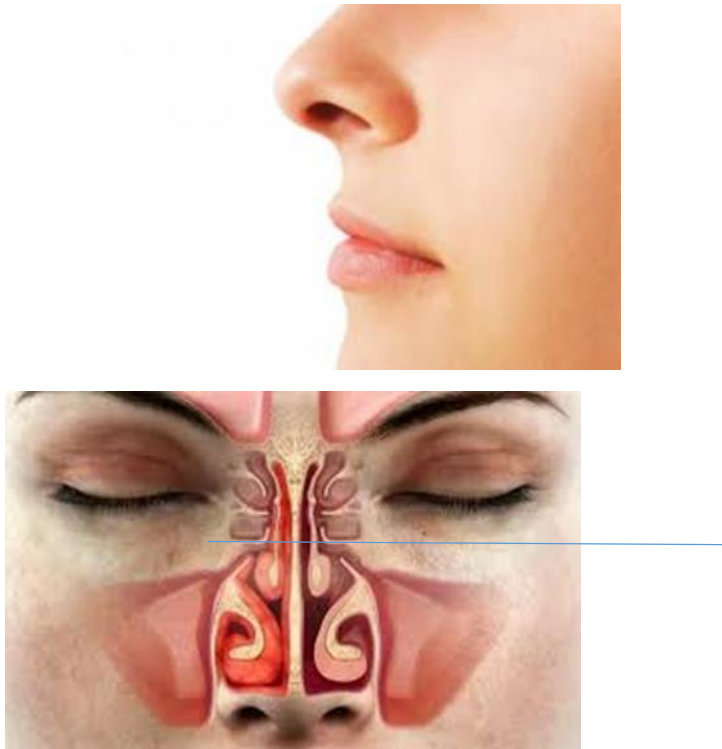


Рисунок 1.1 Ніс людини – загальний вигляд.

Будова носа

1. Спинка, крила, верх носа.
2. Носова перегородка, носові проходи.
3. Оболонка носа слизова (захист від пилу, бактерій)

Класифікація інфекційних захворювань носу

1.Риніт -запалення , яке викликає набряки,закладеність носа.

Класифікація риніту

- Хронічний риніт
- Гострий риніт
- Алергічний риніт
- Вазомоторний риніт

2.Синусит-ускладнена форма риніту

Класифікація синуситу

Гайморит -запалення пазухи носа.

Ніс має такі функції-нюхова(виявлення, розпізнавання різних запахів)

Очищувальна-очищення повітря яке ми вдихаємо

Захисна-захист від бактерій,мікробів.

При порушенні одній із цих функцій через захворювання слизової оболонки носа може призводити до проблем з диханням,виникнення інфекцій.

Залози слизової оболонки виробляють слиз,який має захисну роль.

Спираючись на літературні джерела, як оптимальну лікарську форму нами було обрано назальні краплі.

1.5 Особливості виготовлення стерильних назальних форм [18]

Використання води як допоміжної речовини у виробництві лікарських засобів

Вода є найпоширенішою допоміжною речовиною у складі лікарських препаратів. Мінімальні вимоги до якості води залежать від шляху введення лікарського засобу та його призначення. Зокрема, вода для ін'єкцій застосовується при виготовленні препаратів для парентерального введення, включаючи розчини для гемофільтрації, гемодіфільтрації та парентерального діалізу.

У фармацевтичній промисловості вода для ін'єкцій також широко використовується для приготування офтальмологічних засобів, стерильних назальних і вушних препаратів, а також лікарських форм для наскірного застосування [8].

У випадках, коли необхідне виробництво великих обсягів, високоочищена вода може слугувати ефективною альтернативою. Вона відповідає встановленим вимогам щодо мікробіологічної чистоти та вмісту

домішок, і за умови дотримання відповідних умов, може застосовуватися у виробництві деяких стерильних лікарських форм, крім ін'єкційних.

Консерванти – використовують для того щоб не було росту інших мікроорганізмів в лікарських засобах. В назальних краплях консервант застосовують якщо буде не одноразове, а багаторазове використання крапель для запобігання розмноження бактерій.[10]

1.6 Вимоги до консервантів при виготовленні назальних крапель

Консерванти є фармацевтичними допоміжними речовинами, що забезпечують мікробіологічну стабільність лікарських засобів на водній основі, зокрема назальних крапель. Їх застосування є особливо доцільним у багатодозових упаковках, де існує високий ризик вторинного мікробного забруднення вмісту після відкриття. У разі виготовлення препаратів у стерильному одноразовому пакуванні, необхідність використання консервантів може бути виключена.

Згідно з положеннями Державної Фармакопеї України, Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.), а також відповідно до принципів належної виробничої практики (GMP), до консервантів пред'являються наступні вимоги:

Фармакологічна та токсикологічна безпечність

Консерванти не повинні викликати подразнення слизової оболонки носа або алергічних реакцій при місцевому застосуванні. Їх системна абсорбція має бути мінімальною, а кумулятивний токсичний ефект — відсутнім.

Сумісність з діючими речовинами та матеріалами упаковки, введення консервантів не повинно впливати на стабільність, активність або розчинність діючої речовини. Також важливо виключити їх адсорбцію на стінках контейнерів або взаємодію з полімерними компонентами тари.

Введений консервант повинен забезпечувати зниження кількості життєздатних мікроорганізмів відповідно до вимог тесту ефективності антимікробного захисту (Preservative Efficacy Testing, Ph. Eur. 5.1.3; ДФУ 2.6.12). Тест проводиться із застосуванням стандартних тест-штамів (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans*, *A. brasiliensis*).

Ефективність у фізіологічному діапазоні рН
Більшість консервантів виявляють максимальну активність при рН 4,5–6,5, тому необхідно забезпечити оптимальні умови середовища для їх дії.

Найбільш поширені консерванти у назальних краплях

Консервант	Оптимальна концентрація	Особливості
Бензалконію хлорид	0,01–0,02%	Широкий спектр дії, можливе подразнення при тривалому використанні
Фенілетанол	0,25–0,5%	Добра сумісність з натуральними компонентами
Калію сорбат	0,1%	Протигрибкова дія, оптимальний при рН < 6,0
Хлорбутанол	0,5%	Використовується в багатокомпонентних композиціях

Обмеження щодо застосування консервантів

У дитячих препаратах, а також у засобах для тривалого застосування, застосування консервантів вимагає додаткового токсикологічного обґрунтування.

При формулюванні препаратів з натуральними біоактивними речовинами (наприклад, спіруліною), необхідно оцінити сумісність консервантів із біомолекулами, зважаючи на ризик зниження активності діючих речовин або утворення нерозчинних комплексів.

Консерванти в складі назальних крапель відіграють ключову роль у забезпеченні мікробіологічної стабільності препарату, однак їх застосування повинно базуватись на оцінці ризику та доцільності. При розробці засобів з природними компонентами необхідно обирати м'які та сумісні консервувальні агенти, що забезпечують ефективний захист без негативного впливу на слизову оболонку носа.

1.7 Вимоги GMP до виробництва стерильної продукції. Чисті приміщення

У процесі виробництва стерильних лікарських засобів застосовуються стандартизовані методи, спрямовані на мінімізацію ризику мікробної та механічної контамінації на всіх стадіях технологічного процесу, що передують термінальній обробці. Як завершальний етап технології найчастіше використовується стерилізація, зокрема — термічна стерилізація вологим теплом.

Підготовка сировини, допоміжних компонентів і більшості лікарських форм повинна проводитися в умовах чистоти класу D, що дозволяє досягти контрольованого рівня мікробного і часткового навантаження, прийнятного для подальшої фільтрації або стерилізації. У випадках, коли існує підвищений ризик мікробного забруднення — наприклад, у разі зберігання продукту протягом тривалого часу до стерилізації, наявності поживного середовища для мікроорганізмів або виробництва у відкритій тарі — технологічні етапи повинні проводитися у відповідному контрольованому середовищі підвищеного класу чистоти.

Операції наповнення лікарських засобів, які підлягають термінальній стерилізації, мають здійснюватися щонайменше в умовах зон чистоти класу B або. Якщо конструктивні особливості тари (наприклад, широке горло), повільність процесу наповнення або необхідність утримувати ємності відкритими протягом певного часу підвищують ризик контамінації, ці операції

повинні проводитися в зоні А при навколишньому середовищі не нижче класу С.

Приготування, а також фасування мазей, кремів, емульсій і суспензій, що підлягають термінальній стерилізації, зазвичай виконується в умовах чистоти класу С.

За що забезпечує зручність застосування готового лікарського засобу.

Було зазначено що існує значна кількість виробництв, які використовують або отримують термолабільні речовини, які виконують роль напівпродукту або субстанції. У цьому випадку пред'являються такі вимоги до організації виробництва та використання чистих приміщень.

Після мийки компоненти повинні знаходитися принаймні у зоні D. Збереження стерильних вихідних матеріалів і компонентів, якщо не передбачена стерилізація або фільтрація через фільтри, що утримують мікроорганізми в наступних стадіях процесу, повинне проводитися в зоні А, що знаходиться в оточенні середовища типу В.

Приготування розчинів, що протягом технологічного процесу підлягають стерилізуючій фільтрації, повинне проводитися в зоні С. Якщо фільтрація не передбачена, приготування матеріалів і продуктів повинне проводитися в зоні А, що знаходиться в навколишнім середовищі типу В.

Збереження і наповнення приготованих в асептичних умовах продуктів повинне проводитися в зоні А, що знаходиться всередині зони В.

«Передача (транспортування) частково закритих контейнерів, як наприклад, при ліофільній сушці, повинне до завершення закупорювання проводитися або в зоні А, що знаходиться в оточенні зони типу В, або в герметичних передаточних боксах в оточуючому середовищі типу В».

«Приготування і (фасування) наповнення стерильних мазей, кремів, суспензій і емульсій повинне проводитися в зоні А, що знаходиться в

навколишньому середовищі типу В, коли продукт відкритий і не підлягає подальшій стерилізуючій фільтрації».

Фасування рідких стерильних лікарських форм.

При виготовленні стерильних лікарських форм повинні бути лінії для розливу в «чистих приміщеннях», які будуть забезпечувати стерильність.

Висновки до розділу 1

1. На підставі оброблених літературних джерел обґрунтовано використання морської води як діюча речовина з антисептичними властивостями у складі назальних крапель. Спіруліна використовується як імуномодулятор.
2. Обґрунтовано вибір лікарської форми-назальні краплі. Розглянуто особливості стерильності лікарських форм за вимогами GMP.
3. За результатами маркетингових досліджень встановлено ,що серед дієтичних добавок морська вода +рідкий екстракт спіруліни не зустрічається.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика діючих речовин

Як діючі речовини, нами було обрано морську воду та рідкий екстракт спіруліни.

2.1.1 Морська вода. Її властивості, хімічний склад

Морська вода [2,21] містить в своєму складі багато мікроелементів, солей мінеральних:

Йод,залізо

Сульфати

Кальцій ,магній

Натрій

Фармакологічні властивості морської води:

Зволоження слизової оболонки носа

Очищення носових ходів від пилу, алергенів, патогенів;

Осмотичний ефект — у гіпертонічних розчинах сприяє зменшенню набряку;

Морській воді притаманні такі терапевтичні властивості:

-Протизапальна яка полегшує дихання

-Антисептична яка буде пригнічувати ріст та розмноження бактерій

-Очищувальна дія буде зменшувати запалення та розмноження мікроорганізмів

-Імуномодуюча яка підтримує імунітет слизової оболонки носа

Використання морської води в назальних крапель забезпечує невеликий ризик отримання алергічних реакцій,ефективне лікування ,натуральний склад.

Вимоги до морської води у фармації [14.15.17]

Перед використанням у фармацевтичному виробництві морська вода повинна бути незаражена .Не повинна містити інші патогенні мікроорганізми та забезпечувати стабільність ЛЗ, відповідати вимогам GMP.

Способи незараження морської води:

- 1.Фільтрація через мембранні фільтри
- 2.УФ -опромінення, не впливає на склад та стабільність ЛЗ.
- 3.Комбіновані методи.

Після фільтрації проводять контроль на мікробіологічну чистоту морської води , хімічним та фізичним показникам.

В таблиці 2.1 наведено показники якості морської води

Таблиця 2.1

Фізико -хімічні показники морської води

Показник	Значення
Водневий показник	pH7,5-8,5(в назальних краплях 6,8-7,4)
Ізотонічність	300-320мОсм/л
Гіпертонічність	550 мОсм/л
Температура	15-25 градусів

Таблиця 2.2

Порівняння очищеної та морської води

	Вода очищена	Морська вода
Іони	Відсутні	Присутні
ПА	80мН/м	71мН/м
Солоність	Відсутня	0,9-2,5%
рН	7,5-8,2	5-6,5

Штучну морську воду отримують шляхом розчинення морської солі в воді очищеній. На малюнку зображений вигляд морської солі.



Рисунок 2.1 Морська сіль.

2.1.2 Спіруліна

Спіруліна - це ціанобактерія, яка має багато біологічних властивостей.

На рисунку наведено загальний вигляд спіруліни (порошку та таблеток)



Рисунок 2.2 Загальний вигляд спіруліни: а) порошок спіруліни, б) таблетки спіруліни.

При розробці складу назальних крапель на основі морської води з рідким екстрактом спіруліни нами враховувалось, що очищення носової

оболонки, зменшення набряку, відновлення слизової оболонки, захист від вірусів та бактерій буде відбуватись за допомогою морської води, яка чинить асептичну та зволожуючу дію, та підвищення місцевого імунітету за рахунок вмісту спіруліни у складі назальних крапель.

Вона має в своєму хімічному складі: хлорофіл, вітаміни групи В, С, Е, мінерали, нуклеїнові кислоти. У фармації її застосовують для виготовлення харчових добавок, назальних засобів - де вона буде проявляти протизапальну та захисну дію.

Спіруліна як джерело біологічно активних сполук для фармацевтичного застосування в практиках, і нині є об'єктом широких міжнародних досліджень.

У природних умовах представники роду *Spirulina* входять до складу планктону лужних водойм на території Африки (озера Чад, Бодоу, Ромбоу), Китаю (озеро Цинхай), Південної Америки (озеро Тескоко), а також прісних і солонуватих водойм Японії, Мексики, Аргентини, Індії тощо.

Найчастіше для промислових цілей використовується вид *Spirulina platensis* (Nordst.) Geitler (синонім — *Arthrospira platensis*), рідше — *S. maxima*, *S. tenuissima* та інші. З метою отримання високоякісної біомаси для фармацевтичного і нутрицевтичного застосування культивують екологічно чисті штамові аквакультури спіруліни.

Вирощування здійснюється в контрольованих умовах із використанням тепличних систем, фотореакторів або терасно-каскадних установок з комбінованим (природним і штучним) освітленням. За сприятливих умов врожайність сирової біомаси спіруліни становить 60–120 тонн на гектар на рік, що свідчить про її високу продуктивність як біотехнологічного об'єкта.

2.2 Контроль якості назальних крапель

Контроль якості назальних крапель проводився згідно стандартних методик ДФУ.[1]

Висновки до розділу 2

- 1.Розглянуто характеристики морської води та спіруліни .
- 2.Розглянуто питання з контролю якості назальних лікарських форм.

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Обґрунтування складу назальних крапель

Лікування захворювань слизової оболонки носа є доволі частою проблемою на сьогоднішній день. До складу крапель часто вводять компоненти, які пересушують або подразнюють слизову оболонку носа.

Рідкий екстракт спіруліни чинить імуномодуючу дію.

Морська вода - очищує, не подразнює слизову оболонку носа, має асептичні, зволожуючі та регенеруючі властивості.

Введення до складу назальних крапель консерванту запобігатиме розмноженню бактерій.

Таким чином в таблиці наведено допоміжні речовини при отриманні назальних крапель.

Таблиця 3.1

Допоміжні речовини, що використовуються при використанні назальних крапель.

Група допоміжних речовин	Приклад	Функція
Консерванти	Бензалконію хлорид, Етиловий спирт	Запобігають розвитку мікроорганізмів у препараті.
Розчинники	Вода для ін'єкцій, фізіологічний розчин (0,9% NaCl), гліцерин	Забезпечують розчинення активних інгредієнтів та підтримку гідратації слизових оболонок.
Регулятори рН	Натрію гідроксид, молочна кислота	Підтримують оптимальний рівень рН для стабільності препарату.
Стабілізатори	Полімери (карбомер), циклометикон	Зберігають стабільність розчину та покращують ефективність діючих компонентів.
В'язкі речовини	Мікрокристалічна целюлоза, хітозан	Збільшують в'язкість препарату, сприяють тривалому контакту препарату зі слизовою оболонкою.

Продовження таблиці 3.1

Осмосіори	Натрій хлорид, глюкоза	Підтримують осмотичний тиск, запобігають пересиханню слизових оболонок або подразненню.
-----------	------------------------	---

Одним із важливих факторів виробництва назальних крапель є пролонгована дія.

Дані вказують, що в'язкість назальних крапель має бути не менше, ніж $15 \text{ мм}^2/\text{с}$.

Для того щоб досягти пролонгованого ефекту використовували полімери:ГПМЦ[28,20].

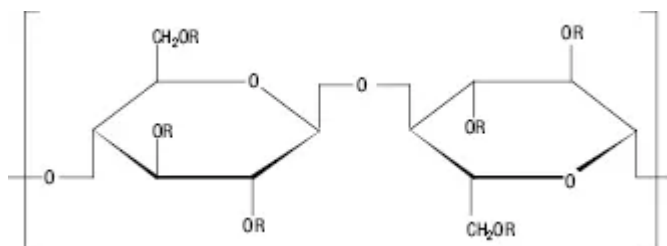


Рисунок 3.1. Формула ГПМЦ

ГПМЦ (Гідроксипропілметилцелюлоза) — це похідне целюлози, яке використовується як допоміжна речовина в фармацевтиці, косметичі та інших галузях. Це полімер, що має широкий спектр застосування, зокрема в складі назальних крапель, зокрема для збільшення в'язкості розчину і покращення його змочувальних властивостей.

Основні властивості ГПМЦ:

1. В'язкість: ГПМЦ додає препаратам в'язкість, що дозволяє більш тривалий контакт препарату з поверхнею слизових оболонок, знижуючи швидкість його витікання та покращуючи ефективність.
2. Стабільність: Вона допомагає стабілізувати розчин і зберігати рівномірне розподілення активних інгредієнтів.
3. Змочувальні властивості: ГПМЦ покращує змочувальну здатність, що сприяє рівномірному розподілу препарату по слизовій оболонці носа, знижуючи подразнення.
4. Безпека: ГПМЦ є безпечною для використання в офтальмологічних та назальних препаратах і не викликає подразнення.

Застосування ГПМЦ в назальних краплях:

Підвищує в'язкість, що покращує тривалість дії препарату.

Дозволяє зменшити частоту застосування крапель, забезпечуючи триваліший ефект.

Покращує змочувальну здатність, сприяючи кращому покриттю слизових оболонок.

Таким чином, ГПМЦ є важливим компонентом у фармацевтичних препаратах, що забезпечує їхню ефективність та зручність використання.

В таблиці 3.2 наведено залежність в'язкості розчину від концентрації ГПМЦ.

Залежність в'язкості розчину від концентрації

Таблиця 3.2

Концентрація ГПМЦ (% w/v)	В'язкість (мПа·с) при 25 °С	Характеристика розчину	Примітки щодо використання в назальних формах
0,1 %	5–10	Дуже низька в'язкість	Використовується для зменшення подразнення, ефект змочування слизової
0,3 %	20–30	Низька в'язкість	Мінімальний вплив на реологію, добра сумісність
0,5 %	50–80	Помірна в'язкість	Оптимально для підтримки контакту препарату зі слизовою оболонкою
1,0 %	150–300	Висока в'язкість	Підвищена ретенція, але можливе відчуття закладеності носа
2,0 %	800–1500	Дуже густа, желева консистенція	Рідко використовується в краплях, частіше — у гелях

Вивчення залежності в'язкості від концентрації допоміжної речовини, зокрема гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), є важливим етапом у розробці рідких лікарських форм для назального застосування. В'язкість препарату істотно впливає на його реологічні властивості, стабільність, біодоступність активних компонентів, а також на комфортність застосування.

Зокрема, оптимальний рівень в'язкості забезпечує пролонговане перебування препарату на слизовій оболонці носа, що сприяє підвищенню терапевтичної ефективності за рахунок поліпшеної мукоадгезії. Крім того, контроль в'язкості дозволяє уникнути надмірного стікання препарату з поверхні слизової, забезпечуючи тим самим більш рівномірний розподіл діючих речовин.

Водночас, надмірне збільшення концентрації полімеру може призвести до утруднення дозування, зниження пацієнтської прихильності та порушення технологічного процесу виробництва. Таким чином, встановлення раціонального співвідношення між концентрацією загусника і реологічними характеристиками розчину є критично важливим для забезпечення якості, ефективності та безпеки назальних крапель.

3.2 Короткий опис технології отримання назальних крапель

1. Підготовка водної фази. Відміряти 70–80% від загального об'єму морської води штучної. Нагріти воду до 80–90°C у водяній бані або з використанням мішалки з підігрівом.
2. Диспергування гіпромелози. Повільно, при інтенсивному перемішуванні, внести попередньо зважену кількість гіпромелози у гарячу воду. Забезпечити рівномірне змочування порошку — уникати грудок. Продовжувати перемішування до повного набухання (часто потрібне охолодження до кімнатної температури — гелеутворення відбувається під час охолодження).
3. Охолодження. Після розчинення та початку охолодження від 60°C до 25°C утворюється в'язка прозора гелеподібна маса.
4. Доводка об'єму. Додати воду до повного об'єму (100 мл), перемішати.
5. Додавання діючих речовин.
Після охолодження додати активні речовини, консерванти, буферні компоненти (при температурі нижче 40°C).
6. Контроль якості. Виміряти рН (оптимально: 5.5–7.0) Перевірити в'язкість (наприклад, в'язкість при 25°C) Візуальна перевірка прозорості, однорідності
7. Фільтрація (за потреби). Через мембранний фільтр 0.22 мкм — для стерилізації або очищення
8. Фасування . Фасування у стерильні крапельниці під ламінарним боксом (клас чистоти не нижче ISO 5). Переваги використання гіпромелози у назальних краплях: збільшує в'язкість і покращує прилипання до слизової оболонки

,продовжує дію активної речовини (ефект пролонгації), не подразнює слизову оболонку ,забезпечує стабільність суспензійної системи .

Технологічний процес здійснюють у приміщеннях класу чистоти D, C, локальній зоні А в приміщенні класу чистоти В.

Санітарна підготовка виробництва стандартна для виробництва стерильних препаратів в асептичних умовах і передбачає такі операції, як:

Підготовка повітря

Підготовка води очищеної

Підготовка води для ін'єкцій

Приготування дезінфікуючих розчинів

Підготовка виробничих приміщень

Підготовка обладнання та інвентарю

Підготовка технологічного одягу

Підготовка персоналу.

Підготовка сировини і матеріалів складається з таких технологічних операцій:

Відважування компонентів

Миття флаконів

Миття пробок і ковпачків алюмінієвих

Стерилізація флаконів

Стерилізація пробок і ковпачків алюмінієвих

Процес приготування розчину для назального застосування здійснюється в умовах чистого приміщення класу В відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP). У виробництво допускається лише сировина, що пройшла вхідний контроль якості, відповідає встановленим вимогам та має статусну маркувальну етикетку, яка підтверджує її придатність до використання.

Контроль якості води для ін'єкцій, що використовується у складі препарату, проводиться згідно з чинною монографією Державної фармакопеї України [1].

З метою запобігання перехресній та мікробній контамінації, зовнішнє пакування сировини та допоміжних матеріалів видаляється у спеціально

відведеному некласифікованому приміщенні. Далі компоненти передаються до чистих зон відповідно до затверджених внутрішніх процедур, що регламентують порядок переміщення матеріалів між зонами різного класу чистоти.

До початку технологічного процесу здійснюють перевірку функціонального стану та санітарної чистоти всього задіяного технологічного обладнання. Виробниче обладнання повинно мати статусні етикетки з позначенням «Готове до використання», що підтверджує його придатність до експлуатації.

Технологічні операції виконуються за умови активованої системи припливно-витяжної вентиляції, що забезпечує контрольоване повітряне середовище. У процесі виробництва здійснюється безперервний моніторинг критичних параметрів навколишнього середовища: температури, відносної вологості повітря та перепадів тиску між суміжними приміщеннями з різними класами чистоти, згідно з встановленими нормативами.

Перед початком технологічного процесу здійснюється контроль аерозольного навантаження в повітрі чистих приміщень шляхом вимірювання кількості зважених часток. Упродовж усього виробничого циклу проводиться мікробіологічний моніторинг повітря та поверхонь обладнання й конструктивних елементів приміщення з метою виявлення можливих джерел контамінації.

Увесь персонал, задіяний у технологічному процесі, повинен бути одягнений у відповідний технологічний одяг, який відповідає встановленим вимогам щодо класу чистоти виробничої зони.

Під час виконання операцій технологічне обладнання маркується статусною етикеткою «Процес», яка містить інформацію про назву препарату, номер серії, кількість продукції та дату виробництва. Така ідентифікація є

обов'язковою для забезпечення простежуваності та контролю на кожному етапі виробництва.

Перед початком основного етапу виготовлення відповідальна особа — майстер або технолог — виконує розрахунок кількості діючих речовин відповідно до затвердженої рецептури, на основі аналітичних паспортів на сировину, з використанням відповідної розрахункової формули.

$$X = \frac{a \cdot 100}{100 - W} \cdot \frac{100}{c}, \quad (1)$$

де X – маса сировини, кг;

a – теоретична маса сировини, кг;

W – вологість сировини, кг;

c – вміст основної речовини згідно до аналітичного паспорту, %.

Необхідну кількість кожної сировинної компоненти відважують у відповідні ємності з використанням лабораторних або промислових ваг. Кожна ємність повинна бути промаркована етикеткою з зазначенням назви речовини та її кількості.

Для приготування розчину назальних крапель у реактор із заздалегідь підготовленим розчином гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) при температурі $(25 \pm 5)^\circ\text{C}$ та під постійним перемішуванням поетапно додають розчин морської води та рідкий екстракт спіруліни. Процес перемішування триває не менше 10 хвилин до отримання однорідної системи.

Після завершення процесу приготування з отриманого розчину відбирають пробу з метою контролю якості напівпродукту за показниками, визначеними у специфікації на проміжний продукт.

У разі відповідності фізико-хімічних показників напівпродукту вимогам специфікації, розчин назальних крапель передається на наступну технологічну

стадію — фільтрацію. У випадку виявлення невідповідностей дозволеним межам, проводять коригування складу шляхом додавання розрахованих кількостей діючих речовин або допоміжних компонентів. Коригування здійснюється під контролем відповідальної особи (технолога). Після внесення додаткової сировини напівпродукт витримується в реакторі протягом 15–20 хвилин за умов постійного перемішування, після чого знову здійснюється контроль якості проміжного продукту.

Операція фільтрації проводиться шляхом вакуумної фільтрації підготовленого розчину через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм у відповідну ємність-збірник. Після завершення процесу відбирають пробу фільтрату для проведення аналізу на наявність механічних включень з метою підтвердження прозорості та чистоти розчину.

За наявності механічних включень розчин повторно фільтрують. У разі позитивному проходженні тесту на видимі механічні включення, розчин передають на стадію ТП 4. Стерилізуюча фільтрація та асептичний розлив.

Стерилізуюча фільтрація та асептичний розлив.

Технологічні операції стадії проводять у локальній зоні А в приміщенні класу чистоти В.

Перед початком роботи проводять перевірку справності та чистоти технологічного обладнання. Усе обладнання має бути забезпечене етикетками "Готове до використання".

Весь технологічний процес проводять при ввімкненій припливно-витяжній вентиляції та моніторингу температури, вологості в приміщеннях, перепадах тиску при переході з приміщень одного класу чистоти в інший. Також здійснюють контроль кількості аерозольних часток у повітрі чистих приміщень, перед початком технологічного процесу та протягом нього проводять мікробіологічний моніторинг поверхонь і повітря чистих приміщень.

Персонал має бути забезпечений технологічним одягом відповідно до вимог до одягу за класом чистоти.»

Операція « Стерилізуюча фільтрація».

Отриманий на попередній стадії розчин фільтрують під вакуумом із використанням мембранного фільтра з діаметром пор 0,22 мкм у стерильний збірник. У процесі фільтрування (на початку, в середині та наприкінці процесу) проводять відбір проб для контролю стерильності фільтрату.

Стерильний розчин передають на стадію Наповнення та закупорювання.

Операція Наповнення та закупорювання флаконів крапельниць.

Стерильні флакони, поступають зі стадії Підготовка сировини і матеріалів.

Наповнення флаконів стерильним розчином назальних крапель здійснюють напівавтоматичній лінії. Поміщають кінець стерильної трубки для забору рідини в збірник зі стерильним препаратом, вмикають перистальтичний насос і розливають препарат у стерильні скляні флакони місткістю 5 флакони місткістю 5 мл.

Кожні 15 хвилин контролюють дозу наповнення за допомогою шприца і за необхідності проводять її коригування.

Нормативний обсяг наповнення - від 9,0 до 11,0 мл.

Безпосередньо після розливу закупорюють флакони стерильними гумовими пробками, на кожен флакон надягають стерильний алюмінієвий ковпачок, після чого маркують проміжний продукт і передають на операцію Закатка флаконів.

Необхідно відбраковувати флакони за такими ознаками:

- Флакони з ушкодженнями або пробками, що відкрилися;
- Флакони з неправильним дозуванням;;
- Брудні флакони;

Після закачування флаконів відбирають зразки на контроль за показниками "Стерильність" і "Видимі механічні включення".

Касети з флаконами, що пройшли контроль, передають на стадію Пакування, маркування.

Після пакування та маркування проводять відбір зразків готової продукції згідно зі специфікацією для проведення повного контролю. До отримання дозволу відділу контролю якості готова продукція підлягає карантинному зберіганню відповідно до умов зберігання, зазначених у нормативної документації на препарат.

Критичними стадіями та операціями під час здійснення технологічного процесу є:

Операції:

Мембранна фільтрація

Додавання екстракту спіруліни

В таблиці 3.3 наведено Органолептичні і фізико-хімічні показники модельних розчинів

Таблиця 3.3

Органолептичні і фізико-хімічні показники модельних розчинів

Показники	Розчин №		
	1	2	3
Опис	Прозорий зеленуватий розчин	Прозорий темно -зелений розчин	Прозорий світло зелений розчин
Кінематична в'язкість	16	16,3	17,0
pH	7,7	6,5	6,9

Проаналізувавши модельні зразки ,вимогам відповідає зразок 1.Зразки номер 2 та 3 вимогам не відповідають через погані показники.

Розчин 2 має погану в'язкість та низький pH.

Розчин 3 має дуже високу в'язкість ,середню pH.

Технологічна схема виробництва назальних крапель наведена на рисунку 3.2.

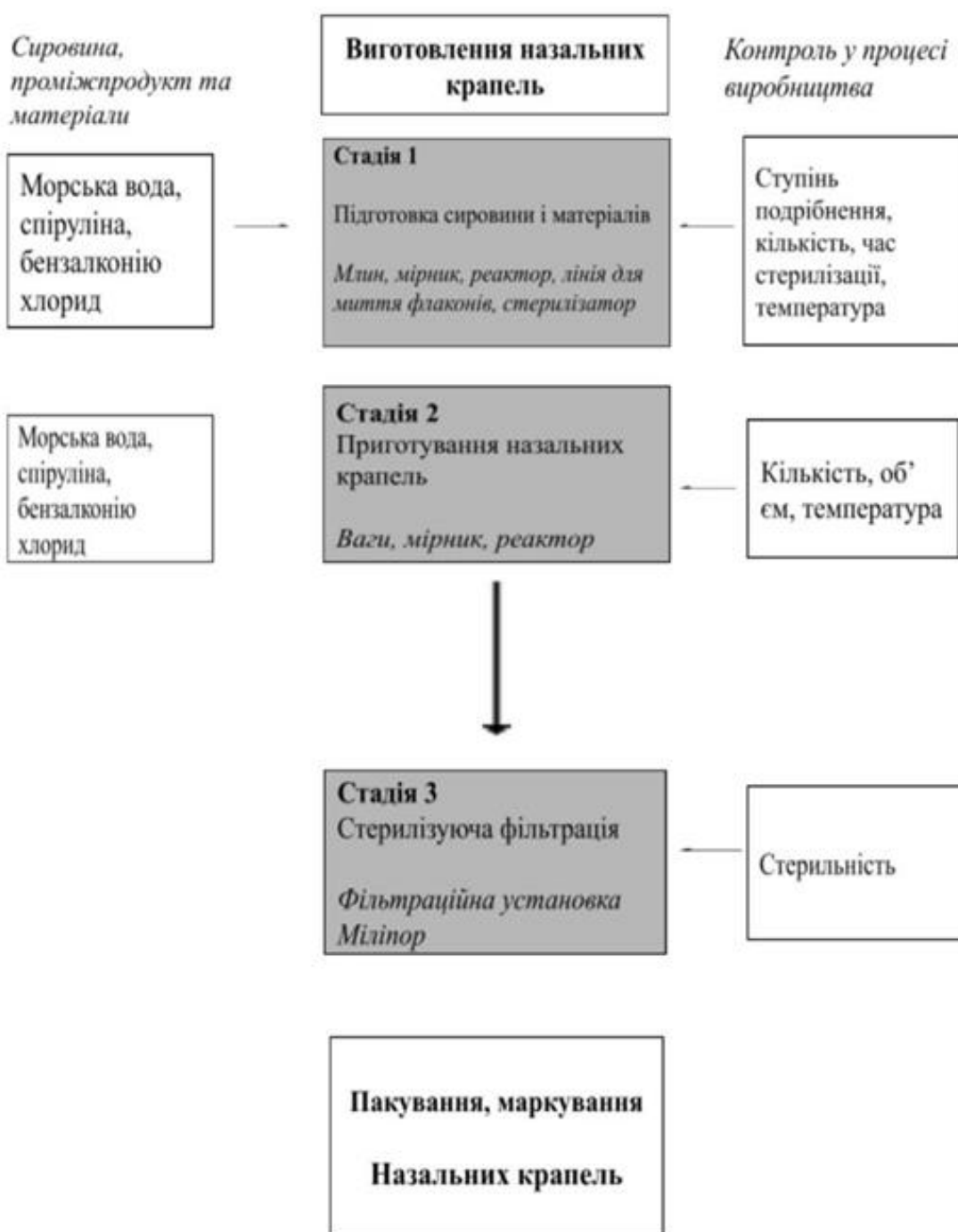




Рисунок 3.2 Технологічна схема виробництва назальних крапель асептичної і імунomodуючої дії.

Контроль герметичності та зовнішнього вигляду

Контроль зовнішнього вигляду флаконів здійснюється візуально, одночасно з перевіркою їх герметичності. Випробування на герметичність проводиться вакуумним методом у напівавтоматичному режимі. Критерієм підтвердження герметичності є відсутність слідів розчину на зовнішній поверхні флакона, а також незмінний рівень рідини всередині контейнера після тестування. Виявлення витікання або зниження рівня розчину свідчить про порушення цілісності упаковки.

Після проходження розчином стерилізуючих фільтрів аналітичний персонал лабораторії здійснює відбір проби зі збірника фільтрованого розчину. Зразок підлягає контролю відповідно до вимог специфікації, зокрема за показниками "Зовнішній вигляд (опис)" та "Механічні включення".

Підготовка повітря при виробництві стерильних лікарських форм

Під час виробництва згідно інструкцій дотримуються вимог GMP ,які висуваються для фармацевтичного виробництва [10].

Для системи вентиляції застосовують системи кондиціонування:

- НЕРА фільтри які очищують повітря в залежності від класу в якому він встановлений.

- Контроль ламінарного потолку повітря ,він може бути або горизонтальним або вертикальним в залежності від виробництва.

Під час проєктування приміщень планують встановлення фільтрів та систем кондиціонування .

Висновки до розділу 3

1. Обґрунтовано склад назальних крапель асептичної і імуномодулюючої дії.
2. Пролонгованість дії назальних крапель забезпечено шляхом введення ГПМЦ.
3. Обґрунтовано технологію отримання назальних крапель до вимог GMP.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Під час проведення маркетингових досліджень встановлено, що серед дієтичних добавок наявних на фармацевтичному ринку України яка використовується при захворюваннях «ЛОР» органів ,інфекційні захворювання носа відсутня комбінація морська вода+спіруліна.
2. Обрано оптимальну лікарську форму дієтичної добавки-назальні краплі .
3. Обґрунтовано вибір основних та допоміжних речовин, що входять до складу назальних крапель .
4. Обґрунтовано склад назальних крапель, як діюча речовина використовували штучну морську воду та рідкий екстракт спіруліни, як допоміжні речовини - ГПМЦ та бензалконію хлорид.
5. Розглянуто технологію назальних крапель асептичної та імуномодулюючої дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України: в 3т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. Морська сіль як сировина природного походження та перспективи застосування у фармації / Салій О. О., Куришко Г. Г., Мелеш К. Ю. // Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження : матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернетконференції (м. Харків, 8 квітня 2022 р.). – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2022. – С.72-74.

3. Назальні лікарські засоби // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 1101-1103

4. Стрільчук Лариса (2020). Промивання носової порожнини сольовим розчином: ефективний і доступний метод зменшення вираженості симптоматики та зниження потенціалу поширення COVID-19 / Здоров'я України,. – 20 (489) [Електронний ресурс]. – Режим доступу:

5. https://healthua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_20_2020/ZU_20_2020_st31.pdf(7.04.25)

6. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0398282-13#Text>(22.04.25)

7. <https://www.golos.com.ua/article/377254>(25.04.25)

8. Допоміжні речовини в технології ліків; вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

9.Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

10.Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч.закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2016. 631 с.

11.Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. European Medicines Agency, 2019 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipientprimary-container_en.pdf

12.Tait S, Kallogjeri D, Suko J, Kukuljan S, Schneider J, Piccirillo JF. (2018). Effect of Budesonide Added to Large-Volume, Low-pressure Saline Sinus Irrigation for Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Clinical Trial. / JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.;144(7):605–612. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0667>

13. O'Connor T., Lee S. (2017). Emerging Technology for Modernizing Pharmaceutical Production: Continuous Manufacturing, Editor(s): Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G.Z. Zhang, Lawrence Yu, Rao V. Mantri, Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition), Academic Press, ,Pages 1031-1046, ISBN 9780128024478, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00037-6>.

14. Kumar H, Mishra G, Sharma AK, Gothwal A, Kesharwani P, Gupta U. (2017). Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics. / Pharm Nanotechnol.;5(3):203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>. PMID: 28521670.

15.Ehrick J.D., Shah S.A., Shaw C., Kulkarni V.S., Coowanitwong I, De S, Suman JD. (2013). Considerations for the Development of Nasal Dosage Forms. Sterile Product Development. Jun 22;6:99–144. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7978-9_5. PMCID: PMC7120012.

16.Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП

«Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

17. . Належна виробнича практика лікарських засобів. Активні фармацевтичні інгредієнти. Готові лікарські засоби. Керівництво з якості. Рекомендації PIC/S/за ред. Н. А. Ляпунова та ін. Київ: Моріон, 2001. 472 с.

18. Методи виробництва стерильних лікарських засобів // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково–експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 1101-1103.

19. . Лікарські засоби. Настанова лікарські засоби фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів:Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013 [затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2009 № 95]. - К.:МОЗ України, 2013. – 25 с.

20. Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – 60 с.

21. . Стрільчук Лариса (2020). Промивання носової порожнини сольовим розчином: ефективний і доступний метод зменшення вираженості симптоматики та зниження потенціалу поширення COVID-19 / Здоров'я України,. – 20 (489) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://healthua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_20_2020/ZU_20_2020_st31.pdf(17.04.25)

22. . Ehrick J.D., Shah S.A., Shaw C., Kulkarni V.S., Coowanitwong I, De S, Suman JD. (2013). Considerations for the Development of Nasal Dosage Forms. Sterile Product Development. Jun 22;6:99–144. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7978-9_5. PMID: PMC7120012.

23. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3311/imunitet> (15.04.25)

24. Коваленко В.М., Фролова О.Ю. Технологія лікарських форм: підручник. — Харків: НФаУ, 2020. — 576 с.

25. Sinha R. et al. *Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of Spirulina: a review*. Int J Pharm Sci Res. — 2018. — 9(1): 36–42.
26. Коваленко С.М., Лещенко Г.Ю. *Застосування морської води в сучасних назальних препаратах*. Фармацевтичний журнал. — 2020. — № 2. — С. 22–27.
27. Denisov L.N., Andrievsky S.V. *Seawater in pharmaceutical and cosmetic applications*. J. Appl. Chem. — 2015. — № 3. — С. 78–82.
28. Сіваченко Т.В., Вергун О.О. *Мікробіологічні аспекти застосування препаратів морської води в отоларингології*. Український медичний часопис. — 2021. — №1 (145). — С. 44–48.
29. Фещенко Ю.І., Яшина Л.А. *Захворювання носа та навколоносових пазух: посібник для лікарів*. — Київ: Здоров'я, 2012. — 204 с.
30. Ciferri O. *Spirulina, the edible microorganism*. Microbiol Rev. — 1983. — 47(4): 551–578.