



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103309** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/726 (2006.01)

A61K 31/737 (2006.01)

A61P 19/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2010 07842**

(22) Дата подання заявки: **21.11.2008**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **10.10.2013**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **200712960,
200702569**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **23.11.2007,
20.12.2007**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **UA,
EA**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **26.07.2010, Бюл.№ 14**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.10.2013, Бюл.№ 19**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **РСТ/EP2008/009897,
21.11.2008**

(72) Винахідник(и):
Божек Анна (BY)

(73) Власник(и):
БАЕР КОНЗЮМЕР КЕР АГ,
Peter Merian-Str. 84, CH-4052 Basel,
Switzerland (CH)

(74) Представник:
**Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр.
№4**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
UA 78 917 C2, 25.04.2007
WO 03/099013 A, 04.12.2003
DEAL C. ET AL.: "NUTRACEUTICALS AS
THERAPEUTIC AGENTS IN
OSTEOARTHRITIS THE ROLE OF
GLUCOSAMINE, CHONDROITIN SULFATE
AND COLLAGEN HYDROLYSATE",
RHEUMATIC DISEASES CLINICS OF
NORTH AMERICA, W.B. SAUNDERS,
PHILADELPHIA, PA, US, vol. 25, no. 2, 1 May
1999 (1999-05-01), pages 379-395

(54) ПЕРОРАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ГЛЮКОЗАМІНУ СУЛЬФАТ, ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТ ТА ІБУПРОФЕН

(57) Реферат:

Винахід належить до медичної галузі, зокрема до препаратів для внутрішнього застосування для лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів кінцівок і міжхребетних дисків. Пероральна фармацевтична композиція містить сіль хондроїтину сульфату, сіль глюкозаміну сульфату, ібупрофен та допоміжні речовини.

UA 103309 C2

Представлений винахід відноситься до медичної галузі, зокрема, до препаратів для внутрішнього застосування для лікування больового синдрому у фазі загострення при первинному і вторинному остеоартрозі та інших дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів кінцівок і міжхребетних дисків.

5 На сьогоднішній день захворювання суглобів є однією з найбільш частих причин звернення до лікаря. Захворювання суглобів виникають унаслідок недолікованих травм або мікротравм, обмінних і імунних порушень в організмі, розривів зв'язок, порушення кровообігу кісткової і хрящової тканини, зокрема, внаслідок важкої фізичної роботи, а також зайвої ваги. Великі навантаження на суглоби, пов'язані з тими або іншими професіями, також приводять до розвитку захворювання суглобів. Надмірне спортивне навантаження також є фактором ризику. 10 Небезпечними для суглобових хрящів є і різні інфекції, які призводять до гострого запалення суглобів (реактивний артрит). Артроз - це одне з хронічних захворювань суглобів обмінного характеру, який супроводжується змінами в місцях з'єднання кісток. Артроз може виникнути в результаті інтоксикацій, інфекційних захворювань (наприклад, тиф, сифіліс та ін.), різних травм суглобів (перелом суглобових кінців кісток, пошкодження суглобового хряща), а також при 15 значному функціональному перевантаженні суглоба (наприклад, у артистів балету, вантажників і ін.). Остеоартроз (ОА) - хронічне прогресуюче дегенеративне захворювання суглобів, що характеризується деградацією суглобового хряща з подальшими змінами в субхондральній області кістки і розвитком краєвих остеофітів та призводить до втрати хряща і супутнього ураження інших компонентів суглоба (синовіальна оболонка, зв'язки). Остеоартроз - найбільш поширена форма суглобової патології. У західних країнах рентгенологічні ознаки ОА зустрічаються у більшості осіб, що старше 65 років і приблизно у 80 % людей, що старше 75 років. Приблизно 11 % осіб старше 60 років мають симптоматичний (з клінічними проявами) ОА колінних суглобів. Серед жителів США, що старше 30 років симптоматичний ОА колінних суглобів зустрічається приблизно у 6 %, а симптоматичний ОА тазостегнового суглоба - 25 приблизно у 3 % населення. Із-за поширеності і частої непрацездатності, яка супроводжує захворювання при локалізації в колінному і тазостегновому суглобах, ОА обумовлює найбільшу кількість проблем, пов'язаних з ходьбою та підйомом по сходах, ніж будь яка інша хвороба. Хоча розвиток ОА і не впливає на життєвий прогноз, захворювання є однією з основних причин 30 передчасної втрати працездатності та інвалідності, а також хронічного больового синдрому, що значно знижує якість життя осіб літнього і старечого віку. У зв'язку з істотним старінням населення питання профілактики і лікування цього захворювання набувають особливої актуальності.

Для зняття запалення і больового синдрому в гострому періоді захворювань традиційною 35 медициною дуже широко використовуються дві групи ліків: нестероїдні протизапальні препарати і глюкокортикоїди (вони ж кортикостероїди, стероїди, стероїдні гормони). Препарати першої групи широко відомі - аспірин, ібупрофен, диклофенак і багато інших. Проте багато з цих препаратів характеризуються серйозними побічними ефектами, наприклад, шлункові кровотечі, виразка шлунку, перфорація стінки шлунку, бронхоспазми, алергії і так далі. Препарати другої 40 групи - глюкокортикоїди містять натуральні гормони кори надниркових залоз або їх синтетичні аналоги. Типові представники - преднізолон, дексаметазон, тріамцінолон, кортизон і деякі інші гормональні препарати. Глюкокортикоїди - дуже ефективні медикаменти, здатні пригнічувати запальну реакцію. Але використовуються вони в тих ситуаціях, коли інші препарати вже не допомагають, оскільки характеризуються масою побічних ефектів, що впливають практично на 45 всі системи організму. Таким чином, в даний час не стоїть питання про виникнення побічних ефектів, а лише про їх прояв. А це у свою чергу безпосередньо залежить від режиму застосування і дози медикаментів. Як правило, тривале застосування медикаменту викликає толерантність і, як наслідок, це приводить до збільшення дози. Це, звичайно, приводить до виникнення побічних ефектів. Таким чином, актуальним завданням на сьогоднішній день є розробка медикаменту, який був би ефективним при лікуванні дегенеративно-дистрофічних 50 захворювань суглобів, і не викликав би серйозних побічних ефектів, що потребують зниження дози медикаментів.

Найбільш близьким аналогом фармацевтичної композиції, що заявляється, є фармацевтична композиція, описана в патенті України №78917, що включає сіль хондроїтину сульфату і глюкозаміну сульфату, ібупрофен у якості нестероїдного протизапального засобу і 55 допоміжні речовини. При цьому, як сіль хондроїтину сульфату використовують його натрієву, калієву або кальцієву сіль, а як сіль глюкозаміну сульфату використовують гідрохлорид глюкозаміну, натрієву, калієву або кальцієву сіль сульфату глюкозаміну. Як нестероїдний протизапальний засіб, композиція може містити німесулід або піроксикам, або мелоксикам, або

диклофенак, або індометацин, або кетопрофен. Також композиція містить диметилсульфоксид і мазеву основу.

Недоліком описаної композиції є застосування медикаменту у формі мазі, що зумовлює складність забезпечення максимального диспергування фармацевтичної субстанції по всьому об'єму мазі для досягнення необхідного терапевтичного ефекту і точності дозування. Також часто мазі порушують фізіологічні функції шкіри шляхом зміни первинного рН і можливе зниження активності фармацевтичних субстанцій. Це призводить до необхідності підвищення дози медикаменту, що у свою чергу збільшує ризик виникнення побічних ефектів. Крім того, мазь є дозованою формою місцевої дії, що не завжди дозволяє досягти необхідного ефекту, а також застосування мазі може бути пов'язане з деякими незручностями при нанесенні і абсорбції.

Таким чином, об'єктом винаходу є забезпечення фармацевтичної композиції, склад якої забезпечив би хондропротекторний, протизапальний і аналгетичний ефект, ефективне лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів кінцівок і міжхребетних дисків, зручність застосування медикаменту, зменшення виникнення ризику побічних ефектів.

Це досягається розробкою фармацевтичної пероральної композиції, яка включає сіль сульфату хондроїтину, сіль сульфату глюкозаміну, ібупрофен, як нестероїдний протизапальний засіб, і допоміжні речовини у наступному співвідношенні: (% ваг.,ваг.)

Сіль сульфату хондроїтину	20-30
Сіль сульфату глюкозаміну	30-36
Ібупрофен	10-15
і допоміжні речовини -Q.S.	

Переважає фармацевтична композиція для перорального застосування включає сіль хондроїтину сульфату, сіль глюкозаміну сульфату, ібупрофен у якості нестероїдного протизапального засобу і допоміжні речовини, причому у якості допоміжних речовин включає дезінтегранти, агенти ковзання, капсульні матеріали і барвники у наступному співвідношенні компонентів, % мас:

Сіль хондроїтину сульфату	20-30
Сіль глюкоза міну сульфату	30-36
Ібупрофен	10-15
Агенти ковзання	1-3
Капсульні матеріали	10-13
Барвники	0,01-0,03
Дезінтегранти	q.s.

Сульфат хондроїтину - речовина, що відноситься до мукополісахаридів. Він є основним структурним компонентом хрящової тканини. Крім того, хондроїтин сульфат бере участь у формуванні кісткової тканини, зв'язок, а також у підтримці пружності і еластичності судинної стінки. Цікава ще одна властивість хондроїтину сульфату: він бере участь в утворенні сечових колоїдів і перешкоджає осадженню сечових солей, які можуть стати субстратом для утворення каменів в сечовивідних шляхах. Численні дослідження показали, що хондроїтину сульфат не тільки перешкоджає руйнуванню тканини суглобового хряща при остеоартрозі і артритах, але і сприяє його відновленню. Хондроїтину сульфат поліпшує рухливість суглобів кінцівок і хребта, зменшуються або зникають болі і хрускіт у суглобах. Ефективність хондроїтину сульфату підтверджується не тільки клінічно, але й інструментально: у пацієнтів, що отримували цю речовину, відзначається значне поліпшення рентгенологічних показників. Експериментально встановлено, що введення в композицію хондроїтину сульфату в кількості 20-30 % від загальної маси композиції дозволяє забезпечити хондропротекторний ефект препарату, підвищити його ефективність і зменшує потребу в нестероїдних протизапальних засобах у хворих з артрозом колінних та інших суглобів, що у свою чергу дозволяє знизити ризик виникнення побічних ефектів.

Роль, яку відіграє глюкозаміну сульфат в припиненні або зворотному розвитку дегенеративного процесу суглобів, швидше за все безпосередньо пов'язана з його здатністю діяти у якості найважливішого субстрату для глікозаміногліканів і, як основи для гіалуронової кислоти, а також стимулювати біосинтез вищезгаданих речовин, які необхідні для утворення протеогліканів, виявлених в структурній матриці суглобів. Успішне лікування остеоартриту повинне ефективно контролювати біль, а також уповільнювати або забезпечувати зворотний розвиток дегенеративних процесів. Біохімічні і фармакологічні дані у поєднанні з результатами досліджень, проведених на піддослідних тваринах, а також за участю пацієнтів-людей, показують, що глюкозаміну сульфат здатний відповідати обом цим критеріям. Експериментально встановлено, що введення глюкозаміну сульфату в кількості 30-36 % від

загальної маси композиції дозволяє забезпечити хондропротекторну, протизапальну дію препарату і запобігає руйнуючій дії глюкокортикоїдів на хондроцити та порушенню біосинтезу глікозаміногліканів, що індукується нестероїдними протизапальними препаратами, що у свою чергу знижує ризик виникнення побічних ефектів.

Ібупрофен - нестероїдний протизапальний засіб, похідне фенілпропіонової кислоти. Має протизапальний, аналгетичний і антипіретичний ефект. Механізм дії препарату обумовлений інгібуванням синтезу простагландинів внаслідок блокування циклооксигенази (ЦОГ). Пригнічує агрегацію тромбоцитів. При тривалому застосуванні надає десенсибілізуючий ефект. Експериментально встановлено, що введення ібупрофена в кількості 10-15 % від загальної маси композиції дозволяє забезпечити аналгетичний ефект препарату, високоефективний при знятті больового синдрому при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях суглобів кінцівок і міжхребетних дисків.

Використання у складі фармацевтичної композиції вищевказаних інгредієнтів у вказаній кількості забезпечує розширення арсеналу подібних засобів для лікування захворювань суглобів.

Переважаю, натрій хондроїтин сульфат використовується як сіль сульфату хондроїтину. Також переважним є використання у якості солі глюкозаміну сульфату комплексної солі глюкозаміну сульфату і калію хлориду.

У фармацевтичній композиції доцільно застосовувати у якості агентів ковзання, стеарат магнію і/або стеаринову кислоту. Агенти ковзання, можуть виконувати декілька функцій, наприклад, забезпечувати ковзання, виконувати змащуючу функцію і перешкоджати адгезії одночасно, і їх активність може виявлятися по різному. Вони гарантують надійність і консистенцію дозованої форми, зменшують відколи, подряпини і розшарування таблеток. Введення агентів ковзання в кількості 1-3 % від загальної маси композиції є найбільш оптимальною експериментально встановленою кількістю.

Формувальні речовини у змісті цього винаходу - додаткові ексціпієнти, які допомагають у формуванні таблеток або плівкотвірні високомолекулярні речовини, що здатні надавати еластичні плівки, що характеризуються певною механічною міцністю, які використовують для одержання оболонок капсул. В даному випадку переважним є використання у якості капсульного матеріалу желатину. Кількість желатину 10-13 % від загальної маси композиції є найбільш оптимальною експериментально встановленою кількістю.

Барвники додають до складу капсул для поліпшення зовнішнього вигляду. Крім того, вони необхідні для позначення терапевтичної групи фармацевтичних субстанцій, наприклад снодійних, отруйних (хлорид ртуті). Як барвник у композиції міститься діоксид титану і/або синій лаковий барвник. Кількість барвників - 0,01-0,03 % від загальної маси композиції є найбільш оптимальною експериментально встановленою кількістю.

Доцільним є використання як дезінтегрантів щонайменше однієї з речовин, вибраних з групи: кукурудзяний крохмаль, кросповідон, пептизований крохмаль, діоксид кремнію, натрію крохмальгліколят і мікрокристалічна целюлоза. Дезінтегранти вводять в фармацевтичний препарат для швидкого механічного руйнування капсули в рідкому середовищі (воді або шлунковому соку), що необхідно для вивільнення і подальшого абсорбції діючої речовини.

Композиція може додатково включати фармацевтично прийнятні ексціпієнти. Такі ексціпієнти включають будь-яку з речовин, уже згаданих, так само як будь-яку з використовуваних традиційно, таких як описані в Remington: Наука й Практика Фармації (Gennaro й Gennaro, 20 видання, Lippincott Williams & Wilkins, 2000); Теорія й Практика Промислової Фармації (Lachman й ін., 3 видання, Lippincott Williams & Wilkins, 1986); Енциклопедія Фармацевтичної Технології (Swarbrick й Boylan, 2 видання, Marcel Dekker, 2002). Вони можуть бути згадані тут як "фармацевтично прийнятні ексціпієнти", щоб вказати, що вони комбінуються з активними сполуками й можуть призначатися безпечно суб'єкту в терапевтичних цілях.

Дозована одиниця фармацевтичної композиції може бути одержана у вигляді капсули, таблетки.

Одержання фармацевтичної композиції може бути здійснене наступним чином.

Одержують сировинні матеріали: сіль глюкозаміну сульфату, сіль хондроїтину сульфату, ібупрофен і допоміжні речовини відповідно до встановлених процедур. При цьому зразки сировинних матеріалів відбирають і досліджують на підставі традиційних способів дослідження і затвердження сировинних матеріалів в цілях контролю якості. Далі здійснюють зважування активних інгредієнтів згідно з специфікаціям. Після чого змішують вищезгадані сировинні матеріали, використовуючи, наприклад, змішувач Paterson Kelley "Cross Flow" ємкістю 75 кубічних футів, відповідно до специфікацій. Далі у відділі забезпечення якості відбирають зразки

отриманої суміші, а в лабораторії контролю якості проводять їх дослідження для визначення відповідності суміші специфікаціям. Дозовану одиницю композиції одержують, наприклад, у вигляді капсули. Інкапсулювання здійснюють з використанням машини для інкапсулювання, наприклад, Itpa або Bosch, в прозорі/непрозорі капсули. Далі досліджують готову продукцію у відділі контролю якості, після чого здійснюють упакування готового продукту.

Проводили вивчення ефективності фармацевтичної композиції даного винаходу у відділі клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології АМН України. Фармацевтична композиція містить 250 міліграм солі глюкозаміну сульфату, 200 міліграм солі хондроїтину сульфату і 100 міліграм ібупрофену як активних субстанцій. У дослідженні брали участь 16 пацієнтів (середній вік $64,2 \pm 1,9$ рік) з остеоартрозом колінних суглобів I-III ступеня (по класифікації Келгрена-Лоуренса). Всі пацієнти скаржилися на болі в колінних суглобах (біль на момент первинного обстеження складав 40 мм і більше за шкалою ВАШ). Пацієнти приймали препарат протягом першого місяця по дві капсули двічі на день, впродовж другого місяця здійснювалося обстеження пацієнтів. Групу порівняння склали 16 пацієнтів з аналогічним діагнозом (середній вік $63,9 \pm 1,7$ рік), що приймали препарат, що містить 500 міліграм глюкозаміну гідрохлориду і 400 міліграм хондроїтину сульфату. Препарат призначався по одній капсулі двічі на день протягом двох місяців. Оцінку ефективності лікування проводили з використанням Мак-Гилівського опитувальника болю, ВАШ, альгофункціонального індексу Лекена, шкал Womac (біль, скутість, повсякденна активність), визначення якості життя за шкалою EuroQol-5D.

Вже за два тижні у хворих, що приймали фармацевтичну композицію винаходу, відмічено достовірне зменшення інтенсивності больового синдрому за шкалою болю Womac (до лікування - $58,5 \pm 5,5$; за два тижні - $40,7 \pm 5,9$; $t=2,38$; $p=0,037$), зменшення показника скутості (до лікування - $57,8 \pm 6,5$; за два тижні - $36,7 \pm 6,3$; $t=2,65$; $p=0,022$), поліпшення показника повсякденної активності (до лікування - $64,6 \pm 4,1$; за два тижні - $44,0 \pm 6,1$; $t=2,82$; $p=0,017$). Через місяць інтенсивність болю в колінних суглобах зменшилася в групі пацієнтів, що приймали композицію винаходу, за шкалою ВАШ (до - $55,0 \pm 3,1$; через місяць - $44,2 \pm 4,9$; $t=2,32$; $p=0,041$), за шкалою болю Womac (до лікування - $58,5 \pm 5,5$; через місяць - $38,7 \pm 5,7$; $t=2,45$; $p=0,032$). Також наголошувалося зменшення показника скутості за шкалою Womac (до лікування - $57,8 \pm 6,5$; через місяць - $37,5 \pm 7,2$; $t=2,96$; $p=0,013$) і поліпшення показника повсякденної активності (до лікування - $64,6 \pm 4,1$; через місяць - $42,1 \pm 5,4$; $t=3,51$; $p=0,005$). Через місяць після припинення прийому препарату у пацієнтів, що приймали фармацевтичну композицію винаходу, інтенсивність болю залишалася меншою в порівнянні з показниками до лікування за шкалою ВАШ (до - $55,0 \pm 3,1$; через місяць - $39,0 \pm 4,1$; $t=2,26$; $p=0,049$), за шкалою болю Womac (до лікування - $58,5 \pm 5,5$; через місяць - $41,1 \pm 5,5$; $t=1,40$; $p=0,20$). Разом з тим, підвищилися показники скутості (через місяць лікування - $37,5 \pm 7,2$; через два місяці - $47,0 \pm 6,6$) та погіршився показник повсякденної активності за шкалою Womac (через місяць лікування - $42,1 \pm 5,4$; через два місяці - $49,4 \pm 5,3$), проте, дані показники були нижчі, ніж до лікування ($57,8 \pm 6,5$ і $64,6 \pm 4,1$ відповідно). У групі хворих, що приймали другий препарат інтенсивність больового синдрому достовірно зменшилася через два місяці лікування за шкалою ВАШ (до - $50,9 \pm 3,9$; через два місяці - $42,7 \pm 4,6$; $t=3,1$; $p=0,011$), за шкалою болю Womac (до лікування - $47,0 \pm 5,3$; через два місяці - $30,4 \pm 6,5$; $t=2,89$; $p=0,016$). Також спостерігалось зменшення показника скутості (до лікування - $47,4 \pm 5,1$; через два місяці - $35,9 \pm 6,6$; $t=2,67$; $p=0,023$) і поліпшення показника повсякденної активності (до лікування - $50,0 \pm 6,1$; через два місяці - $38,3 \pm 6,3$; $t=2,25$; $p=0,048$).

Таким чином, у хворих з остеоартрозом колінних суглобів композиція винаходу сприяє швидкому зменшенню інтенсивності больового синдрому (за два тижні). Через місяць після припинення прийому препарату зберігається позитивний ефект: біль в колінних суглобах достовірно нижче в порівнянні з показниками до лікування; відзначається підвищення показника скутості і погіршення показника повсякденної активності, при цьому, дані показники залишаються нижчими, ніж до лікування. Побічних ефектів при прийомі препарату не спостерігалось. Істотне постаріння населення зумовлює збільшення кількості хворих з остеоартрозом, своєчасна діагностика, цілеспрямоване лікування і використання модифікуючих засобів (глюкозаміну і хондроїтину) сприятимуть запобіганню інвалідизації, поліпшенню якості життя, активному довголіттю.

Представлений винахід є фармацевтичною композицією, склад якої забезпечує хондропротекторний, протизапальний і анагетичний ефект, ефективне лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів кінцівок і міжхребетних дисків, зручність застосування медикаменту, зниження можливості виникнення побічних ефектів і забезпечення альтернативних засобів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що містить сіль хондроїтину сульфату і сіль глюкозаміну сульфату, ібупрофен і допоміжні речовини, яка **відрізняється** тим, що є пероральною і включає
- 5 200 мг солі хондроїтину сульфату, 250 мг солі глюкозаміну сульфату і 100 мг ібупрофену.
2. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що згадуваною сіллю хондроїтину сульфату є хондроїтин сульфат натрію.
3. Композиція за пунктом 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що згадуваною сіллю глюкозаміну сульфату є комплексна сіль глюкозаміну сульфату і калію хлориду.
- 10 4. Композиція за будь-яким з пунктів 1-3, яка **відрізняється** тим, що як допоміжні речовини містить дезінтегранти, вибрані з групи, яка включає кукурудзяний крохмаль, кросповідон, пептизований крохмаль, діоксид кремнію, натрію крохмальгліколят і мікрокристалічну целюлозу, агенти ковзання з групи, яка включає стеарат магнію та стеаринову кислоту, і формувальний матеріал, який є капсульним матеріалом і включає желатин.
- 15 5. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пунктів 1-4 для лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів кінцівок й міжхребетних дисків.
6. Застосування за пунктом 5 для лікування больового синдрому у фазі загострення болю при первинному і вторинному остеоартрозі.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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

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