



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103047

(13) U

(51) МПК

A61K 35/644 (2015.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2015 07031	(72) Винахідник(и):	Тихонов Олександр Іванович (UA), Скрипник-Тихонов Ростислав Ігорович (UA), Конюшевич Людмила Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	14.07.2015	(73) Власник(и):	Тихонов Олександр Іванович, вул. Червоноармійська, 8/10-А, кв. 55, м.Харків, 61052 (UA), Скрипник-Тихонов Ростислав Ігорович, вул. Червоноармійська, 8/10 а, кв. 55, м. Харків, 61052 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.11.2015	(74) Представник:	Лерантович Еліна Томашівна, реєстр. №285
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.11.2015, Бюл.№ 22		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК ВОДНОЇ ВИТЯЖКИ ПРОПОЛІСУ

(57) Реферат:

Спосіб одержання біологічно активних сполук водної витяжки прополісу включає заморожування прополісу-сирцю, його подрібнення до порошкоподібного стану, обробку прополісу-сирцю водою підвищеної температури, при одночасному підвищенні температури суміші, з наступним охолодженням і фільтруванням. Прополіс-сирець заморожують при температурі 5-10 °С, масове співвідношення порошкоподібного прополісу та води для ін'єкцій 1:10, нагрівають суміш на водяній бані при температурі 90-95 °С протягом двох годин, витяжку зливають в окрему ємність і охолоджують в умовах холодильника протягом однієї години, воскові компоненти, які спливли та застигли до коржеподібного стану на поверхні, знімають, ручним способом або яким-небудь пристосуванням, цю операцію повторюють 5 разів, отримані витяжки об'єднують, упарюють на роторному випарнику до змісту 0,5-1,0 % фенольних сполук в розчині, отриману витяжку фільтрують в вакуумі і розчин заморожують при температурі - 5-10 °С протягом 2-х годин, потім охолоджують до кімнатної температури і центрифугують протягом 30 хвилин при 3000 об/хв, фільтрати піддають стерильній мембранній фільтрації.

UA 103047 U

Корисна модель належить до галузі хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема способів одержання лікарських препаратів на основі прополісу, а саме до способів одержання біологічно активних, в тому числі, стандартизованих сполук прополісу для створення на їх основі препаратів різних лікарських форм.

Відомо, що прополіс (бджолиний клей) є продуктом біологічної активності бджіл, біологічно активною речовиною (БАР) і являє собою тверду масу буро-коричневого кольору із зеленуватим відтінком, добре розчинну в спирті і погано розчинну у воді. До складу прополісу входять: суміш смол (суміш органічних кислот) і бальзамів 55 %, 30 % віск, ефірну олію 10 %, квітковий пилок 5 %, вітаміни А, С, групи В та ін. мікроелементи, серед яких алюміній, ванадій, залізо, кальцій, кремній, марганець, стронцій. У прополісі міститься коричний спирт, корична і бензойна кислоти, дубильні речовини, хризин, галангін і т.д. У його складі виявлені серії, глікокол, аспарагінова і глютамінова кислоти, аланін, триптофан, фенілаланін, лейцин. З прополісу виділено понад 20 сполук, які представлені трьома групами БАР: кислотами, поліфенолами і з'єднаннями ізопреноїдної структури. Склад прополісу залежить від місця і часу його збору. Проте як сировина він не технологічний (склоподібна консистенція) для створення лікарських препаратів, тому потребує комплексної переробки щоб виділити з нього стандартизовані біологічно активні лікарські субстанції з підвищеним ступенем засвоєння організмом, які гарантують стандарту якості одержаних ліків.

Відомий спосіб одержання біологічно активних полі фенольних сполук з прополісу (Авт. свід. СРСР № 484871, МКИ А61К17/00, опубл. 25.09.75, Бюл. № 35), який полягає у послідовній багаторазовій обробці прополісу-сирцю петролейним ефіром, хлороформом, абсолютним спиртом, при чому спиртові витяжки упарюють у вакуумі, а одержаний залишок розчиняють у безводному ацетоні, додаючи згодом дистильовану воду, водно-ацетонів розчини упарюють, багаторазово обробляють етилацетатом, зневоднюють, розводять хлороформом і осаджують цільовий продукт петролейним ефіром.

Недоліком відомого способу є його складність, багатостадійність, тривалість, використання вибухонебезпечних і екологічно шкідливих реагентів. Даний спосіб є нетехнологічним для впровадження у промислове виробництво.

Відомий спосіб отримання водного препарату прополісу (Патент Європейського патентного відомства № EP0109993, МПК А61К8/02, 8/98, А61К35/64, опубл. 13.06.1984 р.), що полягає в обробці сировини прополісу водно-органічним розчинником, відділенні отриманого екстракту від осаду, висушуванні екстракту до отримання прополісу і розчиненні порошку у воді. Водний розчин препарату прополісу має антибактеріальну дію.

Недоліком відомого способу отримання водного препарату прополісу є тривалість процесу його отримання (близько 10 днів), а також необхідність використання органічних розчинників при екстракції прополісу. Це ускладнює технологічний процес отримання водного екстракту прополісу.

Є спосіб одержання екстракту прополісу, що має протипроменеву дію (пат. UA № 1740, А61К35/64, опубл. 25.10.94, Бюл. № 3), що полягає в обробці сировини прополісу петролейним ефіром, екстракції етанолом, упарювання одержаного екстракту з наступним випарюванням протягом 5-6 годин при температурі -5°C - -10°C.

До недоліків способу можна віднести використання вибухонебезпечного реагенту-петролейного ефіру, що є дуже небезпечним в умовах промислового виробництва та спосіб потребує використання спеціального обладнання.

Існує спосіб одержання біологічно активних сполук з прополісу (пат. UA №1741, А61К35/64, опубл. 25.10.94, бюл. № 3), який полягає у тому, що попередньо охолоджений рідким азотом до температури від -30°C до -196°C прополіс подрібнюють і екстрагують етанолом при температурі від -10°C до +10°C з наступним фільтруванням. Промислове освоєння такого способу є проблематичним внаслідок використання спеціального кріобладнання.

До недоліків способу можна віднести використання спеціального кріобладнання, що є проблематичним.

Відомий спосіб одержання витяжки прополісу (пат. UA № 30526, А61К35/56, 15.11.2000, бюл. № 6), що включає стадію екстрагування, при екстрагуванні прополіс та бджолиний віск змішують з рослинною олією у співвідношенні 1,5:2,0:10,0, потім отриманий осад розчиняють у рівній йому за об'ємом кількості 96 спирту і отримані олійний та спиртовий екстракти змішують з отриманням лініменту - витяжки прополісу.

Проте відомий спосіб має недоліки: по-перше, забезпечується малий вихід БАР; по-друге, наявність мінеральних солей засмічує водний екстракт прополісу. Навіть при фільтруванні частина їх переходить в розчин, що в свою чергу впливає на біологічну якість водного екстракту прополісу. В результаті обмежується область застосування кінцевого продукту, наприклад в

очній практиці; по-третє, невеликий термін придатності кінцевого продукту. Це ускладнює технологічний процес приготування водного екстракту прополісу.

Існує спосіб одержання спиртово-водної емульсії прополісу (пат. UA № 28877, А61К 9/10, 25.12.2007, бюл. № 21), при якому екстрагування проводять в 70° етиловому спирті при температурі 37°C протягом 3-х діб при щоденному чотириразовому струшуванні, а одержаний після фільтрування спиртовий екстракт прополісу упарюють до зменшення об'єму на третину і розводять підігрітою дистильованою водою 1:3 з наступним змішуванням рідин.

До недоліків слід віднести те, що він містить у своєму складі невелику кількість діючих речовин та органічний розчинник.

Відомий спосіб одержання витяжки прополісу шляхом екстрагування біоактивних складників прополісу 90-96° спиртом або нагрітою олією (Шкандеров С., Іванов Ц., 1985).

Недоліком є те, що складники, які входять до складу натурального прополісу, є спирто- або маслорозчинними і екстрагуються, відповідно, лише спиртом або лише олією.

Відомий безвідходний спосіб одержання біологічно активних сполук прополісу (пат. UA № 55059, А61К 35/64, 17.01.2005, бюл. № 1), що включає обробку прополісу-сирцю водою підвищеної температури до одержання трьох фракцій: воску, водної витяжки та осаду. При додаванні до водної витяжки солюбілізатора одержують гідрофільні сполуки прополісу, при додаванні до осаду неполярного розчинника одержують гідрофобні сполуки прополісу.

Недоліком способу є його складність, багатостадійність, тривалість, використання вибухонебезпечних і екологічно шкідливих реагентів. Даний спосіб є нетехнологічним для впровадження в промислове виробництво.

Існує спосіб одержання водного екстракту прополісу (RU № 2402923, А23L 1/076 (2006.01), 10.11.2010 Бюл. № 31), що включає заморожування прополісу, його подрібнення до порошкоподібного стану, змішування підготовленого прополісу з дистильованою водою, при цьому масове співвідношення порошкоподібного прополісу і води становить 1:10. Екстракцію проводять ультразвуком в режимі кавітації протягом 2,5 годин безперервно, при цьому в процесі екстракції поступово підвищують температуру суміші до 50-60°C. Потім екстракт охолоджують і фільтрують.

Недоліком відомого способу є складний технологічний процес отримання водного екстракту прополісу, що призводить до подорожчання готового продукту. Також відсутня мембранна фільтрація, що через 2-3 місяці у розчині буде осад, що не дозволяє готувати з нього очні краплі та розчин для ін'єкцій.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу одержання біологічно активних сполук водної витяжки прополісу шляхом отримання вихідного продукту, який містить оптимальну кількість біоактивних складових натурального прополісу, що дає можливість використовувати отриману біологічно активну сполуку з більшою терапевтичною ефективністю і, враховуючи відсутність подразнюючої дії, використовувати для розробки інфузійних препаратів, очних крапель для лікування широкого кола запальних захворювань бактеріальних, алергічних, інфекційно-алергічних: кон'юнктивітів, блефаритів, кератитів та травмо-токсико-хімічних уражень, також у ньому не використовуються легкозаймисті речовини.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання біологічно активних сполук водної витяжки прополісу, що включає заморожування прополісу-сирцю, його подрібнення до порошкоподібного стану, обробку прополісу-сирцю водою підвищеної температури, при одночасному підвищенні температури суміші, з наступним охолодженням і фільтруванням, згідно з корисною моделлю прополіс-сирець заморожують при температурі -5-10°C, масове співвідношення порошкоподібного прополісу та води для ін'єкцій 1:10, нагрівають суміш на водяній бані при температурі 90-95°C в протягом двох годин, витяжку зливають в окрему ємність і охолоджують в умовах холодильника протягом однієї години, воскові компоненти, які спливли та застигли до коржеподібного стану на поверхні водної витяжки прополісу, знімають, ручним способом або яким-небудь пристосуванням, цю операцію повторюють 5 разів. При цьому отримані витяжки об'єднують, упарюють на роторному випарнику до вмісту 0,5-1,0 % фенольних сполук в розчині, отриману витяжку фільтрують в вакуумі і розчин заморожують при температурі -5-10 °C протягом 2-х годин, потім охолоджують до кімнатної температури і центрифугують протягом 30 хвилин при 3000 об/хв. Далі фільтрати піддаються стерильній мембранній фільтрації, якісному, кількісному, мікробіологічному аналізу. Готовий до використання водну витяжку прополісу розливають (фасують) або в спеціальні флакони для очних крапель (тюбик-крапельниця) або в ампули для інфузійних розчинів різного об'єму.

Вміст фенольних сполук в кожному флаконі (ампулі) має бути не менше 0,5 % \pm 0,03. Для вирішення цього питання застосовувалися фільтруючі стерильні мембрани з розмірами пор (мкм): 0,2; 0,22; 0,3; 0,45; 1,0; 1,2; 3,0; 8,0, які були виготовлені з різних матеріалів - нітрату

целюлози; суміші нітрату і ацетату целюлози; суміші ефірів целюлози, поліефірсульфону; нейлону; ультратонких поліпропіленових волокон. У кожному окремому випадку вирішувалася одна з головних задач - вивчалася хімічна сумісність очних крапель і матеріалів мембранних фільтрів.

5 Біологічні властивості прополісу пояснюються наявністю фенольних сполук (флавоноїди, кумарини і фенолокіслоти). У складі водного розчину витяжки прополісу знаходяться флавонони (хризин, тектохризин, лютеолін, апігенін та ін.), флавоноли (кверцетин, кемпферол, галангін, ізіальпінін, рамоцитрин), флавонони (піноцембирин, піностробін та ін.), фенолокіслоти (транс-кофейна, транс-кумарова, транс-ферулова, корична, ванілінова та ін.). Встановлено також
10 наявність терпеноїдів, ацетоксибетуленолу, бісабололу і ароматичного альдегіду ізованіліну (4-окси-3-метоксibenзальдегід). Міститься в ньому і бензойна кислота, яка здатна затримувати ріст і розвиток мікроорганізмів. Такі кислоти як ферулова, кофейна, бензойна та ін. належать до біологічно активних речовин. Вони проявляють виражені антибактеріальні дії. Ферулова кислота пригнічує ріст грампозитивних та грамнегативних бактерій. Крім того, вони мають в'язучу дію,
15 що сприяє заживленню ран і язв. Ці сполуки проявляють також жовчогінні, сечогінні, капіляророзміцнюючі і протизапальні властивості. У водній витяжці прополісу виявлені калій, кальцій, фосфор, натрій, магній, сірка, хлор, алюміній, ванадій, залізо, марганець, цинк, мідь, кремній, селен, цирконій, ртуть, фтор, сурма, кобальт та ін. Всі мінеральні речовини прополісу активують діяльність біологічних центрів організму, забезпечують ритмічне їх функціонування.
20 Прополіс містить в невеликих кількостях різні вітаміни: В1 (4-4,5 мг/г), В2 (20-30 мг/г), В6 (4,5-6 мг/г), А, Е, нікотинову, пантотенову кислоти та ін. До його складу входять такі амінокислоти як аспарагінова, глютамінова, триптофан, фенілаланін, лейцин, цистин, метіонін, валін, серії, глікокол, гістидин, аргінін, пролін, тирозин, треонін, аланін, лізин. Отже, наявність великої кількості біологічно-активних речовин, що містяться у водній витяжці прополісу, вимагає
25 відповідних технологічних прийомів для їх виділення в незмінному вигляді з прополісу.

Наведене масове співвідношення порошкоподібного прополісу та води для ін'єкцій 1:10 дозволяє максимально вилучити гідрофільні фенольні сполук з прополісу і провести найбільш повну очистку розчину від фракцій воску. Збільшення частки води у цьому співвідношенні (понад 1:10) призводить до зменшення концентрації гідрофільних фенольних сполук прополісу,
30 що потребує додаткової стадії обробки, при цьому технологічно утруднюється відведення воску. Зменшення вмісту води у вищенаведеному співвідношенні (менш 1:10) знижує ефективність процесу екстракції.

Проведення обробки прополісу-сирцю водою при 90-95° сприяє підвищенню ефективності вилучення гідрофільних фенольних сполук з прополісу. При температурі нижче за 90° цей процес гальмується, причому погіршується також розтоплений віск, який перетворюється в емульсійний. Підвищення температури понад 95° призводить до деструкції біологічно активних фенольних сполук.

Таким чином одержують як готові лікарські препарати, так і цілий спектр біологічно активних сполук прополісу, які можуть бути використані при створенні фармацевтичних засобів у різних лікарських формах, гомеопатичних, ветеринарних та лікувально-косметичних засобів, харчових домішок і та ін.

Спосіб здійснюють таким чином.

У ємність поміщають 1 кг тонкоподрібненого прополісу-сирцю, заливають водою для ін'єкцій у співвідношенні 1:10 і нагрівають на водяній бані при температурі 90-95°С протягом двох годин.
45 Потім витяжку зливають в окрему ємність і охолоджують в умовах холодильника протягом однієї години. Всі воскові компоненти спливають, застигають до коржеподібного стану (відбувається очищення прополісу від воску), який видаляється, ручним способом або яким-небудь пристосуванням і використовується в косметичних цілях. Дана операція повторюється 5 разів. При цьому отримані витяжки об'єднуються, упарюють на роторному випарнику до вмісту 0,5-1,0
50 % фенольних сполук в розчині, який піддається аналізу всіх показників якості, розробленої «Специфікації СПЦ-СР-95».

Отриману водну витяжку фільтрують в вакуумі і розчин заморожують при температурі - 5-10°С протягом 2-х годин, потім охолоджують до кімнатної температури і центрифугують протягом 30 хвилин при 3000 об/хв. Фільтрати піддаються стерильній мембранній фільтрації, а також якісному, кількісному і обов'язково мікробіологічному аналізу. Одержують готові лікарські засоби - очні краплі та інфузійні розчини. Очні краплі розливають (фасують) в спеціальні флакони для очних крапель (тюбик-крапельниця). Інфузійні розчини фасують в ампули різних об'ємів. Вміст фенольних сполук в кожному флаконі має бути не менше 0,5 % \pm 0,03. Для вирішення цього питання застосовувалися фільтруючі стерильні мембрани з розмірами пор
60 (мкм): 0,2; 0,22; 0,3; 0,45; 1,0; 1,2; 3,0; 8,0, які були виготовлені з різних матеріалів - нітрату

целюлози; суміші нітрату і ацетату целюлози; суміші ефірів целюлози, поліефірсульфону; нейлону; ультратонких поліпропіленових волокон. У кожному окремому випадку вирішувалася одна з головних задач - вивчалася хімічна сумісність очних крапель і матеріалів мембранних фільтрів.

5 Краплі, які отримані за технологією без застосування ЛЗР, це стандартизована, стерильна рідина полівалентної фармакологічної активності, стабільна в процесі зберігання при різних температурних режимах (від 0 °C до 25 °C) і відповідає всім вимогам ДФУ та GMP. Також технологія отримання крапель по всіх параметрах економічна і з точки зору пожежної безпеки вельми доцільна в порівнянні з раніше існуючими.

10 Біологічно активні речовини, що входять до складу прополісу, забезпечують антимікробну, протизапальну, регенеруючу, капіляророзміцнюючу та анестезуючу дію. Вони посилюють процеси регенерації і підвищують імунологічний статус організму.

Спосіб здійснюється на стандартному технологічному обладнанні і максимально наближений до умов промислового виробництва.

15 Приклад. Порівняльна характеристика лікарських препаратів, отриманих різними способами.

Очні краплі «Пропомікс» виготовлені з фенольного гідрофільного препарату прополісу. Для виготовлення крапель «Пропомікс» необхідна наявність фенольного гідрофільного препарату прополісу - порошку, для виробництва якого необхідна значна кількість легкозаймистих речовин та спеціального дорогого обладнання.

20 При виготовленні очних крапель «Прополіс» з водної витяжки прополісу легкозаймисті речовини не застосовуються.

Фізико-хімічні та органолептичні властивості очних крапель та водної витяжки прополісу зведені в таблицю.

25 Як видно з таблиці, одержана біологічно активна сполука водної витяжки прополісу має дуже хороші властивості.

Промислова придатність запропонованого способу загальнодоступна. Для отримання не потрібно додаткових матеріальних витрат.

30 Спостереження показали, що до прополісу адаптується мікроорганізми, в той час як до антибіотиків в тих же умовах резистентність розвивається дуже швидко. Завдяки цьому очні краплі на основі одержаних біологічно активних сполук прополісу забезпечують протизапальну, антисептичну дію і сприяють ніжному рубцюванню тканин роги́вки ока.

Запропонований спосіб одержання біологічно активної сполуки водної витяжки прополісу має такі переваги над існуючими:

1. він включає в себе оптимальну кількість біоактивних фракцій прополісу.
2. він не має подразнюючої дії спиртового екстракту.
3. він дозволяє економічніше та ефективніше використовувати порівняно дорогий натуральний продукт - прополіс.

40 Таким чином, для приготування водної витяжки прополісу за запропонованим способом не потрібно спеціального обладнання, при цьому технологічний процес відносно простий і має невисоку вартість, також у ньому не використовуються легкозаймисті речовини.

45 Отримана за запропонованим способом водна витяжка прополісу нетоксична та призначена для широкого кола споживачів, має сильні імунопротекторні властивості, може бути використана як загальнозміцнюючий засіб, що має антиоксидантні та адаптогенні властивості, як капіляророзміцнюючий засіб, а також використаний при онкологічних захворюваннях як болезаспокійливе, також він посилює процеси регенерації, сприяє загоєнню ран.

Таблиця

Показники	Очні краплі «Пропомікс»	Водна витяжка прополісу	Очні краплі «Прополіс»
Зовнішній вигляд	Злегка опалесцентна рідина жовтого кольору	Прозорий розчин від світло-жовтого до темно-жовтого кольору зі специфічним запахом	Прозорий розчин від світло-жовтого до темно-жовтого кольору зі специфічним запахом
pH	3,20-4,0	3,8-5,5	3,8-5,5
Вміст фенольних сполук, %	0,08-0,12	Не менше 0,75	Не менше 0,75
Мікробіологічна чистота	Категорія 2. В препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^2 (бактерій та грибів сумарно) в 1 мл. Не допускається наявність ентеробактерій та деяких інших грам негативних бактерій в 1 мл. Не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл. Не допускається наявність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл.	Не допускаються життєздатні аеробні мікроорганізми, наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій, наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> .	Не допускаються життєздатні аеробні мікроорганізми, наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій, наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> .
Наявність слідів воску	Допускається	Не допускається	Не допускається
Стабільність	В процесі зберігання можлива наявність механічних включень	В процесі зберігання відсутність механічних включень	В процесі зберігання відсутність механічних включень

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 1. Спосіб одержання біологічно активних сполук водної витяжки прополісу, що включає заморожування прополісу-сирцю, його подрібнення до порошкоподібного стану, обробку прополісу-сирцю водою підвищеної температури, при одночасному підвищенні температури суміші, з наступним охолодженням і фільтруванням, який **відрізняється** тим, що прополіс-сирець заморожують при температурі 5-10 °С, масове співвідношення порошкоподібного
- 10 прополісу та води для ін'єкцій 1:10, нагрівають суміш на водяній бані при температурі 90-95 °С протягом двох годин, витяжку зливають в окрему ємність і охолоджують в умовах холодильника протягом однієї години, воскові компоненти, які спливли та застигли до коржеподібного стану на поверхні, знімають, ручним способом або яким-небудь пристосуванням, цю операцію
- 15 повторюють 5 разів, отримані витяжки об'єднують, упарюють на роторному випарнику до вмісту 0,5-1,0 % фенольних сполук в розчині, отриману витяжку фільтрують в вакуумі і розчин заморожують при температурі - 5-10 °С протягом 2-х годин, потім охолоджують до кімнатної температури і центрифугують протягом 30 хвилин при 3000 об/хв, фільтрати піддають стерильній мембранній фільтрації.
- 20 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при стерильній мембранній фільтрації застосовують фільтруючі стерильні мембрани з розмірами пор (мкм): 0,2 або 0,22, або 0,3, або 0,45, або 1,0, або 1,2, або 3,0, або 8,0, які виготовлені з різних матеріалів - нітрату целюлози або суміші нітрату і ацетату целюлози, або суміші ефірів целюлози і поліефірсульфону, або нейлону, або ультратонких поліпропіленових волокон.
- 25 3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при очищенні та стерильній фільтрації фракції водної витяжки одержують очні краплі та інфузійний розчин для ін'єкцій.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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