УДК 615.014.21:615.015.14:615.225.2
О. Е. ЩИКОВСЬКИЙ, Т. В. КРУТСЬКИХ, д-р фарм. наук, проф.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА З ПРОМИСЛОВИМ ВПРОВАДЖЕННЯМ ГЕНЕРИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ВАЖКОРОЗЧИННОЮ СУБСТАНЦІЄЮ – ТАБЛЕТОК ПРЕПАРАТУ НІМОДИПІН

Ключові слова: субстанція німодипін, генеричний препарат, таблетки, Німотоп, технологічні методи, допоміжні речовини

O. E. SCHYKOVSKIY, T. V. KRUTSKIKH
National University of Pharmacy, Kharkiv

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT WITH COMMERCIALIZATION OF GENERIC DRUGS WITH POOR SOLUBLE SUBSTANCE – TABLETS OF DRUG NIMODIPINE

Key words: substance nimodipine, generic drug, tablets, Nimotop, technological methods, excipients

Фармацевтичне розроблення твердих лікарських препаратів, що містять у своєму складі важкорозчинні лікарські субстанції, заслуговує на особливу увагу, тому що склад та технологія виробництва таких препаратів безпосередньо впливає на можливість вивільнення діючої речовини в організмі людини і, як наслідок, на біодоступність лікарських засобів. Підвищення розчинності важкорозчинних субстанцій спробують досягти шляхом використання різних технологічних підходів, таких як: зменшенням розміру частинок, включенням до складу лікарських препаратів сорозчинників та солюбілізаторів, створенням твердих дисперсій та розчинних комплексів із важкорозчинними субстанціями [1, 2]. На сьогодні пошук науковцями економічно доцільних та промислово-відтворюваних технологічних підходів виробництва, що можуть забезпечити випуск якісних, ефективних та безпечних лікарських препаратів, є дуже актуальним для вітчизняної фармації.

Під час фармацевтичного розроблення твердих лікарських форм із важкорозчинними субстанціями, оцінювання впливу допоміжних речовин та параметрів технологічного процесу на біологічну доступність найбільш доцільно здійснювати за допомогою контролю показників якості, таких як «Розпадання», «Розчинення», а також досліджень порівняльної кінетики розчинення *in vitro*. Ці показники якості дають змогу відслідкувати вивільнення субстанцій у середовищах розчинення, наближених до фізіологічних, і підібрати відповідні допоміжні речовини та технологію виробництва лікарського препарату для їх оптимального розчинення [1].

Метою роботи є фармацевтичне розроблення генеричного лікарського засобу з важкорозчинною субстанцією німодипін у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з промисловим впровадженням.

Матеріали та методи дослідження

Об’єктом дослідження є субстанція німодипін та зразки таблеток, одержаних за допомогою різних технологічних методів, з цієї субстанції. Внаслідок низької розчинності німодипіну виникає проблема створення прийнятної твердої лікарської форми, що полягає у необхідності поліпшення розчинності активної субстанції та стабільного рівномірного її розподілення у кожній таблетці лікарського препарату.

© О. Е. Щиковський, Т. В. Крутських, 2017

Під час фармацевтичного розроблення генеричного лікарського засобу Німодипін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, виконували такі дослідження:

• вивчено склад та фармакотехнологічні властивості референтного лікарського препарату Німотоп;

• вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості зразка субстанції німодипін;

• досліджено вплив технологічних методів виробництва на *in vitro* кінетику вивільнення субстанції німодипін із таблеток;

• досліджено вплив допоміжних речовин на фармакопейні показники якості таблеток Німодипін;

• досліджено порівняльну кінетику *in vitro* таблеток Німодипін та оригінального лікарського препарату Німотоп у трьох рекомендованих регулюючими органами середовищах.

Лабораторні серії таблеток-ядер одержували змішуванням напівпродукту, одержаного за наведеними у табл. 4 технологічними методами, з допоміжними речовинами до утворення сипучої, однорідної таблеткової маси та подальшим її таблетуванням на таблетковому пресі.

Усі аналітичні та фармакотехнологічні дослідження здійснювали за загальноприйнятими методиками відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ). Порівняльну кінетику розчинення *in vitro* зразків таблеток досліджували за тестом «Розчинення» відповідно до вимог фармакопеї, використовуючи прилад з лопаттю [3]. Середовище розчинення – суміш 2-пропанолу та 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої у співвідношенні 1:4 відповідно, визначене експериментально як дискримінантне для вивчення *in vitro* кінетики розчинення з таблеток лікарського препарату, що містять важкорозчинну у водному середовищі субстанцію німодипін. Кількість субстанції німодипін, що перейшла у розчин, визначали спектрофотометричним методом за допомогою спектрофотометра Lambda 35, Perkin Elmer (USA).

Результати дослідження та обговорення

Данні з вивчення складу та фармакотехнологічних властивостей оригінального лікарського препарату Німотоп, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, фірми «Bayer AG», Німеччина, наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Оцінка складу та фармакотехнологічних показників таблеток Німотоп®

Показник	Оцінка
Допоміжні речовини, що входять до складу лікарського препарату	• целюлоза мікрокристалічна – зв'язувальна речовина; • крохмаль кукурудзяний – наповнювач; • повідон – у складі препарату виконує функцію як зв'язувальної речовини, так і солюбілізатора важкорозчинної субстанції німодипін; • кросповідон – дезинтегрант; • магнію стеарат – лубрикант; • плівкове покриття (заліза оксид жовтий, макрогол 4000, гіпромелоза, тітану діоксид) забезпечує захист препарату від світла

Продовження табл. 1

Показник	Оцінка
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, на одній стороні таблетки нанесено символ “SK”, а на іншій стороні торгівельний знак компанії Bayer. На розломі видно ядро світло-жовтого кольору і тонку жовту плівкову оболонку
Маса таблетки, вкритої плівковою оболонкою*	350,0 мг
Геометричні розміри*: • діаметр • висота	 10,20 мм 4,80 мм
Стійкість таблеток до роздавлювання*	134 Н
Розпадання таблеток**	15,0 хв

П р и м і т к а: * – середнє значення $n = 10$; ** – середнє значення $n = 6$.

Аналізуючи склад, фармакотехнологічні показники та дані літератури можна стверджувати, що оригінальний лікарський препарат Німотоп® виготовляють методом створення твердої дисперсії субстанції німодипін із полівінілпіролідоном за допомогою органічного розчинника. Така технологія дає змогу поліпшити розчинність субстанції німодипін із таблеток лікарського препарату, а також забезпечує рівномірне розподілення важкорозчинної діючої субстанції у таблетковій масі препарату [5, 6].

Субстанція німодипін належить до сполук дигідропіридинового ряду, вперше синтезована та була використана для лікування неврологічних розладів німецькою компанією Байер. Це світло-жовтий або жовтий кристалічний порошок, що являє собою суміш двох оптичних ізомерів та представлений двома вираженими поліморфними формами. Модифікація I є рацемічною сполукою, водночас модифікація II є конгломератом. Температура плавлення модифікації I становить 124 °C, а модифікації II – 116 °C. Розчинність модифікації I у воді за температури 25 °C є вдвічі більшою, ніж модифікації II, тому для виробництва лікарських препаратів використовують рацемічну сполуку. Німодипін легко розчинний в етилацетаті, помірно розчинний у 96%-му спирті, практично нерозчинний у воді та має низьку біодоступність. За класифікацією БСК субстанція належить до 2 класу речовин із низькою розчинністю та високою проникністю [4, 6, 7].

Розроблення складу та технології генеричного лікарського препарату Німодипін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, виконували з використанням зразка субстанції німодипін, що був одержаний за технологією, розробленою лабораторією хімічного синтезу НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, патент України UA56831.

На рис. 1 наведено мікроскопію зразка субстанції німодипін.

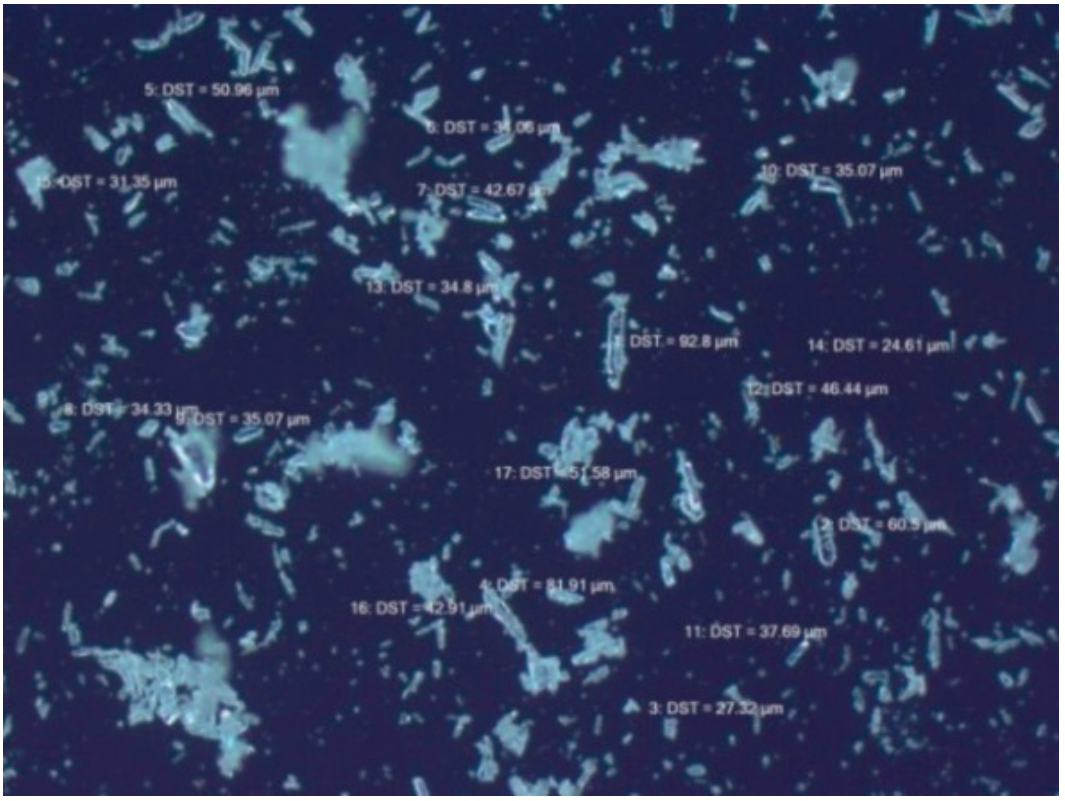

Рис. 1. **Мікроскопія зразка субстанції німодипін**

Із рис. 1 можемо побачити, що розмір основної фракції частинок субстанції становить від 20 до 100 мкм, середній розмір частинок становить приблизно 50 мкм, форма частинок – подовжені кристали циліндричної форми.

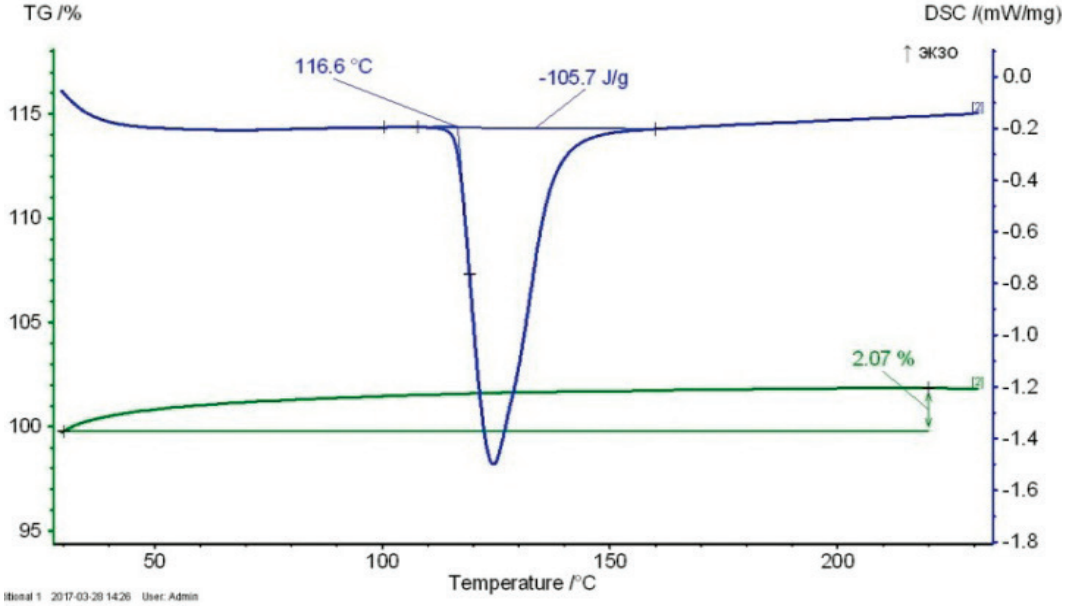

Рис. 2. **Термічний аналіз зразка субстанції німодипін**

Дані диференційно-скануючої калориметрії дали можливість встановити, що пік температури плавлення зразка субстанції становить 124 °С (рис. 2), субстанція належить до рацемічної сполуки, поліморфна модифікація I.

Дослідження розчинності зразка субстанції німодипін в органічних та водних розчинниках подано в табл. 2.

Таблиця 2

Розчинність субстанції німодипін у різних розчинниках

Розчинник	Розчинність субстанції німодипін, г/л	Результат досліджень
Ацетон	50	Розчинний
Диметилсульфоксид	41,85	Розчинний
96%-й спирт	4,20	Малорозчинний
Метиленхлорид	1,15	Малорозчинний
0,1 М водний розчин соляної кислоти	< 0,01	Практично нерозчинний
Вода	< 0,01	Практично нерозчинний
0,1 М водний розчин натрію гідрооксиду	< 0,01	Практично нерозчинний

Результати дослідження фармакотехнологічних показників зразка субстанції наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Фармакотехнологічні показники субстанції німодипін

Показник	Значення	Оцінка
Плинність, г/с	1,93	–
Насипна густина, г/мл	0,397	–
Утрушена густина, г/мл	0,591	–
Кут природнього укосу, °	41,90	Погана плинність
Індкс Кара	33	Погана плинність

Виконані фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження дають можливість стверджувати, що цей зразок субстанції німодипін може бути використаний для розроблення таблеток генеричного препарату.

Під час пошуку оптимальної технології виробництва таблеток генеричного препарату Німодипін було випробувано технологічні методи фізичної модифікації важкорозчинних лікарських субстанцій, що дають можливість без зміни хімічної структури діючої речовини досягати поліпшення розчинності важкорозчинних субстанцій [2, 4]. Для напрацювання дослідних лабораторних серій використовували технологічні методи, наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Технологічні методи, використані для напрацювання дослідних лабораторних серій таблеток із важкорозчинною субстанцією німодипін

Номер серії	Назва технологічного методу	Скорочений опис технологічного методу виробництва таблеток-ядер
Серія 1	Мікроподрібнення	Здійснено подрібнення субстанції німодипін із крохмалем кукурудзяним у шаровому млині з подальшим змішуванням суміші з допоміжними речовинами до утворення сипучої, однорідної таблеткової маси та її таблетуванням на таблетковому пресі
Серія 2	Ультразвукове диспергування	Виконано подрібнення субстанції німодипін у водному розчині полівінілпіролідону за допомогою ультразвуку (частотою 26 кГц) та нанесення одержаної суспензії на допоміжні речовини з подальшим висушуванням, змішуванням з допоміжними речовинами до утворення сипучої, однорідної таблеткової маси та її таблетуванням
Серія 3	Тверда дисперсія, одержана методом плавлення	Виконано сплавлення німодипіну та поліетиленгліколю (ПЕГ 6000) у співвідношенні 1:1 із подальшим подрібненням та змішуванням із допоміжними речовинами до утворення сипучої, однорідної таблеткової маси та її таблетуванням
Серія 4	Тверда дисперсія, одержана з використанням розчинника	Здійснено розчинення в етиловому спирті субстанції німодипін із полівінілпіролідоном у співвідношенні 1:2 із подальшим нанесенням на допоміжні речовини та випаровуванням розчинника, змішуванням із допоміжними речовинами до утворення сипучої, однорідної таблеткової маси та її таблетуванням
Серія 5	Комплекс з β-циклодекстрином	Зроблено змішування субстанції німодипін з β-циклодекстрином у співвідношенні 1:2 із подальшим зволоженням, сушкою та змішуванням із допоміжними речовинами до утворення сипучої, однорідної таблеткової маси та її таблетування на таблетковому пресі
Серія 6	Змішування компонентів	Виконано змішування субстанції німодипін із допоміжними речовинами у гравітаційному змішувачі

Виконані дослідження з визначення впливу технології виробництва на *in vitro* кінетику розчинення субстанції німодипін із лабораторних серій таблеток (рис. 3) дали можливість встановити, що найбільшу подібність з оригінальним лікарським препаратом Німотоп вдалося досягти для таблеток-ядер серії 4, що напрацьована за допомогою технологічного методу створення твердої дисперсії з використанням розчинника.

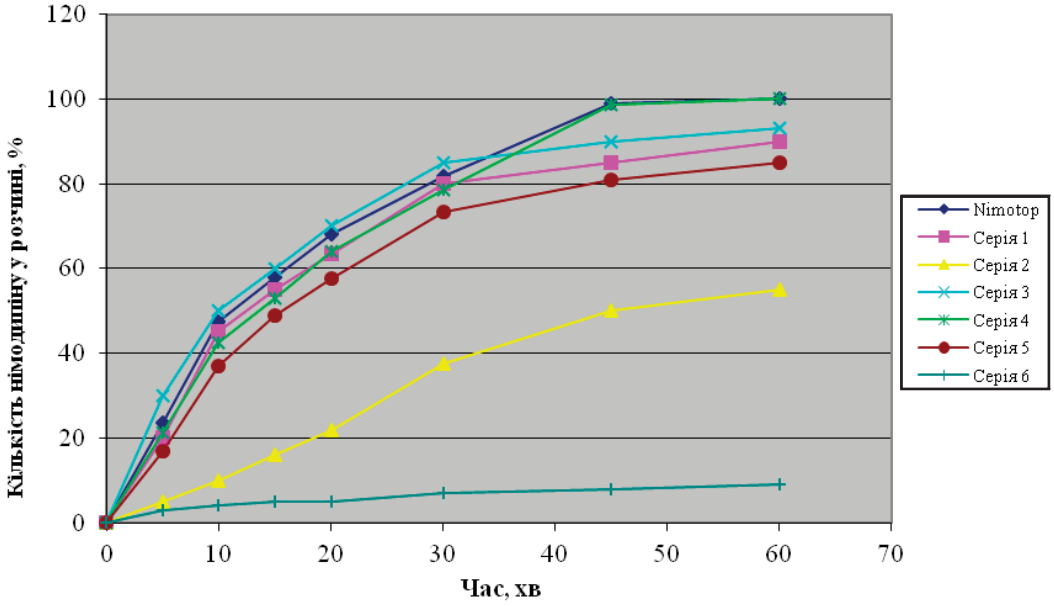

Рис. 3. **Залежність швидкості вивільнення субстанції німодипін із таблеток, що одержані за різними технологічними методами виробництва**

Виходячи з досліджень, для забезпечення промислового виробництва якісного, ефективного та безпечного протягом усього терміну його придатності генеричного лікарського препарату до складу таблеток Німодипін увійшли такі допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, повідон, кросповідон, магнію стеарат та плівкове покриття Opadry II.

Необхідну кількість дезинтегранта у складі таблеток Німодипін визначали шляхом порівняльного оцінювання результатів фармакопейних тестів «Розпадання» та «Стійкість таблеток до роздавлювання» (табл. 5).

Таблиця 5

Оцінка впливу кількості дезинтегранта на показники якості таблеток

Показник	**Вміст у складі таблеток кросповідону, %**					**Німотоп®, таблетки**
	1,0	**2,0**	**2,5**	**3,0**	**4,0**	
Зусилля пресування таблеток, кН	30 кН					–
Міцність таблеток на роздавлювання*, Н	120	128	133	138	145	134
Час розпадання**, хв	17	16	14	13	12	15

Примітка: * – середнє значення $n = 10$; ** – середнє значення $n = 6$.

Зі збільшенням у складі досліджуваних зразків таблеток кількості кросповідону відбувається зменшення часу розпадання таблеток, але водночас спостерігається незначне збільшення міцності таблеток за тестом «Стійкість таблеток до роздавлювання».

Необхідну кількість магнію стеарату у складі таблеток Німодипін визначали шляхом порівняльного оцінювання результатів фармакопейних тестів «Опис», «Стійкість таблеток до роздавлювання» та «Стираність». Таблетування таблеток-ядер препарату виконували на таблетковому пресі Korsch XL 100, Gmb, Німеччина. Цей таблетковий прес оснащено можливістю вимірювання сили виштовхування таблеток із матриці прес-інструменту та сили зняття таблеток із ротора, що також дало змогу об'єктивно оцінити вплив кількості лубриканта на показники якості таблеток препарату. Одержані результати подано в табл. 6.

Таблиця 6

Оцінка впливу кількості лубриканта на показники якості таблеток

Показник	Вміст у складі таблеток магнію стеарату, %			
	0,20	**0,40**	**0,60**	**0,80**
Час опудрювання таблеткової маси стеаратом магнію	2 ± 1 хв			
Сила пресування таблеток, кН	30 кН			
Сила виштовхування таблеток із матриці прес-інструменту, Н	480	375	350	340
Сила зняття таблеток із таблеткового пресу, Н	0,750	0,480	0,420	0,410
Міцність таблеток на роздавлювання, Н	140	130	110	80
Стираність таблеток, %	0,3	0,4	0,8	1,0 (наявні сколи)
Опис поверхні таблеток (візуальна оцінка)	Підлипання	Гладка поверхня	Гладка поверхня	Гладка поверхня

Подані в табл. 6 дані дали можливість встановити оптимальний вміст магнію стеарату у складі таблеток Німодипін, за значення 0,40% спостерігається зменшення сили виштовхування таблеток із матриці прес-інструменту та сили знаття таблеток із ротора таблеткового пресу, що вказує на відсутність злипання та затирання таблеток під час їх таблетування. За цієї кількості лубриканта візуально спостерігається гладка поверхня таблеток, залипання та затирання відсутні, а міцність таблеток залишається достатньою для нанесення плівкової оболонки на таблетки ядра лікарського препарату. Збільшення кількості магнію стеарату у складі таблеток є недоцільним, тому що це призводить до переопудрювання таблеткової маси та зменшення міцності ядра таблеток.

З метою підтвердження подібності фармакологічної дії таблеток Німодипін до оригінального препарату Німотоп, виконано порівняльні дослідження *in vitro* у трьох середовищах, що є рекомендованими регулюючими органами як найбільш подібні до біологічних: pH 1,2 – розчин кислоти хлористоводневої, pH 4,5 – ацетатний буферний розчин, pH 6,8 – фосфатний буферний розчин [10]. Встановлені величини коефіцієнтів подібності (f2) знаходяться в межах прийнятності, що дає змогу стверджувати, що біофармацевтична доступність лікарських препаратів подібна.

За результатами клінічних досліджень та усіх необхідних реєстраційних процедур генеричний лікарський препарат Німодипін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, впроваджено у виробництво ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ.

Висновок

За результатами фармацевтичного розроблення можна стверджувати, що використання технологічного методу одержання твердої дисперсії за допомогою розчинника є найдоцільнішим для виробництва генеричного лікарського засобу з важкорозчинною субстанцією німодипін, що підтверджується результатами дослідження порівняльної кінетики розчинення *in vitro* у трьох середовищах та клінічними випробуваннями. Встановлено необхідну кількість у складі таблеток дезинтегранта (не менш 2,5% на таблетку) для забезпечення подібних до оригінального препарату біофармацевтичних властивостей. Підібрана кількість лубриканта (не менш 0,4% на таблетку) дає можливість забезпечити промисловий випуск таблеток препарату відповідно до фармакотехнологічних вимог фармакопеї.

Список використаної літератури

1. *Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. и др*. Биофармация: Уч. для студ. фармац. вузов и фак. / Под ред. *А. И. Тихонова*. – Харьков: Изд-во НФаУ Золотые страницы, 2003. – 240 с.
2. *Gowthamarajan K., Sachin K.* Dissolution Testing for poorly soluble drugs: A Continuing Perspective / K. Gowthamarajan, K. Sachin // Dissolution Technologies. – August 2010. – P. 24–32.
3. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с., Доп. 1. – Харків: РІРЕГ. – 2004. – 520 с., Доп. 2. – Харків: РІРЕГ. – 2008. – 608 с.
4. *Yohei Kawabata, Koichi Wada, Manabu Nakatani et al*. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications // Inter. J. Pharmaceutics. – 2011. – V. 420. – P. 1–10.
5. Пат. US 5.266.581. A61K 31/44. Solid composition containing dihydropyridine, PVP and PVPP / *Wolfgang Schmidt, Cologene et al.* – Заявл. 01. 02. 1993; Опубл. 30. 11. 1993, Бюл. № 12,119.
6. *Grunenberg A., Wirges H.* Polymorphism of nimodipine. 14th Industrial crystallization 1999.
7. Компендиум 2015 – лекарственные препараты / Под ред. *В. Н. Коваленко*; науч. редакц. совет: *В. Н. Коваленко, С. В. Сур, И. А. Зупанец*. – К.: Морион, 2015. – 2448 с.
8. Руководство «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). СТ-Н МОЗУ 42.3.0:2011». – К., 2011. – 33 с.

Надійшла до редакції 28 червня 2017 року.

А. Э. Щиковский, Т. В. Крутских
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА С ПРОМЫШЛЕННЫМ ВНЕДРЕНИЕМ ГЕНЕРИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С ТРУДНОРАСТВОРИМОЙ СУБСТАНЦИЕЙ – ТАБЛЕТОК ПРЕПАРАТА НИМОДИПИН

Ключевые слова: субстанция нимодипин, генерический препарат, таблетки, Нимотоп, технологические методы, вспомогательные вещества

А Н Н О Т А Ц И Я

Фармацевтическая разработка твердых лекарственных препаратов, содержащих в своем составе труднорастворимые лекарственные субстанции, заслуживает особого внимания, потому что состав и технология производства таких препаратов непосредственно влияет на высвобождение действующего вещества в организме человека и, как следствие, на фармакологическую эффективность лекарственного препарата. Поиск терапевтически эффективной, экономически целесообразной и промышленно воспроизводимой технологии производства таких препаратов является очень актуальным для фармацевтической промышленности.

Целью нашей работы была фармацевтическая разработка таблеток генерического препарата, который содержит в своем составе труднорастворимую в воде субстанцию нимодипин. Объект исследования – субстанция нимодипин и образцы таблеток, полученные с помощью различных технологических методов из этой субстанции. Все аналитические и фармако-технологические исследования проводили по общепринятым методикам, которые соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Украины.

Были наработаны лабораторные серии с использованием технологических методов физической модификации субстанции, таких как: микроизмельчение, ультразвуковое диспергирование, получение твердой дисперсии методом плавления, получения твердой дисперсии с помощью выпаривания растворителя, комплексообразования с β-циклодекстрином. Исследования сравнительной кинетики высвобождения *in vitro* субстанции нимодипин из данных лабораторных серий дало возможность установить оптимальную технологию для промышленного выпуска генерического лекарственного препарата. Проведены исследования по изучению влияния количества дизинтегранта и лубриканта в составе таблеток на фармакопейные показатели качества препарата.

По результатам фармацевтической разработки можно утверждать, что использование технологического метода получения твердой дисперсии с помощью растворителя является наиболее целесообразным для производства таблеток генерического лекарственного препарата с субстанцией нимодипин, что подтверждается результатами исследования сравнительной кинетики *in vitro* в трёх средах и клиническими исследованиями. Установлено необходимое количество в составе таблеток дезинтегранта (не менее 2,5% на таблетку) и лубриканта (не менее 0,4% на таблетку).

O. E. Schykovskiy, T. V. Krutskikh
National University of Pharmacy, Kharkiv

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT WITH COMMERCIALIZATION OF GENERIC DRUGS WITH POOR SOLUBLE SUBSTANCE – TABLETS OF DRUG NIMODIPINE

Key words: substance nimodipine, generic drug, tablets, Nimotop, technological methods, excipients

A B S T R A C T

The pharmaceutical development of solid dosage forms which containing a poor soluble substance deserves special attention, because a composition and a technology of production such drugs directly effects on release the active pharmaceutical ingredient in the human body and, as a consequence, on pharmacological effectiveness of this drug. The search of therapeutically effective, economically viable and industrially reproducible technology for the production of such drugs is very important for the pharmaceutical industry.

The purpose of our work was the pharmaceutical development of the generic drug, which contains a poor soluble in water substance nimodipine. The subject of the research is the substance nimodipine and the samples of tablets obtained with the help of various technological methods from this substance. All analytical and pharmaco-technological researches were implemented according to generally accepted methods that accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Laboratory batches were developed using technological methods of physical modification of a substance, such as: micronization, sonocrystalllization, solid dispersion by melting, solid dispersion by solvent evaporation, complexation with β-cyclodextrins. Researches of the comparative in vitro dissolution kinetics of substance nimodipin from these laboratory batches made it possible to establish optimal technology for the commercial production of a generic drug. Researches on influence quantity of disintegrant and lubricant in the composition of tablets on the pharmacopoeial parameters of the quality were done.

According to the results of the pharmaceutical development, it can be argued that the use of the technological method for production a solid dispersion with the aid of a solvent is most appropriate for the production of tablets of a generic drug with a substance nimodipine, which is confirmed by the results of the comparative in vitro dissolution kinetics in three media and clinical trials. The required quantity of disintegrat (not less than 2.5% per tablet) and lubricant (not less than 0.4% per tablet) in the composition of generic tablets were defined.

Електрона адреса для листування з авторами: aleks_nfau_@ukr.net