



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112223

(13) U

(51) МПК

C07C 313/34 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 05512**

(22) Дата подання заявки: **23.05.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.12.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.12.2016, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Ярош Олександр Кузьмич (UA),
Родік Роман Васильович (UA),
Денисенко Ольга Миколаївна (UA),
Соловйов Анатолій Іванович (UA),
Кальченко Віталій Іванович (UA)**

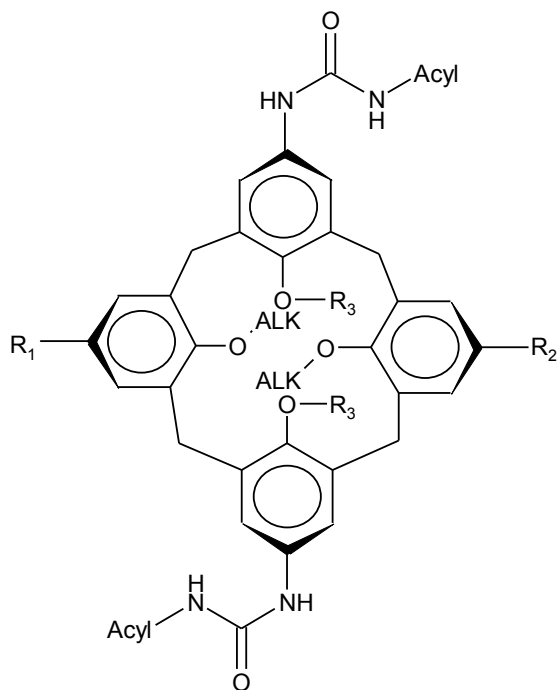
(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН
УКРАЇНИ,
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA),
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН
УКРАЇНИ",
вул. Е. Потьє, 14, м. Київ, 03237 (UA)**

(54) ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ N-АЦИЛУРЕЇДОКАЛІКС[4]АРЕНІВ

(57) Реферат:

Гіпоглікемічна активність N-ацилуреїдокалікс[4]аренів загальної формули.



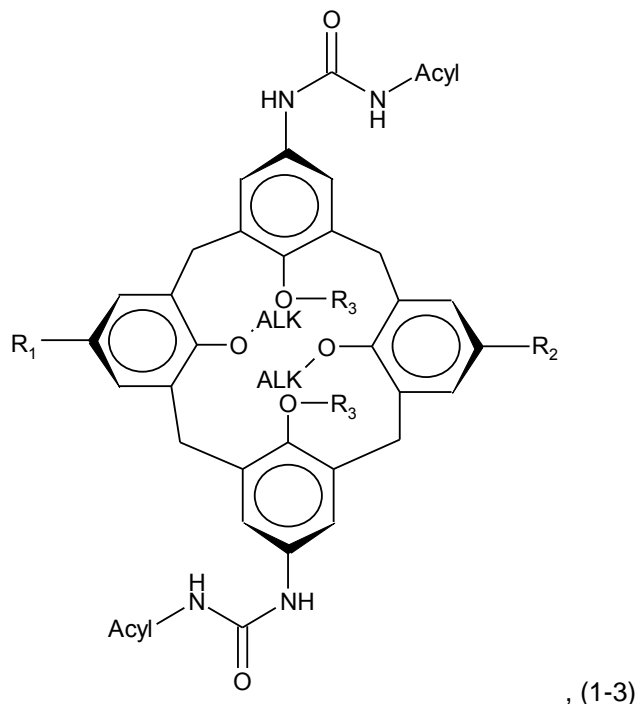
, (1-3)

де $ALK = C_nH_{2n+1}$, $n = 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$, $Acyl = -C(O)-R$, де $R = C_6H_5-$,
 $4-CH_3-C_6H_4-$, $4-F-C_6H_4-$, $4-Cl-C_6H_4-$, CF_3- , CCl_3-
 $R_1 = R_2 = t-Bu$, $R_3 = H$; (1)

UA 112223 U

$R_1 = \text{NH-C(O)-NH-Acyl}$, $R_2 = \text{t-Bu}$, $R_3 = \text{H}$; (2)
 $R_1 = R_2 = \text{NH-C(O)-NH-Acyl}$, $R_3 = \text{ALK}$. (3)

Корисна модель належить до медичної хімії та фармакології (може бути використана для створення препаратів проти цукрового діабету II типу), а саме до дослідження гіпоглікемічної дії нових 1,3-діацилуреїдо-трет-бутил-діалкоксикалікс[4]аренів (1), 1,2,3-триацилуреїдо-трет-бутил-діалкоксикалікс[4]аренів (2) та тетраацилуреїдо-тетраалкоксикалікс[4]аренів (3) із загальною формулою:



де $ALK = C_nH_{2n+1}$, $n=3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$, $Acyl = -C(O)-R$, де $R = C_6H_5-$, $4-CH_3-C_6H_4-$, $4-F-C_6H_4-$, $4-Cl-C_6H_4-$, CF_3- , CCl_3- , $R_1=R_2=t-Bu$, $R_3=H$; (1)
 $R_1=NH-C(O)-NH-Acyl$, $R_2=t-Bu$, $R_3=H$; (2)
 $R_1=R_2=NH-C(O)-NH-Acyl$, $R_3=ALK$. (3)

Властивості та застосування запропонованих нових сполук в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

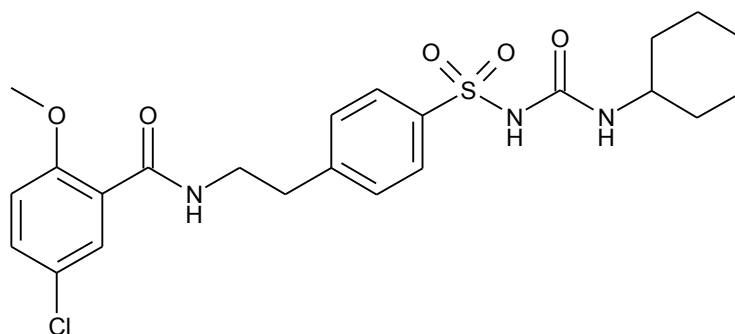
Цукровим діабетом (ЦД) на теперішній час у світі страждають мінімум 246 млн. чоловік, а до 2030 року згідно з прогнозами ця кількість зросте до 366 млн. Добре відомо, що супутні захворювання та смертність від ЦД пов'язані з його ускладненнями. Основні з них це гіпо- та гіперглікемія, підвищена здатність до інфекційних хвороб, нейропатія, мікро- та макроваскулярні ускладнення. ЦД є основною причиною сліпоти у дорослих у віці 20-74 роки, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок та ниркової недостатності [1].

При цукровому діабеті другого типу (ЦД-2) ризик розвитку серцево-судинних захворювань та інсультів збільшується у 2-3 рази, хронічної ниркової недостатності - у 10-15 разів, гангрен - у 20 разів, повної втрати зору - у 10-20 разів. У цілому, за даними Американської діабетологічної асоціації люди, що страждають на ЦД-2 у 3-4 рази частіше страждають на серцево-судинні та цереброваскулярні хвороби та живуть на 10 років менше [1].

Головним ефектом усіх препаратів для лікування симптомів ЦД-2 є нормалізація рівня глюкози в організмі і, зокрема, - в крові. Зважаючи на те, що в крові таких хворих рівень глюкози є вищим за норму, тобто наявна гіперглікемія, дія препаратів полягає у зниженні рівня цукру до нормоглікемії.

За механізмом дії препарати для лікування ЦД-2 поділяють на 2 групи: 1) препарати, що збільшують чутливість тканин до інсуліну, або сенситайзери і 2) засоби, що збільшують секрецію інсуліну, або секретогоги. До першої групи відносять такі класи препаратів як бігуаніди, тiazолідиндіони та подвійні агоністи рецепторів, що активуються пероксисомними проліфераторами. До другої - великий клас похідних сульфонілкарбамідів, аналоги глюкагоноподібних пептидів та інгібітори дипептидилпептидази.

Найближчим аналогом за терапевтичною дією до сполук які заявляються можна віднести препарат глібенкламід.

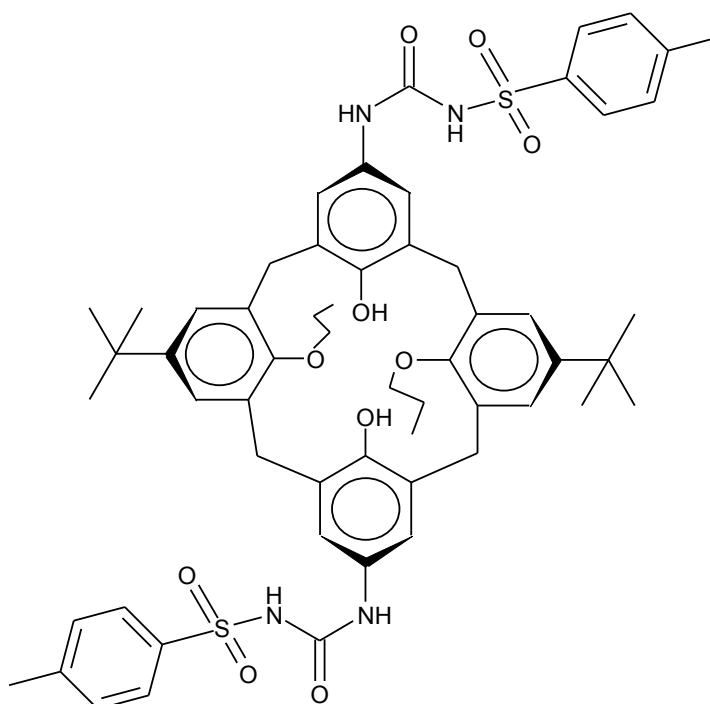


Глібенкламід

Це препарат II-го покоління, "золотий стандарт" за визнанням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для лікування ЦД-2. Він використовується у медичній практиці з 1969 року. У 2010 році препарат Манініл, який містить мікронізовану форму глібенкламід у престижну премію Кройцфельда в категорії "Вибір практикуючих лікарів". На даний час механізм дії сульфонілкарбамідів детально вивчено на молекулярно-рецепторному рівні. Глібенкламід блокує АТФ-залежні калієві канали (K^+ -АТФ-канали) локалізовані на плазматичній мембрані бета-клітин підшлункової залози [2]. Припинення надходження в клітину іонів калію призводить до деполяризації мембрани і входу іонів Ca^{2+} через потенціалзалежні кальцієві канали. Підвищення вмісту всередині клітин іонів кальцію призводить до активації кальцій/кальмодулін протеїнкінази II, що стимулює екзоцитоз секреторних гранул з інсуліном. Виділений з гранул вільний гормон проникає в міжклітинну рідину і кров, де бере участь у фосфорилюванні глюкози і можливість її перетину мембрани для поповнення енергетичної складової клітин організму в усіх тканинах.

Глібенкламід, як і будь-який лікарський засіб, має недоліки. Найчастішим і небезпечним ускладненням застосування препарату є розвиток надмірної гіпоглікемії, яка інколи може досягати гіпоглікемічної коми, втрати свідомості і розвитку тяжких ускладнень. Поряд з тим, у деяких пацієнтів може розвиватися жовтяниця, а у хворих з дефіцитом ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД) глібенкламід здатен викликати значну гемолітичну анемію [3, 4].

Найближчим структурними аналогами заявлених N-ацилуреїдо-каліксаренів 1-3 є 1,3-діарилсульфонілууреїдо-трет-бутил-дипропоксикалікс[4]арен А він проявляє гіпоглікемічну дію в діапазоні концентрацій 0,1-100 мг/кг маси тіла [5].



А

Здатність каліксарену А впливати на рівень глюкози в крові лабораторних тварин підтверджується експериментальними даними [5], наведеними у таблиці 1.

Таблиця 1

Зміна концентрації глюкози (ммоль/л та у відсотках) у крові мишей після перорального введення каліксарену А в дозі 0,1 мг/кг ваги.

Вихідний стан	Час після введення (год.)								
	0,5	1	3	5	8	12	16	20	24
Контроль									
M	7,3	7,2	6,7	6,1	6,0	6,0	7,4	7,1	6,8
m	0,2	0,1	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,3	0,2
Каліксарен А, 0,1 мг/кг									
M	7,5	7,6	6,5	5,0*	5,1*	4,6**	5,5**	5,6**	6,3*
m	0,3	0,5	0,4	0,4	0,6	0,5	0,3	0,5	0,3
%	100	101,3	86,7	66,7	68,0	61,3	73,3	74,7	84,0

* Результат є достовірним ($P < 0,05$) відносно вихідного стану.

** Результат є достовірним ($P < 0,05$) відносно вихідного стану та контролю.

5

Задачею корисної моделі є розширення арсеналу синтетичних засобів зниження рівня глюкози в крові для лікування цукрового діабету II типу. Корисна модель сприятиме розробці нової групи хімічних речовин - похідних калікс(4)аренів, які впливають на організм, викликаючи гіпоглікемічний ефект. Корисна модель ілюструється наступними прикладами досліджень гіпоглікемічної активності окремих представників ацилуреїдокаліксаренів 1-3.

10

Експериментальні дослідження *in vivo* проводилися на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г. Тварин ділили на 3 групи по 10 тварин у кожній:

1) контрольна, мишам якої перорально зондом вводили в шлунок тільки розчинник у вигляді суміші 0,2 мл 3 % крохмального гелю з 0,1 мл 2 % розчину Tween 80;

15

2) піддослідна, тваринам якої вводили розчин каліксарену на розчиннику, що використовувався в групі 1;

3) контрольна відносно глібенкламід, мишам якої вводили глібенкламід в дозах аналогічних каліксарену на такій самій суміші розчинників.

20

Об'єм введеного розчину в кожній групі не перевищував гранично допустимої величини 0,3 мл на мишу.

Контроль рівня глюкози в крові мишей здійснювали глюкометром Rightest GM 110 корпорації BIONIME (Швейцарія), зареєстрований в МОЗ України і дозволений до застосування в медичній практиці (свідоцтво держ. реєстрації № 7674/2008). Вміст глюкози визначався за допомогою одноразових тест-смужок Rightest GS 300 капіляр яких заповнювався краплею крові взятої з надрізу дистального відділу хвоста миші.

25

У кожної тварини вимірювали вихідний рівень глюкози в крові в ммоль/л, а потім процедуру повторювали через 0,5, 1, 3, 5, 8, 12, 16, 20 та 24 год. після введення відповідних розчинів досліджуваних сполук дослідним тваринам та розчинника - контрольним. У мишей за 1 год. перед початком експерименту вилучали з кліток корм, але залишали вільний доступ до води, а після 8-ми годин голодування в процесі експерименту знову допускали до корму.

30

Отримані результати змін і динаміки рівня глюкози в крові обчислювали з визначенням середньої та її похибки, оцінювали статистичну достовірність за критерієм Стюдента при $P < 0,05$ [6, 7].

Приклад 1. Визначення рівня глюкози крові після перорального введення 5,17-ди(трифторметилацетил)уреїдо-11,23-ди-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арену 1a ($R=CF_3$, $ALK=C_3H_7$).

35

Гіпоглікемічний ефект ацилуреїдокаліксарену 1a було досліджено у дозах 0,05, 0,1, 0,5, 1, 10 та 100 мг/кг маси тіла мишей. Було знайдено, що він викликає значний гіпоглікемічний вплив при пероральному введенні у всіх досліджених дозах. Найменшою дозою де ефект даного каліксарену був близьким до максимального є 0,1 мг/кг маси тіла мишей.

40

Отримані результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Зміна концентрації глюкози (ммоль/л та у відсотках) в крові мишей після перорального введення каліксарену 1а та глібенкламід

Вихідний стан		Час після введення (год.)				
		1	3	5	8	24
Контроль						
M	7,3	6,7	6,1	6,0	6,0	7,3
m	0,2	0,2	0,4	0,4	0,5	0,2
Каліксарен Іа (R=CF ₃ , ALK=C ₃ H ₇), 0,1 мг/кг						
M	8,0	6,3*	5,2**	4,5**	5,2**	6,7*
m	0,6	0,6	0,4	0,4	0,4	0,5
%	100	78,7	65,0	56,2	65,0	83,7
Глібенкламід 0,1 мг/кг						
M	7,8	4,7**	5,5**	4,8**	6,8*	7,0*
m	0,3	0,30	0,4	0,5	0,4	0,3
%	100	60,2	70,5	61,5	87,2	89,7

* Результат є достовірним (P <0,05) відносно вихідного стану.

** Результат є достовірним (P <0,05) відносно вихідного стану та контролю.

Отримані дані свідчать, що глюкозознижувальний ефект ацилуреїдокаліксарену 1а розвивається більш поступово ніж у референтного препарату глібенкламід, але він перевищує його по ефективності через 3, 5, 8 та 24 години після введення. Даний каліксарен здатний знижувати рівень глюкози в крові на 43 % від початкового стану, його дія досягає максимуму через 5 годин після введення.

Приклад 2. Визначення рівня глюкози крові після перорального введення 5,11,17-три(трифторметилацетил)уреїдо-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арену 2а (R=CF₃, ALK=C₃H₇).

Гіпоглікемічний ефект ацилуреїдокаліксарену 2а було досліджено у дозах 0,1, 0,5, 1, 10 та 100 мг/кг маси тіла мишей. Було знайдено, що він викликає значний гіпоглікемічний вплив при пероральному введенні у всіх досліджених дозах. Найменшою дозою де ефект даного каліксарену був близьким до максимального є 1 мг/кг маси тіла мишей.

Отримані результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Зміна концентрації глюкози (ммоль/л та у відсотках) в крові мишей після перорального введення каліксарену 2а та глібенкламід

Вихідний стан		Час після введення (год.)				
		1	3	5	8	24
Контроль						
M	7,3	6,7	6,1	6,0	6,0	7,3
m	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,2
Каліксарен 2а (R=CF ₃ , ALK=C ₃ H ₇), 1 мг/кг						
M	7,1	6,3	4,1**	4,3**	5,6*	7,0
m	0,6	0,6	0,5	0,4	0,4	0,7
%	100	88,7	57,7	60,6	78,9	98,6
Глібенкламід 1 мг/кг						
M	8,4	4,8**	4,9**	3,9**	3,6**	6,8*
m	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5
%	100	57,1	58,3	46,4	42,8	80,9

* Результат є достовірним (P <0,05) відносно вихідного стану.

** Результат є достовірним (P <0,05) відносно вихідного стану та контролю.

Отримані дані свідчать, що глюкозознижувальний ефект ацилуреїдокаліксарену 2a також розвивається більш поступово ніж у референтного препарату глібенкламід. Цей ефект наближається по силі до глібенкламід через 3 години після введення. Даний каліксарен здатний знижувати рівень глюкози в крові на 42 % від початкового стану, і цукрознижувальний ефект виходить досягає максимуму через 3 годин після введення.

Приклад 3. Визначення рівня глюкози крові після перорального введення 5,11,17,23-тетра(трифторметилацетил)уреїдо-25,26,27,28-тетрапропoxикалікс[4]арену 3a ($R=CF_3$, $ALK=C_3H_7$).

Гіпоглікемічний ефект ацилуреїдокаліксарену 3a було досліджено у дозах 0,1, 0,5, 1, 10 та 100 мг/кг маси тіла мишей. Було знайдено, що він викликає значний гіпоглікемічний вплив при пероральному введенні у всіх досліджених дозах. Найменшою дозою де ефект даного каліксарену був близьким до максимального є 1 мг/кг маси тіла мишей.

Отримані результати наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Зміна концентрації глюкози (ммоль/л та у відсотках) в крові мишей після перорального введення каліксарену 3a та глібенкламід

Вихідний стан		Час після введення (год.)				
		1	3	5	8	24
Контроль						
M	7,3	6,7	6,1	6,0	6,0	7,3
m	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,2
Каліксарен 3a ($R=CF_3$, $ALK=C_3H_7$), 1 мг/кг						
M	8,3	6,9	5,7**	5,6**	4,7**	7,6
m	0,4	0,8	0,6	0,4	0,3	0,6
%	100	83,1	68,7	67,5	56,6	91,6
Глібенкламід 1 мг/кг						
M	8,4	4,8**		3,9**	3,6**	6,8*
m	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
%	100	57,1	58,3	46,4	42,8	80,9

* Результат є достовірним ($P < 0,05$) відносно вихідного стану.

** Результат є достовірним ($P < 0,05$) відносно вихідного стану та контролю.

Отримані дані свідчать, що глюкозознижувальний ефект ацилуреїдокаліксарену 3a також розвивається більш поступово ніж у референтного препарату глібенкламід. Цей ефект через 8 годин після введення і спостерігається зниження рівню глюкози в крові на 43 % від початкового стану.

Приклад 4. Визначення рівня глюкози крові після перорального введення 5,17-ди(4-фторобензоїл)уреїдо-11,23-ди-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропoxикалікс[4]арену 16 ($R=4-F-C_6H_4$, $ALK=C_3H_7$).

Гіпоглікемічний ефект ацилуреїдокаліксарену 1b було досліджено у дозах 0,1, 0,5, 1, 10 та 100 мг/кг маси тіла мишей. Було знайдено, що він викликає значний гіпоглікемічний вплив при пероральному введенні у всіх досліджених дозах. Найменшою дозою де ефект даного каліксарену був близьким до максимального є 0,5 мг/кг маси тіла мишей.

Отримані результати наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Зміна концентрації глюкози (ммоль/л та у відсотках) в крові мишей після перорального введення каліксарену 1b та глібенкламід

Вихідний стан		Час після введення (год.)				
		1	3	5	8	24
Контроль						
M	7,3	6,7	6,1	6,0	6,0	7,3
m	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,2

Зміна концентрації глюкози (ммоль/л та у відсотках) в крові мишей після перорального введення каліксарену 1b та глібенкламід

Вихідний стан		Час після введення (год.)				
		1	3	5	8	24
Каліксарен 16 (R=4-F-C ₆ H ₄ , ALK-C ₃ H ₇), 0,5 мг/кг						
M	7,3	6,9	5,2**	4,6**	4,5**	7,8
m	0,4	0,6	0,3	0,4	0,4	0,6
%	100	94,5	71,2	63,0	61,6	106,8
Глібенкламід 0,5 мг/кг						
M	8,1	4,1**	4,4**	3,5**	5,6**	7,0
m	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
%	100	50,6	54,3	43,2	69,1	86,4

* Результат є достовірним (P <0,05) відносно вихідного стану.

** Результат є достовірним (P <0,05) відносно вихідного стану та контролю.

Отримані дані свідчать, що глюкозознижувальний ефект ацилуреїдокаліксарену 1b також розвивається більш поступово, ніж у референтного препарату глібенкламід. Цей ефект значно поступається дії глібенкламід в усіх точках. Даний каліксарен здатний знижувати рівень глюкози в крові на 38 % від початкового стану через 5 годин після введення.

Приклад 5. Визначення рівня глюкози крові після перорального введення 5,11,17,23-тетра(4-фторобензоїл)уреїдо-25,26,27,28-тетрапропоксиалікс[4]арену 3b (R=4-P-C₆H₄, ALK=C₃H₇).

Гіпоглікемічний ефект ацилуреїдокаліксарену 3b було досліджено у дозах 0,1, 0,5, 1, 10 та 100 мг/кг маси тіла мишей. Було знайдено, що він викликає значний гіпоглікемічний вплив при пероральному введенні у всіх досліджених дозах. Найменшою дозою де ефект даного похідного каліксарену був близьким до максимального є 1 мг/кг маси тіла мишей. Отримані результати наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Зміна концентрації глюкози (ммоль/л та у відсотках) в крові мишей після перорального введення каліксарену 3b та глібенкламід

Вихідний стан		Час після введення (год.)				
		1	3	5	8	24
Контроль						
M	7,3	6,7	6,1	6,0	6,0	7,3
m	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,2
Каліксарен 36 (R=4-F-C ₆ H ₄ , ALK=C ₃ H ₇), 1 мг/кг						
M	8,2	6,6*	5,0**	4,6**	4,6**	7,4
m	0,4	0,6	0,4	0,4	0,4	0,5
%	100	80,5	61,0	56,1	56,1	90,2
Глібенкламід 1 мг/кг						
M	8,4	4,8**	4,9**	3,9**	3,6**	6,8**
m	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
%	100	57,1	58,3	46,4	42,8	80,9

* Результат є достовірним (P <0,05) відносно вихідного стану.

** Результат є достовірним (P <0,05) відносно вихідного стану та контролю.

Отримані дані свідчать, що глюкозознижувальний ефект ацилуреїдокаліксарену 3b також розвивається більш поступово ніж у референтного препарату глібенкламід. Цей ефект наближається до ефекту глібенкламід через 3 години після введення та поступається його дії в усіх інших точках. Даний каліксарен здатний знижувати рівень глюкози в крові на 44 % від початкового стану через 5-8 годин після введення.

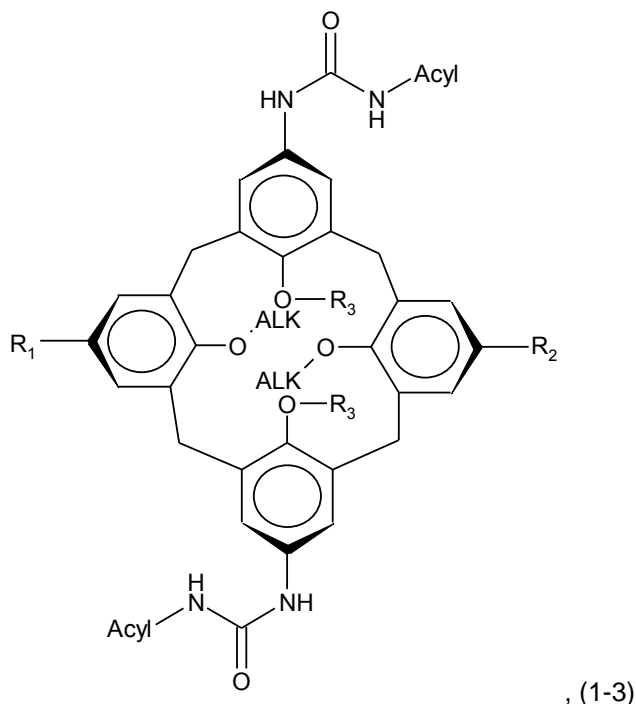
Таким чином усі заявлені сполуки мають гіпоглікемічним ефектом при пероральному введенні. Їх глюкозознижувальна дія є близькою до дії глібенкламиду, а для сполуки 1a перевищує її у дозі 0,1 мг/кг.

Джерела інформації:

1. American Diabetes Association. "Standards of medical care in diabetes-2009" // Diabetes Care. - 2009. - Vol.32 Suppl 1. - P. 13-61.
2. Serrano-Martin X, Payares G, Mendoza-Leon A. Glibenclamide, a blocker of K^+ (ATP) channels, shows antileishmanial activity in experimental murine cutaneous leishmaniasis // Antimicrob. Agents Chemother. - 2006. - Vol. 50. - P. 4214-4216.
3. Gangji, A. S.; Cukierman, T.; Gerstein, H. C; Goldsmith, C. H.; Clase, C. M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hypoglycemia and Cardiovascular Events: A comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // Diabetes Care-2007. - 30 (2). - P. 389-394.
- 4 Meloni G, Meloni T. Glyburide-induced acute haemolysis in a G6PD-deficient patient with NIDDM // Br. J. Haematol. - 1996-92(1). - P. 159-160.
5. Ярош О.К., Родік Р.В., Денисенко О.М., Соловйов А.І., Бойко В.І., Кальченко В.І. 5,17-ді(арилсульфоніл)уреїдо-11,23-ди-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арени, які виявляють гіпоглікемічну активність: пат. України на кор. модель. - заявка 96814 від 25.02.2015, Бюл. № 4.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. - Київ, 2001. - 527 с.
7. Монцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе / Монцевичюте-Эрингене Е.В. // Патолог, физиология. - 1964. - № 4. - С. 71-78.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гіпоглікемічна активність N-ацилуреїдокалікс[4]аренів загальної формули:



де $ALK = C_nH_{2n+1}$, $n = 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$, $Acyl = -C(O)-R$, де $R = C_6H_5-$, $4-CH_3-C_6H_4-$, $4-F-C_6H_4-$, $4-Cl-C_6H_4-$, CF_3- , CCl_3-
 $R_1 = R_2 = t-Bu$, $R_3 = H$; (1)
 $R_1 = NH-C(O)-NH-Acyl$, $R_2 = t-Bu$, $R_3 = H$; (2)
 $R_1 = R_2 = NH-C(O)-NH-Acyl$, $R_3 = ALK$. (3)

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601