



Разработка опытно-промышленной технологии получения липосом с иринотеканом

А. В. Стадниченко¹, Ю. М. Краснополяский², Т. Г. Ярних¹

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, ²Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», Украина

Цель работы – на основе проведенного эксперимента предложить технологию получения липосомальной формы иринотекана; проанализировать получаемые полупродукты, предложить контрольные точки.

Материалы и методы. Для изготовления липосом использовали липиды производства Lipoid, ФРГ. Холестерин, лимонную кислоту моногидрат, растворители использовали производства фирмы Sigma-Aldrich, США. Липидную пленку получали на роторном испарителе Buchi 210 с вакуумным контроллером при остаточном давлении 0,02 атм. pH контролировали на pH-метре Seven Compact (Mettler Toledo, США). Для гомогенизации использовали метод экструзии при высоком давлении, которую проводили на установке Microfluidiser M-110P (Microfluidics, США). Размер липосом определяли при 20 °C на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Технологию «химического градиента» проводили методом ультрафильтрации на опытно-промышленной установке АСФ-018 (Владисарт, РФ). Уровень инкапсуляции иринотекана в липосомы, концентрацию иринотекана, содержание посторонних примесей контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографах Shimadzu LC-20 (Япония). Процесс лиофилизации производили на оборудовании Quarco (КНР).

Результаты. Технологии получения наноструктурированных препаратов требуют комплексного подхода к разработке. Показан порядок производства липосомальной формы иринотекана, структурирован опыт, полученный при фармацевтической разработке и при внедрении препарата в опытно-промышленное производство. Проанализированы ключевые этапы производства, необходимые точки межоперационного контроля и контроля качества готового лекарственного средства. Рассмотрены отличия лабораторной технологии от технологии, реализуемой в опытно-промышленном масштабе. Реализация представленной технологии заложена на этапе фармацевтической разработки и научно-практически подтверждена рядом проведенных экспериментов. В результате получены серии продукта со стабильными показателями качества при воспроизводимых и контролируемых параметрах технологического процесса.

Выводы. Предложена оригинальная опытно-промышленная технология получения липосомальной формы иринотекана. Стадии технологии проанализированы с точки зрения промышленной реализации, предложены контрольные точки.

Розробка дослідно-промислової технології отримання ліпосом з іринотеканом

О. В. Стадниченко, Ю. М. Краснополяський, Т. Г. Ярних

Мета роботи – на основі експерименту запропонувати технологію одержання ліпосомальної форми іринотекану; проаналізувати напівпродукти, запропонувати контрольні точки.

Матеріали та методи. Для виготовлення ліпосом використовували ліпіди виробництва Lipoid, ФРН. Холестерин, лимонну кислоту моногідрат, розчинники використовували виробництва фірми Sigma-Aldrich, США. Ліпідну плівку отримували на роторному випарнику Buchi 210 з вакуумним контролером при залишковому тиску 0,02 атм. pH контролювали на pH-метріві Seven Compact (Mettler Toledo, США). Для гомогенізації використовували метод екструзії при високому тиску, яку проводили на установці Microfluidiser M-110P (Microfluidics, США). Розмір ліпосом визначали при 20 °C на приладі Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобританія). Технологию «хімічного градієнта» проводили методом ультрафільтрації на дослідно-промисловій установці АСФ-018 (Владисарт, РФ). Рівень інкапсуляції іринотекану в ліпосомі, концентрацію іринотекану, вміст сторонніх домішок контролювали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на хроматографах Shimadzu LC-20 (Японія). Процес ліофілізації здійснювали на обладнанні Quarco (КНР).

Результати. Технології отримання наноструктурованих препаратів потребують комплексного підходу до розробки. Наведено порядок виробництва ліпосомальної форми іринотекану, структуровано досвід, отриманий при фармацевтичній розробці та впровадженні препарату в дослідно-промислове виробництво. Проаналізовано ключові етапи виробництва, необхідні точки міжопераційного контролю і контролю якості готового лікарського засобу. Розглянуто відмінності лабораторної технології від технології, що реалізована в дослідно-промисловому масштабі. Реалізація наведеної технології закладена на етапі фармацевтичної розробки та науково-практично підтверджена низкою експериментів. У результаті отримали серії продукту зі стабільними показниками якості при відтворюваних і контрольованих параметрах технологічного процесу.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133184>

УДК: 615.071: 615.465.1
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133184

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 179–184

Ключевые слова: иринотекан, липосомы, липидный бислой, опытно-промышленная технология, фармацевтический процесс.

E-mail: alstn31124@gmail.com

Надійшла до редакції: 20.02.2018 // Після доопрацювання: 23.02.2018 // Прийнято до друку: 26.02.2018

Висновки. Запропонували оригінальну дослідно-промислову технологію отримання ліпосомальної форми іринотекану. Стадії технології проаналізували в аспекті промислової реалізації, запропонували контрольні точки.

Ключові слова: іринотекан, ліпосоми, ліпідний бішар, дослідно-промислова технологія, фармацевтичний процес.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 179–184

Development of pilot technology for liposomal irinotecan production

O. V. Stadnichenko, Yu. M. Krasnopolskiy, T. G. Yarnykh

Purpose of the study. Based on the experiment to propose technology for obtaining the liposomal form of irinotecan. To analyze the resulting intermediates, suggest control points.

Materials and methods. Lipids manufactured by Lipoid, Germany were used to make liposomes. Cholesterol, citric acid monohydrate, solvents were used by Sigma-Aldrich, USA. The lipid film was produced on a rotary evaporator Buchi 210 with a vacuum controller at a residual pressure of 0.02 atm. The pH was monitored on a pH meter of Seven Compact (Mettler Toledo, USA). For homogenization, a high-pressure extrusion method was used, which was carried out on a Microfluidiser M-110P (Microfluidics, USA). The size of the liposomes was determined at 20 °C on a Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK). The technology of the "chemical gradient" was carried out using the ultrafiltration method at the pilot plant ASF-018 (Vladiart, Russia). The level of encapsulation of irinotecan in liposomes, irinotecan concentration, and impurity content were monitored by high performance liquid chromatography (HPLC) using Shimadzu LC-20 chromatographs (Japan). The lyophilization process was performed on Quarco equipment (PRC).

Results. Technologies of nano-structured drugs obtaining require an integrated approach to development. The article discusses the order of the liposomal form of irinotecan production, the experience gained in the pharmaceutical development and the introduction of the drug into pilot production is structured. The key stages of production, the necessary points for «in process» control, and quality control of the finished medicinal product are analyzed. The differences between the laboratory scale technology and the technology implemented in pilot scale are considered. The implementation of the presented technology was laid down at the stage of pharmaceutical development and scientifically-practically confirmed by a number of conducted experiments. As a result, product series with stable quality indicators were obtained with reproducible and controlled process parameters.

Conclusions. The original experimental-industrial technology of obtaining liposomal form of irinotecan is proposed. The stages of the technology are analyzed from the point of view of industrial implementation, control points are proposed.

Key words: irinotecan, liposomes, lipid bilayer, pilot-industrial technology, pharmaceutic process.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 179–184

Надежная и сбалансированная технология получения лекарственного средства – один из неотъемлемых факторов не только терапевтической эффективности препарата, но и его успеха на фармацевтическом рынке [1].

Технология производства наноструктурированных препаратов, к которым относятся липосомы, является сложной для разработки и воспроизведения [2]. Для преодоления этой проблемы в ходе фармацевтической разработки липосомальных препаратов выполняется большой объем экспериментальных работ, ориентированных на исследование и оптимизацию технологических условий, валидацию процессов, подбор вспомогательных компонентов. Также большую часть исследований занимает разработка и валидация аналитических методик, позволяющих объективно и с заданной точностью контролировать и корректировать технологический процесс.

Липосомы широко применяются как носители препаратов-цитостатиков. Один из ярко выраженных недостатков цитостатических препаратов – высокая токсичность [3]. Липосомальные формы цитостатиков, получающие все большее распространение в клинической практике, обладают уникальными возможностями по снижению токсичности. Это делает разработку лекарственных форм на их основе перспективной с точки зрения терапевтического преимущества и улучшения качества жизни для пациентов [4,5].

Препараты активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) иринотекана и оксалиплатина – современные

терапевтические средства при реализации различных протоколов лечения онкозаболеваний в клинике [6], что делает их значимыми для использования в качестве активных веществ в липосомальной системе доставки.

Опытно-промышленные серии используют на этапе оптимизации технологического процесса, проведения валидации, при официальных исследованиях стабильности, а также для доклинических и клинических испытаний. Размер опытно-промышленной серии должен составлять по меньшей мере 10 % от размера промышленной серии, то есть коэффициент умножения при масштабировании не должен превышать 10 [7]. Опытно-промышленные серии должны использовать оборудование, работающее на тех же физических принципах, что и оборудование, которое планируется использовать для промышленного производства. Также в ходе опытно-промышленного освоения технологии оценивают трудности и критические точки производственного процесса, оборудование и способы, наиболее подходящие для полномасштабной технологии.

Успех изготовления опытно-промышленных серий продукции обеспечивает высокий уровень гарантий того, что в промышленном масштабе будет реализован технологический процесс и получен лекарственный препарат надлежащего качества. Стоит также подчеркнуть, что для начала проведения клинических испытаний необходимо провести изучения стабильности по утвержденной программе [8].

Для достижения надежности технологического процесса наиболее важным является наличие полного набора параметров, которые детально регламентируют все технологические этапы, необходимые для проведения, изготовления, контроля и управления процессом, а также контроль качества продукта на всех стадиях. Набор указанных параметров составляют во время разработки процесса и апробируют на первых, валидационных, сериях препарата [9]. С течением времени и развитием технологии изготовления препарата набор контрольных значений может претерпевать изменения в пространстве проектных параметров оборудования и процесса в целом. Эти изменения отслеживают при помощи фармацевтической системы качества [10]. Применение такого подхода предотвращает бесконтрольное изменение технологии, снижает риски для качества готового продукта и повышает эффективность производства.

Цель работы

На основе эксперимента предложить технологию получения липосомальной формы иринотекана. Проанализировать получаемые полупродукты, предложить контрольные точки.

Материалы и методы исследования

Для изготовления липосом использовали липиды производства Lipoid, ФРГ. Холестерин, лимонную кислоту моногидрат, растворители использовали производства фирмы Sigma-Aldrich, США. Липидную пленку получали на роторном испарителе Buchi 210 с вакуумным контроллером при остаточном давлении 0,02 атм. pH контролировали на pH-метре Seven Compact (Mettler Toledo, США). Для гомогенизации использовали метод экструзии при высоком давлении, которую проводили на установке Microfluidiser M-110P (Microfluidics, США). Размер липосом определяли при 20 °C на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Технологию «химического градиента» проводили методом ультрафильтрации на опытно-промышленной установке АСФ-018 (Владисарт, РФ). Уровень инкапсуляции иринотекана в липосомы, концентрацию иринотекана, содержание посторонних примесей контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографах Shimadzu LC-20 (Япония). Процесс лиофилизации производили на оборудовании Quarco (КНР).

Результаты и их обсуждение

В ходе разработки опытно-промышленной технологии получения липосомальной формы иринотекана возникает большой перечень научно-технических неопределенностей, которые требуют изучения и оптимизации. К ним можно отнести исследование состава мембраны, концентрации липидов и их окисляемости в процессе реализации технологии, определение внутреннего объема липосом, оптимизацию системы «химического

градиента» и режима ультрафильтрации, исследование регидратационных характеристик коллоидной системы и ее дзета-потенциала, отработку режимов стерилизующей фильтрации, экструзии и лиофилизации.

На *рис. 1* представлено схематическое изображение технологического процесса получения липосомальной формы иринотекана. В ходе разработки опытно-промышленной технологии проведены исследования основных этапов получения готового продукта. Так, исследование состава липидной мембраны показало, что оптимальным является состав: фосфатидилхолин / холестерин в соотношении 80/20 % массовых и общей концентрацией 20 мг/мл [11,12]. На стадии растворения липидов производится контроль концентрации липидов и полноты их растворения.

Метод экструзии под высоким давлением наиболее приемлемый для промышленного получения липосом с жесткой мембраной, модифицированной холестерином. При использовании установки Microfluidics Microfluidiser M-110P из грубой липидной эмульсии, сформированной при гидратации липидной пленки внутренним буферным раствором (с контролем pH), 7 циклов экструзии при 1500 атм достаточно для получения липосом со средним диаметром 107 нм, поддающихся стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр с диаметром пор 220 нм. Технологический этап проводится под постоянным контролем размеров частиц эмульсии, температуры эмульсии и параметров экструзии.

Получение липосом с высокими показателями инкапсуляции достигается применением технологии «химического градиента» в его модификации «градиент pH». Применение этой технологии обеспечивает более высокие показатели включения иринотекана в липосомы и более низкие значения посторонних примесей в сравнении с технологией, основанной на «градиенте аммония». Ультрафильтрация обеспечивает создание «химического градиента»; при этом, в отличие от лабораторной апробации, используется более производительная ультрафильтрационная установка АСФ-018, позволяющая работать с объемами эмульсий до 5 литров. Отслеживается количество отфильтрованной лимонной кислоты как показатель эффективности ультрафильтрации, pH эмульсии, ее температура и размер частиц. После стадии экструзии необходимо провести фильтрацию эмульсии через фильтр с размерами пор 0,22 мкм.

Загрузка АФИ – стадия, которую возможно перенести на ночную смену, поскольку требуется ориентировочно 12 часов времени инкубации. В конце стадии необходимо контролировать общую концентрацию иринотекана, степень инкапсуляции его в липосомы и размер частиц эмульсии. Дальнейшее добавление раствора криопротектора, профильтрованного через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм, требует проведения контроля концентрации иринотекана, степени инкапсуляции и размера частиц эмульсии.

Этап стерилизующей фильтрации происходит в асептических условиях одновременно с разливом препарата в

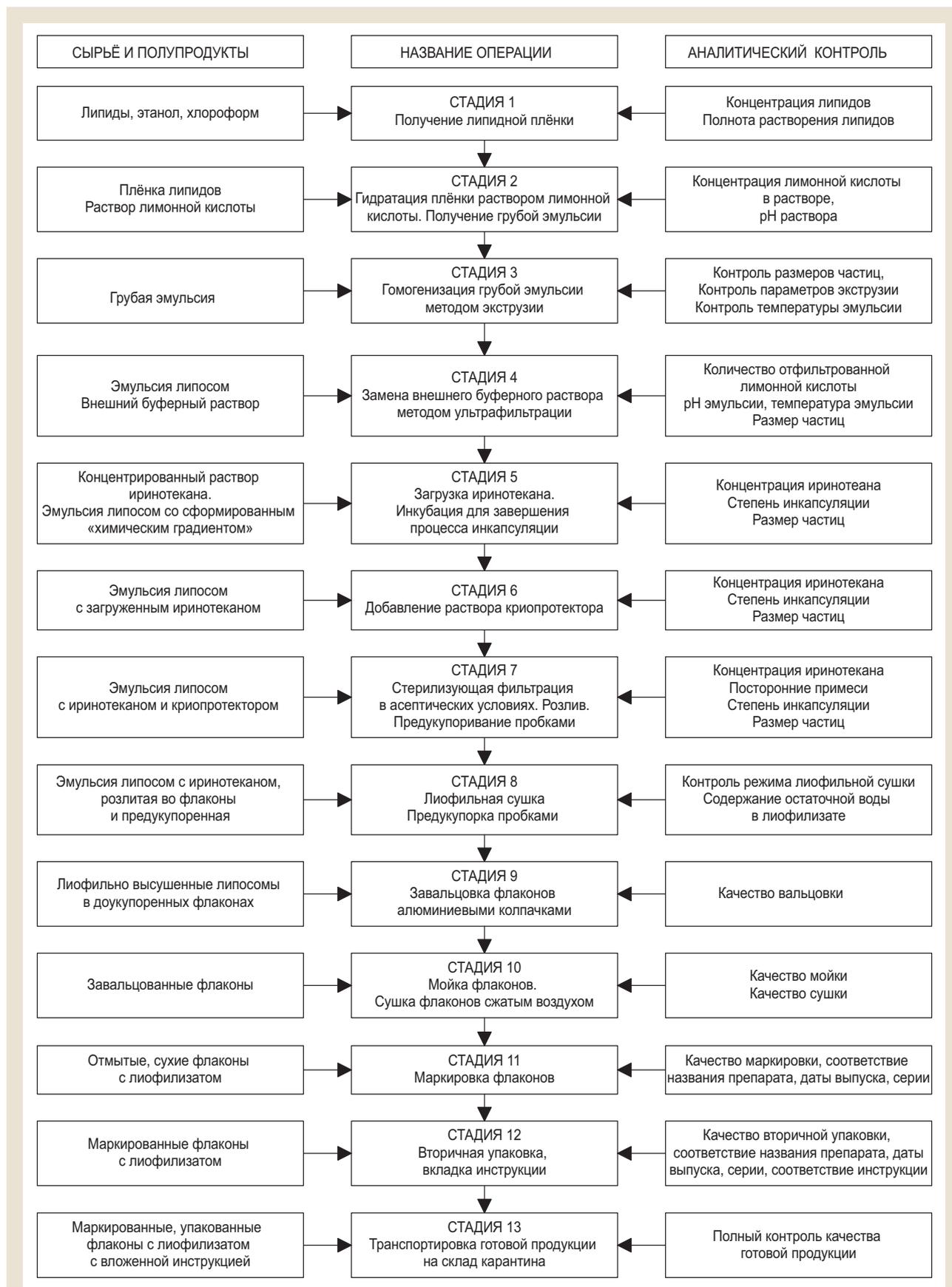


Рис. 1. Схематическое изображение технологического процесса получения липосомальной формы иринотекана.

стерильные флаконы, прошедшие обработку температурой для стерилизации и депирогенизации. На стадии происходит контроль общей концентрации иринотекана, степени инкапсуляции, посторонних примесей и размера частиц. Стоит отметить, что названные стадии требуют большого объема «in process» контроля и использования двух приборов ВЭЖХ, один из которых настроен на анализ в обращенно-фазовом режиме, а второй – в режиме гель-фильтрации.

При получении достаточного объема статистической информации о протекании технологического процесса и значении контрольных точек возможно уменьшение контролей без риска получения продукта, выходящего за рамки спецификаций.

Стадия предукупорки пробками, дальнейшей заморозки и лиофильной сушки требует проведения контроля параметров процесса лиофилизации и финишного определения остаточной воды в лиофилизированной массе.

Дальнейшие этапы стандартные для парентеральных препаратов-цитостатиков: мойка и сушка флаконов, первичная и вторичная упаковки, обеспечение упаковок инструкциями, транспортировка на склад карантина для хранения в надлежащих условиях – требуют контроля мойки-сушки, контроля соответствия маркировки и проведения полного контроля качества согласно спецификации на готовый продукт.

Реализация представленной технологии заложена на этапе фармацевтической разработки и научно-практически подтверждена рядом проведенных экспериментов. В результате получены серии продукта со стабильными показателями качества при воспроизводимых и контролируемых параметрах технологического процесса.

Выводы

1. Предложена оригинальная опытно-промышленная технология получения липосомальной формы иринотекана.

2. Стадии технологии проанализированы с точки зрения промышленной реализации, предложены контрольные точки.

Перспективы дальнейших исследований. Разработанная технология применима для получения липосомальной формы иринотекана для клинических испытаний и может служить базисом в процессе трансфера – масштабирования в промышленные условия. Технология позволяет получать стабильно высококачественный препарат, имеющий терапевтические преимущества перед существующими на рынке.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Стадніченко А. В., канд. фарм. наук, докторант каф. технології лікарств, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.

Краснопольский Ю. М., д-р фарм. наук, профессор, Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», Украина.

Ярних Т. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технології лікарств, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.

Відомості про авторів:

Стадніченко О. В., канд. фарм. наук, докторант каф. технології лікарств, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Краснопольский Ю. М., д-р фарм. наук, профессор, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Україна.

Ярних Т. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології лікарств, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Information about authors:

Stadnichenko O. V., PhD, Doctoral Student of the Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Krasnopolskiy Yu. M., Dr.hab, Professor, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine.

Yarnyk T. G., Dr.hab, Professor, Head of the Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] Florence A.T. Physicochemical Principles of Pharmacy / A.T. Florence, D. Attwood // *Manufacture, Formulation and Clinical Use*. – London: Pharmaceutical Press, 2015. – С. 664.
- [2] Rai M. Nanotechnology Applied To Pharmaceutical Technology / M. Rai, C.A. Santos // Springer. – 2017. – P. 386.
- [3] Life-Threatening Irinotecan-Induced Toxicity in an Adult Patient with Alveolar Rhabdomyosarcoma: The Role of a UGT1A1 Polymorphism / A. Jannin, B. Hennart, A. Adenis, et al. // *Case Reports in Oncological Medicine*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 3.
- [4] Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review / U. Bulbake, S. Doppalapudi, N. Kommineni, et al. // *Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 9. – Issue 2. – P. 12.
- [5] Alavi M. Application of Various Types of Liposomes in Drug Delivery Systems / M. Alavi, N. Karimi, M. Safaei // *Adv Pharm Bull*. – 2017. – Vol. 7. – Issue 1. – P. 3–9.
- [6] Capecitabine, oxaliplatin and irinotecan in combination, with bevacizumab (COI-B regimen) as first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. An Italian Trials of Medical Oncology phase II study / M.D. Bartolomeo, A. Ciarlo, A. Bertolini et al. // *European Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 51. – P. 473–481.
- [7] Guideline on process validation for finished products -information and data to be provided in regulatory submissions. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012–Rev1. Corr.1. 2016. 15 p.
- [8] Formulation, stability testing, and analytical characterization of melatonin-based preparation for clinical trial / S. Filali, C. Bergamelli, M.L. Tall, et al. // *Journal of Pharmaceutical Analysis*. – 2017. – Vol. 7. – Issue 4. – P. 237–243.
- [9] Береговых В.В. Перенос технологий при создании производства лекарственного средства / В.В. Береговых, О.Р. Спицкий // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – №2. – С. 49–57.
- [10] Hiob M. Pharma Change Control. Strategies for Successful Company-Wide Implementation / M. Hiob, T.L. Peither // *Washington Business Information Inc*. – 2013. – 55 p.
- [11] Стадніченко О.В. Дослідження складу ліпідної мембрани при створенні липосом з іринотеканом / О.В. Стадніченко, Ю.М. Краснопольський, Т.Г. Ярних // *Фармацевтичний часопис*. – 2017. – №1. – С. 22–27.
- [12] Стадніченко А.В. Вплив концентрації ліпідів на ступінь інкапсуляції та розмір часток при розробці липосомальної форми іринотекану / А.В. Стадніченко, Ю.М. Краснопольський, Т.Г. Ярних // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2017. – Т. 10. – №1(23). – С. 37–41.

References

- [1] Florence, A. T., & Attwood, D. (2015) *Physicochemical Principles of Pharmacy. Manufacture, Formulation and Clinical Use*. London, Pharmaceutical Press.
- [2] Rai, M., & Santos, C. A. (2017) *Nanotechnology Applied To Pharmaceutical Technology*. Springer. doi: 10.1007/978-3-319-70299-5.

- [3] Jannin, A., Hennart, B., Adenis, A., Chauffert, B., & Penel, N. (2017) Life-Threatening Irinotecan-Induced Toxicity in an Adult Patient with Alveolar Rhabdomyosarcoma: The Role of a UGT1A1 Polymorphism. *Case Reports in Oncological Medicine*, 2017, 3. doi: 10.1155/2017/2683478.
- [4] Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017) Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*, 9(2), 12. doi: 10.3390/pharmaceutics9020012.
- [5] Alavi, M., Karimi, N., & Safaei, M. (2017) Application of Various Types of Liposomes in Drug Delivery Systems. *Adv Pharm Bull*, 7(1), 3–9. doi: 10.15171/apb.2017.002.
- [6] Bartolomeo, M. D., Ciarlo, A., Bertolini, A., Barni, S., Verusio, C., Aitini, E., et al. (2015) Capecitabine, oxaliplatin and irinotecan in combination, with bevacizumab (COI-B regimen) as first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. An Italian Trials of Medical Oncology phase II study. *European Journal of Cancer*, 51, 473–481. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.020.
- [7] (2016) Guideline on process validation for finished products -information and data to be provided in regulatory submissions. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012–Rev1. Corr.1. 15 p.
- [8] Filali, S., Bergamelli, C., Tall, M. L., Salmona, D., Laleyea, D., Dhelensa, C., et al. (2017) Formulation, stability testing, and analytical characterization of melatonin-based preparation for clinical trial. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 7(4), 237–243. doi: 10.1016/j.jpha.2017.04.001.
- [9] Beregovykh, V. V., & Spitskiy, O. R. (2013) Perenos tekhnologij pri sozdanii proizvodstva lekarstvennogo sredstva [Technology Transfer to the Facility for Production of Medicines]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskikh nauk*, 12, 49–57. [in Russian].
- [10] Hiob, M., & Peither, T. L. (2013) *Pharma Change Control. Strategies for Successful Company-Wide Implementation*. Washington Business Information Inc.
- [11] Stadnichenko, O. V., Krasnopolsky, Y. M., & Yarnih, T. G. (2017) Doslidzhennia skladu lipidnoi membrany pry stvorenni liposom z irynotekanom [Research of the lipid membrane composition during liposomal irinotecan creation]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 22–27. [in Ukrainian]. doi: 10.11603/2312-0967.2017.1.7557.
- [12] Stadnichenko, A. V., Krasnopolsky, Yu. M., & Yarnykh, T. G. (2017) Vplyv kontsentratsii lipidiv na stupin inkapsuliatcii ta rozmir chastok pry rozrobtci liposomalnoi formy irynotekanu [Influence of lipid concentration on encapsulation and particle size in the development of liposomal irinotecan]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10, 1(23), 37–41. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93448.