



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95498** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61K 35/00**  
**A61K 38/05** (2006.01)  
**A61P 11/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 07704</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Тодоріко Лілія Дмитрівна (UA),</b> <b>Єременчук Інґа Василівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>09.07.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ</b> <b>МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ,</b> пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.12.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.12.2014, Бюл.№ 24</b>	

**(54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ПРОГРАМИ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ**

**(57) Реферат:**

Спосіб оптимізації програми патогенетичного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом стандартного етіотропного лікування в інтенсивну фазу хіміотерапії, при якому за умов наявності ознак токсичного ураження печінки призначають гепатопротектор глутаргін: 20 % розчин по 10 мл розводять на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель за хвилину упродовж 5 днів, з переходом на внутрішньом'язове введення 20 % розчину по 5 мл 2 рази на добу (препарат вводять повільно, глибоко у сідничний м'яз) ще 5 днів, з подальшим призначенням таблетованої форми 0,75 г (по 1-2 таблетки) 3 рази на день до 2-х місяців.

**UA 95498 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до фтизіатрії та пульмонології, і може бути використана для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та інших галузях клінічної медицини для лікування поєднаних захворювань внутрішніх органів та туберкульозу.

Збільшення частоти поширених і ускладнених форм туберкульозу легень (ТБЛ) із мультирезистентністю вимагає застосування інтенсивних режимів хіміотерапії (ХТ) тривалий час. Однією із причин недостатньої ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ) є довготривале призначення протитуберкульозних препаратів (ПТП) не завжди з врахуванням спектру чутливості, а тільки ґрунтуючись на наявності в арсеналі медичного закладу. На сьогодні практично доведеним є той факт, що програма ХТ із застосуванням не менше 6-8 препаратів призводить до розвитку гепатотоксичних реакцій, медикаментозного гепатиту і відмови від ефективної стандартної програми лікування.

Основним принципом лікування пацієнтів із МРТБЛ є комбінування етіотропної інтенсивної ХТ із сучасною патогенетичною, яка спрямована на усунення явищ інтоксикації та полегшення внутрішньо-печінкового пресистемного метаболізму та інактивації ПТП. Перспективним напрямом вважається використання як гепатопротекторних засобів таких препаратів, які безпосередньо беруть участь у процесах детоксикації в організмі людини і можуть виявляти комбіновані властивості гепатопротекторів-детоксикантів.

Таким чином, однією із важливих проблем сучасної фтизіатрії є підвищення не тільки ефективності етіотропного лікування хворих на МРТБЛ, а й патогенетичного, що має клінічне значення щодо зменшення гепатотоксичних та алергійних реакцій, як наслідок призначення протитуберкульозної терапії.

Розвиток медикаментозних уражень печінки у хворих на МРТБ пов'язують із довготривалим застосуванням в інтенсивну фазу хіміотерапії (ІФХТ) (мінімум 8 місяців) препаратів II-V груп і, зокрема, піразинамідів та респіраторних фторхінолонів (РФХ) III-IV генерації.

Результати нашого дослідження показали, що найбільш типовими для токсичного гепатиту, який розвинувся внаслідок поліхіміотерапії, є скарги на дискомфорт і важкість у правому підребер'ї, які турбують більше половини хворих. Переважали симптоми: гепатомегалія - 70,73 %, інтоксикаційний - 52,03 %, астено-вегетативний - 68,29 %, диспепсичний - 47,15 %, жовтяничний - 43,08 %, мезенхімально-запальний - 44,2 %. У хворих на МРТБЛ з токсичним гепатитом переважав поширений деструктивний туберкульоз - у 63,4 % випадків; з бактеріовиділенням - у 67,48 % осіб. Імунологічна реактивність організму була знижена у 76 % хворих. Погана переносимість препаратів спостерігалася у 69,11 % осіб. Факторами ризику токсичного ураження печінки при прийомі ПТП у хворих із МРТБ є: вік старше 60 років; концентрація альбуміну в сироватці крові менше 35 г/л; жіноча стать; збільшення показників білірубіну та раніше діагностовані хронічні захворювання печінки; позитивний тест на HBsAg; використання значної кількості препаратів відповідно до стандарту, у тому числі і з включенням піразинамідів; зловживання алкоголем.

Ефективність призначеного етіотропного лікування у значній мірі залежать від вихідного функціонального стану органів і систем, де метаболізуються препарати, що входять до програмної ХТ і, зокрема, від детоксикаційної спроможності печінки, оскільки у ній здійснюється пресистемний метаболізм та інактивація більшості ПТП.

Застосовуючи засоби корекції, необхідно уникати додаткового навантаження на метаболізуючу систему печінки. З метою зменшення гепатотоксичних реакцій та попередження розвитку медикаментозного гепатиту призначали глутаргін - засіб, який містить компоненти гепатоцелюлярних метаболічних циклів (L-аргінін і L-глутамінову кислоту), що зарекомендував себе як ефективний детоксикант, антиоксидант та гепатопротектор (Бабак О.Я., 2003; Скрипник І.М. та ін., 2004; Посохова К.А. та ін., 2005). Наявність різних форм введення глутаргіну дозволить застосовувати східчасту терапію, парентеральне введення (перші 5-14 днів) дасть можливість швидко досягти адекватної пікової концентрації активної субстанції препарату в сироватці крові у хворих на МРТБЛ, особливо при тяжких формах його перебігу; перехід на внутрішньом'язове введення дозволить підтримати досягнуту концентрацію препарату більш тривалий період часу; перехід на таблетовану форму (від 2 до 3 місяців) забезпечить подальшу адекватну гепатопротекцію та детоксикацію в ІФХТ.

Аналогом корисної моделі є спосіб лікування супутньої патології печінки у хворих на туберкульоз легень із використанням препарату енерлів (Гришук Л.А. Лікування супутньої патології печінки у хворих на туберкульоз легень із використанням препарату Енерлів / Л.А. Гришук, С.О. Білик, О.Л. Гришук // Внутренняя медицина. - 5-6 (11-12). - 2008), в якому при загостренні супутніх захворювань печінки у хворих на туберкульоз легень (ТБЛ) при значних

клінічних проявах на 1-2 тижні відміняють протитуберкульозні препарати і призначають інтенсивну дезінтоксикаційну та гепатопротекторну терапію.

Недоліком аналогу-способу є те, що не враховують ступінь порушення всмоктування ПТП, які приймаються перорально, що створює передумови для зміни схем лікування. Слід зазначити, що енергіїв існує тільки у таблетованій формі і до його складу входять збагачені соєві фосфоліпіди, що дозволяє широко застосовувати цей препарат при жировій дегенерації печінки. У випадку МРТБЛ переважає цитолітичне токсичне ураження гепатоцитів, що потребує відновлення їх структури за участі окремих незамінних амінокислот і, зокрема тих, що сприяють відновленню окисно-відновних процесів через нормалізацію функціонування потужної антиоксидантної детоксикаційної системи глутатіону.

Прототипом корисної моделі є спосіб лікування гострого токсикоз-алергічного гепатиту у хворих на туберкульоз легень із застосуванням препарату глутаргін (Пат. 37932 Україна, МПК А61К9/00. Спосіб лікування гострого токсикоз-алергічного гепатиту у хворих на туберкульоз легень / Зайцева Світлана Іванівна, Чопорова Олександра Іванівна; Заявник Харківський Національний медичний університет. - № заяви u200809908 від 29.07.2008; опубл. 10.12.2008, бюл. № 23), в якому хворим на туберкульоз призначають гепатопротектор глутаргін за схемою: 4 % розчин 30-40 мл внутрішньовенно крапельно повільно, 1 раз на добу, у середньому 3-5 діб, потім дозу знижують до 15-20 мл 4 % розчину, ще 2-3 доби з подальшим призначенням препарату 0,25 г перорально (2 таблетки 3 рази на добу протягом 14 діб, потім по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 7 діб) та додатково проводять аплікаційну інфрачервону магнітолазерну терапію.

Недоліком прототипу-способу є те, що призначення глутаргіну з меншим відсотком (4 %) на короткий період часу (3-5 діб) не створить відповідної пікової концентрації препарату у плазмі крові. Перехід на таблетовану форму введення не враховує у більшості у хворих на ТБЛ наявності синдрому мальабсорбції з порушенням всмоктування не тільки ПТП, що приймаються перорально, а й інших медикаментів. Відсутніми є дані про конкретне застосування у хворих на МРТБЛ. Ефективність програм лікування не сягала заданих регламентуючими документами ВООЗ індикаторів (85 %).

В основу корисної моделі поставлена задача оптимізації програми патогенетичного лікування хворих на МРТБЛ (із резистентністю не менше ніж до 3-х препаратів (ізоніазиду (H), рифампіцину (R), стрептоміцину (S)) в ІФХТ шляхом призначення гепатопротектора глутаргіну (група 1) на фоні стандартного етіотропного лікування. Пацієнти контрольної групи отримували стандартну патогенетичну терапію, призначали гепатопротектор карсил по 1-2 таблетки 3 рази на добу.

Спільними ознаками прототипу та корисної моделі є призначення гепатопротектора глутаргіну в ІФХТ.

Відмінними ознаками є те, що до комплексної етіотропної програми хіміотерапії в інтенсивній фазі (етіотропна + патогенетична) для хворих на МРТБЛ призначали гепатопротектор глутаргін, 20 % розчин по 10 мл розводили на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводили внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель за хвилину упродовж 5 днів, з переходом на внутрішньом'язове введення 20 % розчину по 5 мл 2 рази на добу (препарат вводили повільно, глибоко у сідничний м'яз) ще 5 днів, з подальшим призначенням таблетованої форми 0,75 г (по 1-2 таблетки) 3 рази на день до 2-х місяців. Моніторинг лікування хворих на МРТБЛ проводився відповідно до Наказу МОЗ України № 1091 від 21.12. 2012 р. (розділ А.3.2.8; додатки № 13, 14).

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: мультирезистентний туберкульоз легень, патогенетична терапія, глутаргін.

Спосіб здійснюється таким чином. Після встановлення діагнозу мультирезистентного туберкульозу легень (Наказ № 1091 від 21.12.12 р.) призначають програму ХТ із застосуванням наступної схеми (8ZCmMfxEt(Pt)Cs(Trz)PAS). З метою попередження розвитку токсичного ураження печінки до програми стандартного етіотропного лікування МРТБЛ за 4.1.А категорією додатково призначають в ІФХТ гепатопротектор глутаргін (ФК "Здоров'я"), 20 % розчин по 10 мл розводять на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель за хвилину упродовж 5 днів, з переходом на внутрішньом'язове введення 20 % розчину по 5 мл 2 рази на добу (препарат вводять повільно, глибоко у сідничний м'яз) ще 5 днів, з подальшим призначенням таблетованої форми 0,75 г (по 1-2 таблетки) 3 рази на день до 2-х місяців.

Вивчено вплив запропонованого способу оптимізації схем патогенетичного лікування на біохімічні показники, а саме рівень білірубіну, активність сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), показник тимолової проби та креатиніну.

Таблиця

Вплив запропонованого способу оптимізації патогенетичного лікування на функціональні проби печінки у хворих на МРТБЛ ( $M \pm m$ )

Лабораторні показники (ФПП)	Обстежені групи хворих		
	На початку лікування	Група 1	Група 2
Білірубін (мкмоль/л)	48,40±3,55	14,72±2,3 $p < 0,001$	16,12±3,09 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
Тимолова проба (од.)	5,95±1,9	4,36±2,2 $p < 0,001$	3,7±1,6 $p < 0,1$ $p_1 > 0,1$
Креатинін (мкмоль/л)	119,75±15,3	110,47±23,6 $p < 0,001$	113,76±35,4 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
АлАТ (мкмоль/(мл г))	65,68±3,5	24,22±2,3 $p < 0,01$	30,3±5,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
АсАТ (мкмоль/(мл г))	49,41±3,5	17,06±1,8 $p < 0,001$	23,1±5,1 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примітка:  $p$  - ступінь вірогідності відносно показника до початку лікування;  $p_1$  - ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 2).

Аналіз результатів дослідження показав, що показник білірубину у гр.1 порівняно з показниками до початку лікування знизився у 3,3 разу ( $p < 0,001$ ), відповідно у гр. 2 - у 3 рази ( $p < 0,001$ ). Однак, достовірною була міжгрупова різниця показників білірубину,  $p < 0,05$ . Так, у гр.1 вміст білірубину знизився у 0,9 разу порівняно з гр.2.

Показник тимолової проби у гр.1 порівняно з показниками до початку лікування знизився у 0,7 разу ( $p < 0,001$ ), відповідно у гр.2 - у 0,6 разу ( $p < 0,001$ ). Недостовірною була міжгрупова різниця тимолової проби,  $p > 0,1$ . Так, у гр.2 вміст тимолової проби знизився у 0,8 разу порівняно з гр. 1.

Концентрація креатиніну у гр.1 порівняно з показниками до початку лікування знизився у 0,9 разу ( $p < 0,001$ ), відповідно у гр.2 - також у 0,9 разу ( $p < 0,001$ ). Недостовірною була міжгрупова різниця вмісту креатиніну,  $p > 0,1$ . Так, у гр.1 вміст креатиніну знизився у 0,8 разу порівняно з гр.2.

Рівень аланінамінотрансферази (АлАТ) у пацієнтів до початку лікування підвищився у 2,1 разу відносно нормальних показників. При використанні заявленого способу нормалізація рівня АлАТ у гр.1 порівняно з показниками до початку лікування знизився у 2,7 разу ( $p < 0,01$ ), відповідно у гр.2 - у 2,1 разу ( $p < 0,001$ ). Різниця рівня АлАТ у групах порівняння знаходиться на абсолютному рівні статистичної значущості ( $p_1 < 0,001$ ).

Вміст ферменту аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові хворих на МРТБЛ із супутньою патологією гострого токсичного гепатиту зріс у 1,6 разу відносно нормальних показників. Призначення гепатопротектора глутаргін у гр.1 до програми комплексної хіміотерапії дозволив зменшити вміст АсАТ у 2,9 разу відносно отриманого показника до призначення лікування, відповідно у гр.2 - лише у 2,1 разу. Вірогідною є міжгрупова різниця показників АсАТ ( $p_1 < 0,001$ ).

На фоні призначеної етіотропної ХТ та оптимізованої схеми патогенетичної терапії з призначенням "Глутаргину", нормалізація показників загального аналізу крові відмічено у 37,9 % осіб. Відсутність основних клінічних проявів захворювання спостерігалось в 59,2 % осіб ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, спосіб оптимізації програми патогенетичного лікування хворих на МРТБЛ забезпечує: зручність застосування за рахунок наявності різних форм введення препарату, кращу переносимість ПТП (відсутність побічних токсично-алергійних реакцій), що дозволить на 100 % контролювати патогенетичну терапію, особливо у перший місяць призначення, підвищити ефективність етіотропної ХТ і зменшити відсоток відмов від протитуберкульозного лікування.

Приклад використання способу, що заявляється.

Хвора 50 років. Клінічний діагноз: МРТБ (28.10.13) легень (дисемінований), Дестр+, МБТ+ М+ К+, Резист І+ (Н, R, S, E), Резист ІІ-, Гіст0, Кат 4.1.А (ВДТБ 2011, ЛПП), Ког 4 (2013). Супутні захворювання: гострий токсичний (медикаментозний, асоційований з вживанням піразинамід у та левофлораксину) гепатит, жовтянична форма, гепатомегалія, печінково-клітинна недостатність І ст. важкості, мінімальна активність; портальна гіпертензія 0. Хронічний бронхіт, ф. нестійкої ремісії, ЛН 0.

При госпіталізації в стаціонар скаржилася на кашель із виділенням харкотиння, підвищення температури тіла до 37,8 °С, нічну пітливість, схуднення протягом місяця на 6 кг, загальну слабкість, зниження апетиту, періодична нудота, тяжкість у правому підребер'ї гіркий присмак у роті. Протягом тижня відмітила жовтушність шкіри. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньо тяжкий, відмічається жовтяниця шкірних покривів, субіктеричність склер. При перкусії легень - ясний легеневиий тон із ділянками притуплення над верхівками з обох сторін; аускультативно - дихання везикулярне дещо жорстке, над верхівками обох легень на тлі послабленого везикулярного дихання вислуховуються різнокаліберні вологі хрипи. Границі серцевої тупості в межах вікової норми, аускультативно - ритм серцевої діяльності правильний, тони серця ритмічні, звучні, незначний акцент ІІ тону над легеневою артерією. Живіт при пальпації м'який, звичайних розмірів, болючий у правому підребер'ї. Розміри печінки по Курлову 15×13×11 см. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичні набряки відсутні. Діурез звичайний. Стілець регулярний, схильність до метерозиму.

Додаткові методи дослідження: загальний аналіз крові: Е- $3,2 \times 10^{12}$ /л; Нв - 100 г/л; К.п. - 0,9; Л -  $10,1 \times 10^9$ /л; е - 1 %, м - 4 %, п - 21 %, с - 57 %, л - 17 %; ШОЕ - 68 мм/год.; лейкоцитарний індекс інтоксикації за В.К. Островським (ЛІІО) - 3,55, що вказує на наявність ендегенної інтоксикації та явищ деструкції легеневої тканин; загальний аналіз сечі: колір - темно-жовтий, реакція - лужна, пит. вага - 1019, лейкоцити - 10-15 в п/з, виявлений білірубін та уробілін; цукор крові - 3,56 ммоль/л; біохімічні показники: загальний білірубін - 31,2 мкмоль/л; АлАТ - 2,2 мкмоль/(мл ч) та АсАТ - 1,92 мкмоль/(мл ч); тимолова проба - 5,3 од.; креатинін - 123 мкмоль/л; антитіла до ВІЛ - не виявлено; аналіз мокротиння на МБТ: мікроскопічно - МБТ (++) ; культурально: на середовищі Левенштейна-Йєнсена - 9 колоній. ТМЧ: встановлено резистентність до Н, R, S та E. Результати інструментальних методів дослідження. ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 96/хв. ЕВС відхилена вліво, напівгоризонтальна позиція. Помірні зміни міокарда по задній стінці. Рентгенографія ОГК: в легенях симетрично з обох сторін у верхніх і середніх відділах множинні вогнищеві тіні на тлі фіброзно-зміненого легеневого малюнку, корені легень ущільнені, дещо підтягнуті догори. У середніх відділах відмічаються множинні просвітлення легеневої тканини. Синуси вільні.

Була призначена ХТ хворій на МРТБЛ за даними ТМЧ (8ZCmMfxEt(Pt)Cs(Trz)PAS за 4-ю категорією, наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р.), додатково призначали гепатопротектор глутаргін, 20 % розчин по 10 мл розводили на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводили внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель за хвилину упродовж 5 днів, з переходом на внутрішньом'язове введення 20 % розчину по 5 мл 2 рази на добу (препарат вводили повільно, глибоко у сідничний м'яз) ще 5 днів, з подальшим призначенням таблетованої форми 0,75 г (по 1-2 таблетки) 3 рази на день до 2-х місяців; вітамінотерапія, дієта № 5.

У динаміці проведеного лікування стан хворої покращився: нормалізувалася температура тіла, періодичний кашель із виділенням незначної кількості харкотиння, зменшилась пітливість, зникли нудота та гіркий присмак у роті вже на п'яту добу, пацієнтка набрала вагу (+3 кг), через тиждень від початку лікування покращився апетит, зникла жовтяниця та субіктеричність склер, покращилися показники загального аналізу крові: Е -  $3,4 \times 10^{12}$ /л; Нв - 102 г/л; к.п. - 0,8; Л -  $9,8 \times 10^9$ /л; е - 4 %, м - 4 %, п - 12 %, с - 48 %, л - 32 %; ШОЕ - 31 мм/год.; лейкоцитарний індекс інтоксикації за В.К. Островським (ЛІІО) - 1,5, що вказує на ефективність призначеної етіотропної та патогенетичної терапії; показники загального аналізу сечі: колір - світло-жовтий, реакція - сл. кисла, пит. вага - 1014, лейкоцити - 4-7 в п/з, білірубін - відсутній; біохімічні показники: загальний білірубін - 18,5 мкмоль/л; АлАТ - 0,65 мкмоль/(мл ч) та АсАТ - 0,53 мкмоль/(мл ч); тимолова проба - 3,9 од.; креатинін - 110 мкмоль/л; аналіз мокротиння на МБТ: мікроскопічно - МБТ (-); спостерігалася позитивна рентгенологічна динаміка: на всьому протязі обох легень відзначається зменшення кількості вогнищово-інфільтративних та деструктивних змін. Синуси вільні.

Технічний результат. Спосіб оптимізації програми патогенетичного лікування хворих на МРТБЛ шляхом призначення гепатопротектора глутаргін на фоні основного етіотропного лікування дозволяє досягти прискорення нормалізації біохімічних показників та швидкого

- зникнення клінічних симптомів, що характерні для гострого токсичного ураження печінки (асоційованого з вживанням піразинаміду та левофлоксацину) на  $7,1 \pm 1,5$  доби раніше, підвищити ефективність лікування на 3 %, зменшити терміни знебацилення за рахунок продовження ІФХТ за індивідуальною переносимістю та має високий клінічний ефект, задовільну переносимість ускладнень, небажаних побічних ефектів не виявлено.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб оптимізації програми патогенетичного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом стандартного етіотропного лікування в інтенсивну фазу хіміотерапії, який **відрізняється** тим, що додатково за умов наявності ознак токсичного ураження печінки призначають гепатопротектор глутаргін: 20 % розчин по 10 мл розводять на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель за хвилину упродовж 5 днів, з переходом на внутрішньом'язове введення 20 % розчину по 5 мл 2 рази на добу (препарат вводять повільно, глибоко у сідничний м'яз) ще 5 днів, з подальшим призначенням таблетованої форми 0,75 г (по 1-2 таблетки) 3 рази на день до 2-х місяців.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

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