

Т. О. ШИТЕЄВА, О. М. БЕЗЧАСНЮК, С. М. ГУВАРЬ, І. В. РУСАК

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ *IN VITRO* ПРОНИКНОСТІ КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІНУ КРІЗЬ НАПІВПРОНИКНУ МЕМБРАНУ В ПРОЦЕСІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ

Метою проведеної наукової експериментальної роботи було дослідження процесу проникності *in vitro* кеторолаку трометаміну при проведенні фармацевтичної розробки трансдермальної лікарської форми даної лікарської речовини, визначення кількісних параметрів процесу та аналіз можливості розробки трансдермальної терапевтичної системи (ТТС) протизапальної та знеболювальної дії.

Результати. Досліджені процеси проникності *in vitro* кеторолаку трометаміну крізь напівпроникну мембрану. Визначені основні кінетичні параметри процесу. Розглянуті наукові методологічні підходи до розробки ТТС.

Висновки. Аналіз характеру, опис математичної моделі та визначення кінетичних параметрів процесу проникності досліджуваної ЛР кеторолаку трометаміну дозволяють оцінити його потенціал для створення ТТС та обґрунтувати подальший алгоритм розробки ТТС протизапальної та знеболювальної дії з даним АФІ.

Ключові слова: проникність *in vitro*; кеторолаку трометамін; трансдермальна терапевтична система

T. A. SHYTEYEVA, E. M. BEZCHASNYUK, S. N. GUBAR, I. V. RUSAK

INVESTIGATION OF *IN VITRO* PERMEABILITY OF KETOROLAC TROMETHAMINE THROUGH A SEMIPERMEABLE MEMBRANE IN THE PROCESS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM

Nowadays in the world practice of pharmaceutical production, there has been a recent increase of producing controlled-release medicines, primarily transdermal therapeutic systems (TTS).

Aim. To investigate the *in vitro* ketorolac tromethamine permeability during the pharmaceutical development of the transdermal dosage form of this medical substance, to determine of the quantitative parameters of the process and to analyze the possibility of developing TTS for anti-inflammatory and analgesic activity.

Materials and methods. The API *in vitro* permeability study through cellophane membrane was carried out by dialysis using a Valia-Chien diffusion device.

Results. The processes of *in vitro* ketorolac tromethamine penetration through the semipermeable membrane are investigated. The basic kinetic parameters of the process are determined. The scientific methodological approaches to the development of a transdermal therapeutic system are considered.

Conclusions. The analysis of character, description of the mathematical model and determination of the kinetic parameters of the permeability process of the investigated medical substance of the ketorolac tromethamine allow to assess its potential for the creation of TTS and to substantiate the further algorithm for the development of TTS anti-inflammatory and analgesic action with this API.

Key words: *in vitro* permeability; ketorolac tromethamine; transdermal therapeutic system

Т. А. ШИТЕЄВА, Е. М. БЕЗЧАСНЮК, С. Н. ГУВАРЬ, І. В. РУСАК

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* ПРОНИЦАЕМОСТИ КЕТОРОЛАКА ТРОМЕТАМИНА ЧЕРЕЗ ПОЛУПРОНИЦАЕМУЮ МЕМБРАНУ В ПРОЦЕССЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Целью проведенной научной экспериментальной работы было исследование процесса проницаемости *in vitro* кеторолака трометаміна при проведении фармацевтической разработки трансдермальной лекарственной формы данного лекарственного вещества, определение количественных параметров процесса и анализ возможности разработки трансдермальной терапевтической системы (ТТС) противовоспалительного и обезболивающего действия.

Результаты. Исследованы процессы проницаемости *in vitro* кеторолака трометаміна через полупроницаемую мембрану. Определены основные кинетические параметры процесса.

Рассмотрены научные методологические подходы разработки трансдермальной терапевтической системы.

Выводы. Анализ характера, описание математической модели и определение кинетических параметров процесса проницаемости исследуемого ЛВ кеторолака трометамин позволяют оценить его потенциал для создания ТТС и обосновать дальнейший алгоритм разработки ТТС противовоспалительного и обезболивающего действия с данным АФИ.

Ключевые слова: проницаемость *in-vitro*; кеторолака трометамин; трансдермальная терапевтическая система

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Створення інноваційних лікарських препаратів у вигляді трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) є одним з найбільш перспективних наукових напрямів сучасної фармацевтичної технології. Доцільність створення ТТС ґрунтується на можливості АФІ досягати системного кровообігу при кризьшкірному введенні [1-3].

Створення трансдермальних терапевтичних систем передбачає досконале вивчення всіх біофармацевтичних аспектів, які включають проведення комплексу фізико-хімічних, технологічних, аналітичних, фармакологічних, фармакокінетичних випробувань.

З метою визначення більш раціонального підходу до створення ТТС фармацевтичної розробці трансдермального препарату повинні передувати преформуляційні дослідження *in vitro* проникності саме ЛР крізь мембрану та/або шкіру і дослідження факторів, що впливають на них. Головною перевагою цих досліджень є можливість управління умовами експерименту і можливість контролю змін проникності внаслідок впливу фізико-хімічних властивостей ЛР, її концентрації, складу допоміжних речовин тощо.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У світовій практиці фармацевтичного виробництва останнім часом спостерігається значне збільшення випуску препаратів із контрольованим вивільненням лікарської речовини, в першу чергу, трансдермальних терапевтичних систем (ТТС). Трансдермальні препарати складають більше 12 % світового ринку ліків. У теперішній час ТТС займають лідируюче положення за темпами росту споживання. Згідно з даними останніх років за звітом компанії PharmaLive, спостерігається щорічне двозначне зростання обсягу продажів ТТС на світовому ринку. Експерти прогнозують, що ринок трансдермальних систем доставки ліків у 2018 році перевищить \$25 млрд [4].

Одним з основних напрямків терапевтичної стратегії при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату є купірування больового синдрому. Переконаливо доведена доцільність використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) впродовж багатьох років їх застосування. Однак використання препаратів цієї

групи супроводжується небезпечними для хворого ускладненнями терапії, найбільш частими з яких є побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Призначення препаратів у вигляді трансдермальних форм ТТС дозволяє значно знизити ульцерогенну дію НПЗЗ.

Препарати НПЗЗ з трансдермальним механізмом введення рекомендовані Європейською антиревматичною лігою (EULAR) з 2003 р. і Американською колегією ревматологів (OARSI) з 2007 р. Для препаратів з трансдермальним механізмом дії на основі НПЗЗ відзначений найвищий рівень доказовості «I» і найвищий ступінь обґрунтованості рекомендації до застосування «А». Трансдермальне введення препаратів є найбільш перспективним напрямком при лікуванні остеоартрозу (ОА) [5].

Пошук нових АФІ для застосування у трансдермальних лікарських формах інтенсивно продовжується. В наукових публікаціях останніх років достатньо велика увага приділяється розробкам трансдермальної доставки кеторолаку [6-9]. В Україні зареєстрований препарат кеторолаку Кеторол гель (Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Індія), призначений для місцевого застосування. Трансдермальні терапевтичні системи з кеторолаку трометаміном на фармацевтичному ринку на сьогодні відсутні.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Динаміка росту об'єму продаж та стрімке розширення номенклатури ТТС на світовому фармацевтичному ринку, а також відсутність таких препаратів в Україні зумовлюють подальший пошук та створення вітчизняних ефективних лікарських засобів у формі трансдермальних терапевтичних систем.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою досліджень є визначення характеру та числових параметрів процесу проникності кеторолаку трометаміну з метою створення ТТС протизапальної та знеболювальної дії для купірування больового синдрому. Початковим етапом розробки ТТС є вибір лікарської речовини, оцінка прийнятності її введення в даній лікарській формі. Розробці конкретної ТТС повинні передувати дослідження проникності ЛР

**КІЛЬКІСНІ ПАРАМЕТРИ ПРОНИКНОСТІ КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІНУ КРІЗЬ НАПІВПРОНИКНУ
МЕМБРАНУ В ПРОБІ ДІАЛІЗАТУ**

Номер відібраної проби, n	Час відбору проб, t, год	Вміст ЛР в пробі діалізату, $X_i \cdot 10^{-3}$, г	Концентрація ЛР в пробі діалізату, C_p , мг/мл	Питомий потік ЛР, Q_p , мг/см ²
1	1	30,1	1,1148	7,25
2	2	27,0	1,0000	13,76
3	3	29,9	1,1074	20,97
4	4	28,8	1,0667	27,91
5	5	29,2	1,0815	34,95

in vitro методом діалізу через шкіру людини або тварин, або мембрани з різних полімерних матеріалів, які є одним з методів розробки ТТС і контролю їх якості.

**ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО
МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

В якості об'єктів дослідження були обрані кеторолак трометамін виробництва компанії Symed Laboratories LTD (Індія); дифузійне середовище – буферний фосфатний розчин рН = 7,4; напівпроникна мембрана – целофанова плівка виробництва Черкаського заводу хімічного волокна.

Кеторолак впливає на циклооксигеназний шлях обміну арахідонової кислоти, інгібуючи біосинтез простагландинів, медіаторів болю і запалення.

Кеторолаку трометамін – 2-гідрокси-1,1-(гідроксиметил)етиламін(+/-)-5-бензоіл-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-карбоксилат – НПЗП з вираженою анальгетичною дією (за анальгезуючою активністю можна порівняти з морфіном).

Дослідження *in vitro* проникності обраного АФІ крізь целофанову мембрану проводили методом діалізу з використанням дифузійного пристрою конструкції *Valia-Chien*, який складається з двох дифузійних камер-чарунок, – донорної та акцепторної, що розділяються мембраною. Камери мають патрубки для відбору проб. Об'єм дифузійних чарунок – 27 мл. Робоча площа мембрани – 4,15 см². У якості розчину-донора використовували 3 % розчин кеторолаку трометаміну у дифузійному середовищі. Розчином-акцептором був фосфатний буферний розчин (рН 7,4). Експериментальні розчини у камерах пристрою перемішували за допомогою магнітних мішалок. Через визначені рівні проміжки часу з інтервалом 1 година весь розчин з приймачою камери видаляли, замінюючи пробу акцепторного розчину на нову. Для кожної випробовуваної проби реєстрували спектри поглинання на спектрофотометрі *Specord 200*. Оптичну густину отриманих розчинів визначали за максимальним поглинанням при довжині хвилі 322 нм.

Як компенсаційний розчин використовували фосфатний буферний розчин з рН 7,4.

Кількісні характеристики процесу проникності визначають за законом Фіка, що описує будь-які дифузійні процеси, до яких відноситься і перенос активної речовини крізь шкіру або мембрану (формула 1):

$$I_s = \frac{k_m D \Delta C_s}{\delta} = K_p \Delta C_s, \quad (1)$$

де: I_s – дифузійний потік активної речовини (величина стаціонарного потоку речовини через одиницю площі мембрани за одиницю часу), мг/см² год;

D – коефіцієнт дифузії речовини в мембрані (або в роговому шарі), см²/год;

ΔC_s – градієнт концентрації речовини між зовнішньою та внутрішньою поверхнями мембрани (або рогового шару), мг/мл;

k_m – коефіцієнт розподілу речовини між носієм та мембраною (роговим шаром);

δ – товщина мембрани (рогового шару), см;

K_p – коефіцієнт проникності, см/год.

Оцінку процесу проникності кеторолаку трометаміну крізь целофанову мембрану проводили за визначеними величинами потоку I_s , коефіцієнта проникності K_p та часу дифузійного запізнення Θ . Результати експерименту наведені в табл. 1.

За отриманими результатами вмісту X_i та концентрації C_p ЛР в пробі діалізату (табл. 1) видно, що проходження кеторолаку трометаміну крізь мембрану протягом 5 годин здійснюється рівномірно.

Статистичну еквівалентність отриманих даних оцінювали на основі дослідження вибірок експериментальних значень, упорядкованих у порядку зростання. Зміну варіанту x_i отриманих вибірок можна вважати незначущим, якщо значення їх крайніх варіант не перевищують граничних значень довірчого інтервалу, розрахованих за величиною максимального припустимої напівширини довірчого інтервалу ($max\Delta_x$). Величину $max\Delta_x$ визначали на основі відносної невизначеності кількісного аналізу даного

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗБІЖНОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЗНАЧЕНЬ ПАРАМЕТРІВ ПРОЦЕСУ ПРОНИКНОСТІ КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІНУ КРІЗЬ НАПІВПРОНИКНУ МЕМБРАНУ

Параметри оцінки	Вибірка значень у пробі діалізату		
	вмісту ЛР ($X_i \cdot 10^{-3}$, г)	концентрації ЛР (C_p , мг/мл)	стаціонарного потоку ЛР (I_s , мг/см ² год)
Варіанти вибірок, x_i	30,1	1,1148	7,2530
	29,9	1,1074	7,2048
	29,2	1,0815	7,0362
	28,8	1,0667	6,9398
	27,0	1,0000	6,5060
\bar{X}	29,0	1,0741	6,9880
X_{low}	26,68	0,9882	6,4290
X_{high}	31,32	1,1600	7,5470

ЛЗ (Δ_{As}) (рівняння 2), виходячи з відносного допуску кількісного вмісту ЛР в ТТС $B = 25\%$ за вимогами ДФУ [10]:

$$\max \Delta_x = 0.32 \times B = 0.32 \times 25 = 8.0 \%. \quad (2)$$

На основі аналізу результатів дослідження за вмістом ЛР у пробі діалізату X_i та, відповідно, його концентрацією в пробі діалізату C_i і величиною стаціонарного потоку досліджуваної речовини I_s , було відмічено, що ці показники практично не змінюються в межах тривалості експерименту для всіх досліджуваних розчинів. За результатами, наведеними в табл. 2, видно, що значення варіант всіх вибірок x_i не перевищують граничних значень довірчого інтервалу X_{low} та X_{high} . Отже, всі отримані експериментальні значення досліджуваних параметрів знаходяться в межах довірчого інтервалу \bar{X} і змінюються незначно.

Виходячи з цього, можна стверджувати, що проникність кеторолаку трометаміну крізь напівпроникну мембрану з розчину в модельних умовах експерименту відбувається з постійною швидкістю.

Графічна інтерпретація процесу проникності кеторолаку трометаміну крізь напівпроникну мембрану представлена на рисунку. Рівняння кінетичної прямої ($Y = A + B \times X$) описує процес проникності в модельних умовах і отримане на основі статистичного аналізу експериментальних значень питомого потоку ЛР Q_t (Y) за час t (X).

Лінійна залежність проходження кеторолаку трометаміну крізь мембрану від часу підтверджується параметрами лінійної r регресії. Для отриманого кінетичного рівняння коефіцієнт кореляції дорівнює 0,9998. Величина тангенсу кута нахилу прямої відповідає величині стаціонарного потоку дифузанта I_s , мг/см²год, а відношення величин коефіцієнтів A та B , взяте зі

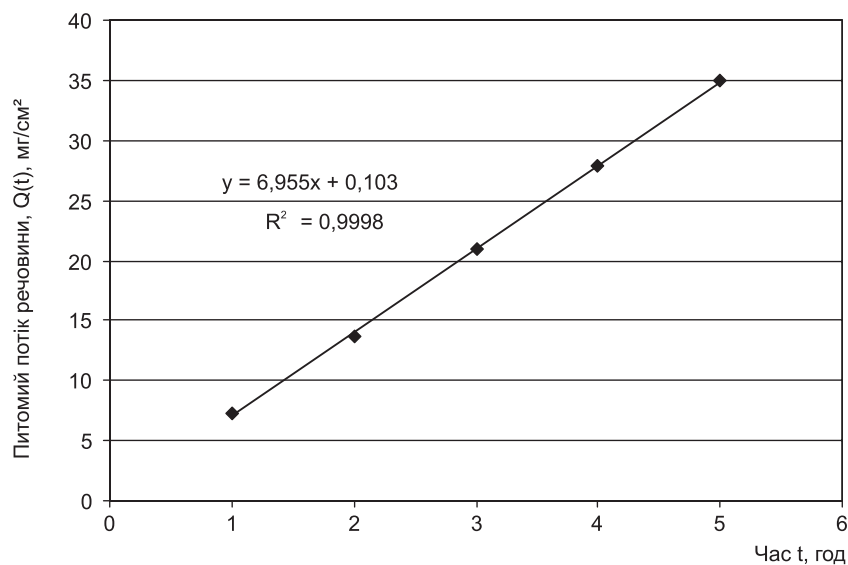


Рис. Кінетика процесу *in vitro* проникності кеторолаку трометаміну крізь напівпроникну мембрану (дифузійне середовище рН 7,4)

**КІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ *IN VITRO* ПРОЦЕСУ ПРОНИКНОСТІ КЕТОРОЛАКУ
ТРОМЕТАМІНУ КРИЗЬ НАПІВПРОНИКНУ МЕМБРАНУ**

Стаціонарний потік ЛР, I_s , мг/см ² /год	Час дифузійного запізнення, Θ , с	Коефіцієнт проникності, K_p , см/год	Коефіцієнт лінійної кореляції, r
6,955	-54	0,28	0,9998

зворотним знаком, визначає величину Θ , год – час дифузійного запізнення. Коефіцієнт проникності досліджуваної ЛР крізь мембрану, K_p , см/год, розраховували, виходячи із закону Фіка (формула 1), за відношенням 3:

$$K_p = I_s \times \Delta C_s. \quad (3)$$

Основні кількісні характеристики *in vitro* процесу проникності кеторолаку трометаміну, розраховані за результатами статистичного аналізу, показані в табл. 3.

Отримані результати величини швидкості потоку кеторолаку трометаміну та коефіцієнту проникності (табл. 3) свідчать про високий потенціал цієї речовини у подоланні мембранних бар'єрів і дозволяють прогнозувати, в тому числі і добру проникність шкіри людини. Час дифузійного запізнення визначає тривалість нестационарного періоду процесу. В межах експерименту тривалість нестационарного періоду не перевищувала 1 хв.

**ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

У результаті дослідження визначені якісні та кількісні характеристики процесу проникності (величина питомого потоку активної речо-

вини, час дифузійного запізнення, коефіцієнт проникності). На основі аналізу отриманих експериментальних величин кількості досліджуваної речовини в пробі діалізату X_t і градієнта питомого потоку за одиницю часу ΔQ_t було відзначено, що процес проникності кеторолаку трометаміну в модельних умовах характеризується рівномірною швидкістю.

Високе значення коефіцієнта кореляції $r = 0,9998$ для отриманого кінетичного рівняння підтверджує лінійну залежність проходження через мембрану досліджуваної речовини від часу.

Проведені дослідження з визначення кількісних характеристик проникності кеторолаку трометаміну показали, перш за все, здатність молекул обраної речовини долати мембранні бар'єри і дозволяють дати позитивну оцінку прийнятності даної ЛР для застосування в трансдермальній формі і створення ТТС. Розробка ТТС з кеторолаку трометаміну є перспективною і актуальною. Проведення наступних етапів фармацевтичної розробки ТТС з кеторолаку трометаміном дозволить в подальшому впровадити в медичну практику нову вітчизняну оригінальну трансдермальну терапевтичну систему для купірування хронічного больового синдрому.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Transdermal patches : history, development and pharmacology / M. N. Pastore, Y. N. Kalia, M. Horstmann, M. S. Roberts // British J. of Pharmacol. – 2015. – Vol. 172, Issue 9. – P. 2179–2209. doi: 10.1111/bph.13059
2. Kadam, A. S. Transdermal drug delivery : an overview / A. S. Kadam, M. P. Ratnaparkhi, Sh. P. Chadhary // Intern. J. of Res. and Development in Pharmacy and Life Sci. – 2014. – Vol. 3, Issue 4. – P. 1042–1053. – Available at : <http://www.ijrdpl.com>
3. Flowers, F. P. Transdermal and topical drug delivery / F. P. Flowers // Theory to Clinical Practice. – 2008. – Vol. 38, Issue 4. – P. 726–727.
4. Transdermal & Intradermal Drug Delivery Systems 2017. – Available at : <http://www.pharmaedresources.com/brochures/Transdermal2017.pdf>
5. Гончаров, Н. А. Локальная терапия остеоартроза НПВС с чрескожным механизмом введения [Электронный ресурс] / Н. А. Гончаров // Мед. совет. – 2011. – № 7–8. – Режим доступа : <http://www.remedium.ru/drugs/doctor/rheu-matology/detail.php>
6. Composition and method for relieving pain and inflammation, treatment of erectile dysfunction, and treatment of acne. Patent US20160220684 A1 / Nordquist R. E., Rosacker J. A., Patrick J. D. – № US 14/933,53 ; declared 19.04.2016 ; published 04.08.2016.
7. Monolithic matrix transdermal delivery system for delivering ketorolac tromethamine. Patent US 5804214 A, CA2166780A1 / Wong O., Nguyen T. N. – № US 08/581,531, PCT/US1994/007544 ; declared 06.07.1994 ; published 08.09.1998.
8. Transdermal delivery of the active enantiomer of ketorolac. Patent US5589498 A, A61K31/35, A61K31/445, A61K31/405 / Mohr J. M., Baker R. W., Nakaji L. A. – № US 08/470,648 ; declared 06.06.1995 ; published 31.12.1996.

9. Reservoir-type plaster containing ketorolac. Patent WO1993024114 A1, A61P25/04, A61K47/34 / Mukae K. –№ PCT/JP1993/000674 ; declared 21.05.1993 ; published 09.12.1993.
10. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.

REFERENCES

1. Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M., Roberts, M. S. (2015). Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 172 (9), 2179–2209. doi: 10.1111/bph.13059
2. Kadam, A. S., Ratnaparkhi, M. P., Chadhary, Sh. P. (2014). Transdermal drug delivery: an overview. *International Journal of Research and Developmen in Pharmacy and Life Sciences*, 3 (4), 1042–1053. Available at: <http://www.ijrdpl.com>
3. Flowers, F. P. (2008). Transdermal and topical drug delivery. *Theory to Clinical Practice*, 38 (4), 726–727.
4. *Transdermal & Intradermal Drug Delivery Systems 2017*. Available at: <http://www.pharmaedresources.com/brochures/Transdermal2017.pdf>
5. Goncharov, N. A. (2011). *Meditsinskii sovet*. Available at: <http://www.remedium.ru/drugs/doctor/rheumatology/detail.php>
6. Nordquist, R. E., Rosacker, J. A., Patrick, J. D. (2016). Composition and method for relieving pain and inflammation, treatment of erectile dysfunction, and treatment of acne. *Patent US20160220684 A1*. № US 14/933,53; declared 19.04.2016; published 04.08.2016.
7. Wong, O., Nguyen, T. N. (1998). Monolithic matrix transdermal delivery system for delivering ketorolac tromethamine. *Patent US 5804214 A, CA2166780A1*. № US 08/581,531, PCT/US1994/007544; declared 06.07.1994; published 08.09.1998.
8. Mohr, J. M., Baker, R. W., Nakaji, L. A. (1996). Transdermal delivery of the active enantiomer of ketorolac. *Patent US5589498 A, A61K31/35, A61K31/445, A61K31/405*. № US 08/470,648; declared 06.06.1995; published 31.12. 1996.
9. Mukae, K. (1993). Reservoir-type plaster containing ketorolac. *Patent WO1993024114 A1, A61P25/04, A61K47/34*. № PCT/JP1993/000674 ; declared 21.05.1993 ; published 09.12.1993.
10. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, v 3-kh tomakh (2-e vyd.)*. (2015). Kharkiv: Ukrainskiyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 1, 1128.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.
Тел. (0572)-65-88-92. E-mail: labcq@ukr.net.

Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів НФаУ

Шитеєва Т. О. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2269-2269>)

Безчаснюк О. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-3923-4755>)

Губарь С. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-5434-9502>)

Русак І. В. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-1557-3608>)

Надійшла до редакції 14.12.2017 р.