



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76092** (13) **U**
(51) МПК
A61K 31/722 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2012 06493	(72) Винахідник(и):	Самохіна Любов Михайлівна (UA), Коваль Сергій Миколайович (UA), Снігурська Ірина Олександрівна (UA), Милославський Дмитро Кирилович (UA)
(22) Дата подання заявки:	29.05.2012	(73) Власник(и):	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ НАМН УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2 а, м. Харків, 61039 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.12.2012	(74) Представник:	Беседіна Алла Семенівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.12.2012, Бюл.№ 24		

(54) СПОСІБ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ГІПЕРУРИКЕМІЮ

(57) Реферат:

Спосіб контролю ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію та гіперурикемію, у якому на підставі визначеної до лікування наявності підвищеної концентрації сечової кислоти у сироватці крові призначають антагоніст рецепторів до ангіотензину II з уриказним ефектом, крім того, додатково до лікування визначають і оцінюють контрольні показники, які характеризують розвиток тканинних вазоконстрикторних та апоптогенних вікових змін, а саме активність тоніну та кальпаїнів, і якщо, у порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, а активність тоніну підвищена, призначають вітамін D (1,25(OH)₂-вітамін D або кальцетріол, або D-гормон) в лікувальній дозі, а якщо, у порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, а активність тоніну не підвищена, призначають вітамін D в профілактичній дозі, після 12-тижневого курсу лікування оцінюють ефективність призначення комбінованої терапії за нормалізацією контрольних показників.

UA 76092 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до кардіології та може бути використана для оцінки ефективності комбінованої терапії та профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та гіперурикемією (ГУЕ).

Відомий спосіб лікування подагри (див. Method for treating gout and binding uric acid. Заявка США US20070820292; Опубл.: 2007.06.18. Internet, БД USPTO (США)). Спосіб включає призначення пацієнтам терапевтично ефективної дози амінополімерів, що пов'язують в сироватці крові СК або її попередник. Ці амінополімери, наприклад аліфатичний амінополімер, характеризуються повторюваністю ланцюгів, що мають у формулі і солі, і їх співполімери.

Недоліком відомого способу є те, що як лікарський засіб використовують синтетичний препарат, при цьому не передбачена можливість його призначення на ранніх стадіях захворювання для профілактики розвитку патологічного процесу.

Відомий спосіб попередження і лікування ГУЕ (див. Medicine for preventing and treating gout and hyperuricemia. Заявка Китаю 20061091089; Опубл.: 2006.07.13). Спосіб включає приготування і застосування речовини, отриманої з хітину, четвертинної солі амонію і хітозану, у вигляді порошку, пігулок або капсул. Ліки містять хітин - натуральний продукт, який витягується з корпусу креветок або крабів, або шляхом хімічних змін розгалуження хітину або хітозану четвертинною сіллю амонію, без будь-яких побічних ефектів. Тести на тваринах доводять, що застосування цієї речовини виключає можливість утворення сечової кислоти.

Спосіб гарантує соціальний та економічний ефект, можливість його використання на ранніх стадіях захворювання для профілактики розвитку патологічного процесу, але його недоліком є те, що він експериментальний, апробований лише на тваринах.

Відомий спосіб лікування хворих на АГ у поєднанні з подагрою (див. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2006; 65: 1312-1324), - вибраний за прототип, в якому призначають антагоніст рецепторів до ангіотензину II (All) - лозартан, який має уриказну дію, блокує реабсорбцію натрію і знижує концентрацію сечової кислоти (СК) в плазмі крові на 20-25 %. Вибір цього препарату обумовлений тим, що хворим на подагру протипоказані сечогінні препарати.

Недоліком є те, що у способі-прототипі не передбачена процедура контролю ефективності лікування АГ та ГУЕ і це призводить до не досить адекватної оцінки перебігу патологічного процесу хворого та відсутності можливості призначення більш оптимальної комбінації лікарських препаратів.

Задача корисної моделі - забезпечити вибір контрольних показників ефективності лікування і комбінації лікарських препаратів, що сприятиме гальмуванню розвитку прихованих тканинних змін у пацієнтів з АГ та ГУЕ, покращенню якості життя хворих.

Ця задача вирішується тим, що на підставі визначеної до лікування наявності підвищеної концентрації СК у сироватці крові призначають антагоніст рецепторів до All з уриказним ефектом.

Відмітними ознаками корисної моделі є те, що:

- додатково до лікування визначають і оцінюють контрольні показники, які характеризують розвиток тканинних вазоконстрикторних та апоптогенних вікових змін, а саме активність тоніну та кальпаїнів;

- якщо, у порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, а активність тоніну підвищена, додатково призначають вітамін D (1,25(OH)₂-вітамін D або кальцетріол, або D-гормон) в лікувальній дозі;

- якщо, у порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, а активність тоніну не підвищена, додатково призначають вітамін D в профілактичній дозі;

- після 12-тижневого курсу лікування оцінюють ефективність призначеної комбінованої терапії за нормалізацією контрольних показників.

Вибір контрольних показників обумовлений наступним: Відомо, що тонін приймає участь в утворенні вазоконстрикторного пептиду All з Al та ангіотензиногену, до того ж, при ожирінні, особливо вісцерального типу рівні ангіотензиногену, як і All збільшені [Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер Ожирение и артериальная гипертония. // Проблемы женского здоровья.-2008. – Т. 3, № 4 - С. 23-33]. Більшість ефектів All опосередковано його взаємодією з рецепторами 1 типу і це призводить до миттєвого включення кальцієзалежних реакцій [Targeting the Calpain/Calpastatin System as a New Strategy to Prevent Cardiovascular Remodeling in Angiotensin II-Induced Hypertension / Emmanuel Letavernier, Joelle Perez, Agnes Bellocq, et al. // Circulation Research. 2008; 102:720.]. А зростання рівня кальцію в організмі є сигналом скорочення гладеньком'язових клітин судинної стінки і призводить до розвитку гіпертензії [Есаян А.М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. Насколько это актуально в наши дни? / А.М. Есаян // Нефрология.-

2008, - Т. 12, № 2. - С. 16-22]. Зміни рівня кальцію в організмі безпосередньо віддзеркалюються на активності кальцієзалежних протеїназ - кальпаїнів. Кальпаїни беруть участь у регуляції апоптозу нейтрофілів [Granulocyte colony-stimulating factor delays neutrophil apoptosis by inhibition of calpains upstream of caspase-3 / Bram J. van Raam, Agata Drewniak, Vincent Groenewold et al. // Blood. 2008 September 1; 112(5): 2046-2054.]. При цьому спонтанний апоптоз нейтрофілів пов'язаний з градуальним збільшенням позаклітинного вільного Ca^{2+} . Низька активність кальпаїнів вказує на зменшення концентрації вільного Ca^{2+} і зниження апоптозу нейтрофілів. Їх активація може свідчити про більш інтенсивний перебіг апоптогенних процесів і приводити до підвищеної загибелі клітин.

Новим є те, що оцінка активності тоніну та кальпаїнів дозволяє визначити характер тканинних вазоконстрикторних та апоптогенних вікових процесів у пацієнтів з АГ та ГУЕ, що забезпечує призначення більш ефективної та адекватної терапії, покращення якості життя хворим.

Додаткове призначення на фоні традиційної терапії хворим вітаміну D (1,25 (ОН) 2-вітамін D або кальцетріол, або D-гормон) сприяє підвищенню концентрації кальцію в крові і має кардіопротекторний ефект [Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. / М.М. Волков, О.А. Дегтерева, А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология.-2007, - Т. 11, № 4. - С. 47-54. Кальциноз клапанного аппарата сердца и состояние миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек. / М.М. Волков, А.В. Смирнов, О.А. Дегтерева [и др.] // Нефрология.-2008, - Т.12, № 1. - С. 46-52.]. При дефіциті вітаміну D підвищується активність ренін-ангіотензинової системи, що призводить до зростання артеріального тиску (АТ). За рахунок антипроліферативного ефекту вітамін D пригнічує прогресування гіпертрофії міокарда, покращує його скоротливу здатність. Додаткове призначення вітаміну D сприятиме нормалізації активності кальпаїнів. Це особливо важливо для підтримки апоптозу як фізіологічного механізму видалення зайвих або функціонально пошкоджених клітин, необхідного для тканинного гомеостазу у дорослих організмів.

Дослідження згідно з корисною моделлю проведені в ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України". Обстежено 24 хворих на АГ віком 39-60 років: з ГУЕ (n=12), з них 6 чоловіків і 6 жінок, середній вік - $47,2 \pm 3,4$ років, і без ГУЕ (n=12), серед яких було 7 чоловіків і 5 жінок, середній вік - $46,4 \pm 3,1$ років. Стадію гіпертонічної хвороби (ГХ) встановлювали згідно з рекомендаціями Українського товариства кардіологів 2008 р. Досліджені групи представлені пацієнтами з ГХ II стадії, 1-2 ступеня. ГУЕ визначили за рівнем СК, яку оцінювали уриказним фотометричним методом з використанням наборів "Cormay", Польща. Контрольна група - 16 здорових осіб, середній вік $34,8 \pm 1,9$ років.

При використанні у медичній практиці відтворюваність способу, що заявляють - 95 %.

Запропонований спосіб здійснюють у такій послідовності:

1. Для здійснення контролю ефективності терапії у лікуванні АГ та ГУЕ проводять біохімічне дослідження сироватки крові до лікування.

Для цього беруть кров, наприклад, у кількості 5 мл. Одержують сироватку крові шляхом центрифугування протягом 5 хв. при 1500 об./хв. на центрифугі типу ОПН-8.

ГУЕ встановлюють при концентрації СК більше 360 мкмоль/л (і для чоловіків, і для жінок) згідно з рекомендаціями Європейської ліги з боротьби з ревматизмом ("EULAR evidence based recommendations for gout", 2006). Рівень СК оцінюють уриказним фотометричним методом, наприклад, з використанням наборів "CORMAY", Польща.

2. На підставі визначеної до лікування наявності підвищеної концентрації СК у сироватці крові призначають антагоніст рецепторів до АІІ з уриказним ефектом - лозартан в терапевтично-ефективній та безпечній дозі.

3. Згідно з корисною моделлю додатково до лікування визначають і оцінюють в сироватці крові контрольні показники, які характеризують розвиток тканинних вазоконстрикторних та апоптогенних вікових змін, а саме активність тоніну та кальпаїнів відомими ферментативними методами, наприклад: Набір для визначення активності кальпаїнів в біологічних рідинах. Патент України № 46357А; Опубл. 15.05.02 р. Бюл. № 5 та Спосіб визначення активності тоніну в біологічних рідинах. Патент України № 37647; Опубл. 16.02.2004.- Бюл. № 2.

4. Якщо, у порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, а активність тоніну підвищена, додатково призначають вітамін D в лікувальній дозі 0,5 мкг вранці протягом 12 тижнів.

5. Якщо, у порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, а активність тоніну не підвищена, додатково призначають вітамін D в профілактичній дозі 0,25 мкг вранці протягом 12 тижнів.

6. Після 12-тижневого курсу лікування оцінюють ефективність призначеної комбінованої терапії за нормалізацією контрольних показників (див. табл. 1).

Таблиця 1

Контрольні показники	Активність кальпаїнів, г/л год.	Активність тоніну, $E \times 10^{-3}$ (нмоль субстрату за хв...)
Нормальні значення	$0,657 \pm 0,105$ n=10	$0,981 \pm 0,277$ n=15

- 5 Можливість використання корисної моделі у медичній практиці підтверджується клінічними прикладами.
 Приклад 1. Хвора В., жінка, 51 рік, історія хвороби № 3600.
 Скарги: на головний біль, серцебиття, біль в області серця.
 Із анамнезу: Біля 8 років відмічає підвищення АТ. Не палить. Не лікувалась. Спадковість з
- 10 АГ обтяжена за лінією батька.
 Об'єктивні дані: Загальний стан хворої задовільний, статура нормостенічна. Периферичних набряків немає. Щитовидна залоза у нормі. Над легенями - ясний легеневиий звук, вислуховується везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, межі відносної тупості серця розширені на 1 см, тони серця звучні. Частота серцевих скорочень (ЧСС)=пульсу=72 уд/хв, АТ=170 і 110 мм рт. ст. Зріст 160 см, маса тіла (МТ) - 60 кг. Індекс маси тіла (ІМТ) становить $23,4 \text{ кг/м}^2$, об'єм талії (ОТ) - 70 см, об'єм стегон (ОС) - 102 см. ОТ/ОС становить 0,68, тобто $<0,88$.
- 15 На очному дні у хворої виявлені ознаки гіпертонічної ангіопатії.
 ЕКГ: ритм синусовий, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.
 Проводять біохімічні дослідження крові та визначають за стандартними методиками
- 20 концентрацію СК, показники ліпідного, вуглеводного обмінів (див. Табл. 2).
 На підставі проведеного клініко-анамнестичного, антропометричного, інструментального та біохімічного досліджень у хворої встановлений діагноз: ГХ II стадії, 3 ступеня з наявністю ГУЕ. Ішемічна хвороба серця. Серцева недостатність (СН) I ст. Ризик серцево-судинних ускладнень високий.
- 25 Призначають антагоніст рецепторів до АІІ з уриказним ефектом - лозартан 50 мг/1 раз на добу вранці.

Таблиця 2

Показники	Норма	До лікування
СК, мкмоль/л	<360	380
Глюкоза натще, ммоль/л через 2 год. (після ПГТТ) ммоль/л	$<5,6$ $>7,8 <11,0$	5,44 4,91
ЗХС, ммоль/л	$<5,0$	7,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$>1,3$	2,00
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$<3,0$	4,26
ТГ, ммоль/л	$<1,7$	1,76

- 30 Згідно з корисною моделлю додатково до лікування визначають і оцінюють в сироватці крові контрольні показники, які характеризують розвиток тканинних вазоконстрикторних та апоптогенних вікових змін, а саме активність тоніну та кальпаїнів відомими ферментативними методами (див. п. 3 опису).

Результати додаткового дослідження представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Показники	Норма	До лікування
Активність кальпаїнів, г/л год.	$0,657 \pm 0,105$	0,254 ($<$ Норми)
Активність тоніну, $E \times 10^{-3}$ (нмоль субстрату за хв.)	$0,981 \pm 0,277$	0,581 ($<$ Норми)

35

У порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, що вказує на зменшення активності апоптогенних процесів, розвиток передчасного старіння, а активність тоніну не підвищена, що свідчить про відсутність розвитку тканинної вазоконстрикції.

Здійснюють додаткове призначення вітаміну D (рокальтрол фірми "Hoffmann La Roche", Німеччина) в профілактичних дозах 0,25 мкг вранці протягом 12 тижнів.

Після 12-тижневого терміну лікування оцінюють ефективність призначення комбінованої терапії за змінами контрольних показників.

5 Результати дослідження представлені в табл. 4.

Таблиця 4

Показники	Норма	До лікування	Після 12 тижнів лікування
Активність кальпаїнів, г/л год.	0,657±0,105	0,254	0,513 - норма, зростання на 50 %
Активність тоніну, Е x 10 ⁻³ (нмоль субстрату за хв.)	0,981±0,277	0,581	0,702 - норма, зростання на 17 %

10 Обстеження хворого через 12 тижнів показало наступне: зменшились основні скарги. Діяльність серця ритмічна, ЧСС=70 уд./хв. ЕКГ дослідження - без змін. Концентрація СК в сироватці крові становить 355 мкмоль/л, зменшилась на 6 %.

За результатами досліджень контрольних показників простежується сприятливий вплив комбінованої терапії, доцільність додаткового призначення вітаміну D в профілактичній дозі. Для нормалізації рівня СК рекомендувати продовження даного курсу лікування.

15 Наведені дані розцінюються як покращання метаболічної ситуації у хворої на АГ з дуже високим ризиком серцево-судинних ускладнень за наявності ГУЕ після комбінованої терапії, що можна пов'язувати з більш сприятливим співвідношенням рівнів контрольних показників, які віддзеркалюють тканинні вазоконстрикторні та апоптогенні вікові зміни.

Приклад 2. Хворий Б., чоловік, 52 роки, історія хвороби № 236.

Скарги: на головний біль, серцебиття, біль в області серця, запаморочення.

20 Із анамнезу: Біля 7 років відмічає підвищення АТ. Не палить. Не лікувався, не обстежувався. Спадковість з АГ не обтяжена.

25 Об'єктивні дані: Загальний стан хворого задовільний, статура гіперстенічна. Периферичних набряків немає. Щитовидна залоза у нормі. Над легеньми - ясний легеневий звук, вислуховується везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, межі відносної тупості серця розширені на 1 см, тони серця звучні. ЧСС пульсу=78 уд./хв, АТ=180 і 100 мм рт. ст. Зріст 173 см, МТ - 110 кг. ІМТ становить 36,75 кг/м², ОТ - 122 см, °С-115 см, що свідчить про абдомінальне ожиріння ІІ ст.

На очному дні у хворого виявлені ознаки гіпертонічної ангіопатії.

ЕКГ: ритм синусовий, гіпертрофія та ознаки перевантаження міокарда лівого шлуночка.

30 Проводять біохімічні дослідження крові та визначають за стандартними методиками концентрацію СК, показники ліпідного, вуглеводного обмінів (див. табл. 5).

Таблиця 5

Показники	Норма	До лікування
СК, мкмоль/л	<360	522
Глюкоза натще, ммоль/л через 2 год. (після ПГТТ) ммоль/л	<5,6 >7,8<11,0	5,34 6,23
ЗХС, ммоль/л	<5,0	5,01
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	>1,0	1,02
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<3,0	3,47
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,62

35 На підставі проведеного клініко-анамнестичного, антропометричного, інструментального та біохімічного досліджень у хворого встановлений діагноз: ГХП стадії, 3 ступеня з наявністю ГУЕ. СН І ст. Абдомінальне ожиріння ІІ ст. Ризик серцево-судинних ускладнень високий.

Для контролю рівня АТ призначають антагоніст рецепторів до АІІ з уриказним ефектом - лозартан 50 мг/1 раз на добу вранці.

40 Згідно з корисною моделлю додатково до лікування визначають і оцінюють в сироватці крові контрольні показники, які характеризують розвиток тканинних вазоконстрикторних та апоптогенних вікових змін, а саме активність тоніну та кальпаїнів відомими ферментативними методами (див. п. 3 опису). Результати дослідження представлені в табл. 6.

Таблиця 6

Показники	Норма	До лікування
Активність кальпаїнів, г/л год.	0,657±0,105	0,171 (<Норми)
Активність тоніну, Е x 10 ⁻³ (нмоль субстрату за хв.)	0,981±0,277	2,72 (>Норми)

У порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, а активність тоніну підвищена. Додатково призначають вітамін D (рокальтрол) в фармакопейних дозах 0,50 мкг (лікувальна доза) вранці протягом 12 тижнів.

- 5 Після 12-тижневого терміну лікування оцінюють ефективність призначення комбінованої терапії за змінами контрольних показників.

Результати дослідження представлені в табл. 7.

Таблиця 7

Показники	Норма	До лікування	Після 12 тижнів лікування
Активність кальпаїнів, г/л год.	0,657±0,105	0,171 (<Норми)	0,498, зростання на 65 %
Активність тоніну, Е x 10 ⁻³ (нмоль субстрату за хв.)	0,981±0,277	2,72 (>Норми)	1,345, зниження на 50 %

- 10 Обстеження хворого через 12 тижнів показало наступне: зменшилися основні скарги. Діяльність серця ритмічна, ЧСС=76 уд./хв. ЕКГ дослідження - зменшилися ознаки перевантаження міокарда лівого шлуночка. Концентрація СК в сироватці крові становить 430 мкмоль/л, зменшена на 17 %.

- 15 За результатами досліджень контрольних показників простежується сприятливий вплив комбінованої терапії, доцільність додаткового призначення вітаміну D в лікувальній дозі. Для нормалізації рівня контрольних показників рекомендовано продовження даного курсу лікування.

Наведені дані розцінюються як сприятливий вплив комбінованої терапії, але незважаючи на призначення вітаміну D в лікувальній дозі рівні контрольних показників, що віддзеркалюють тканинні вазоконстрикторні та апоптогенні вікові зміни, нормалізувались недостатньо.

- 20 Загальний висновок: У клінічних спостереженнях підтверджується доцільність додаткового призначення вітаміну D до антигіпертензивної терапії з використанням лозартану, можливість його впливу на порушення утворення вазоконстрикторних та проапоптогенних вікових факторів, що сприяє досягненню максимально позитивного клінічного ефекту. Використання запропонованої комбінованої терапії дозволяє оптимізувати лікування хворих на АГ та ГУЕ.

- 25 Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, забезпечує можливість корекції тканинних вазоконстрикторних та апоптогенних вікових змін у хворих на АГ з ГУЕ, що сприяє підвищенню ефективності терапії в цілому та зниженню ризику розвитку АГ, подагри, серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих, покращенню якості життя за рахунок підтримки апоптозу, як фізіологічного механізму видалення зайвих або функціонально пошкоджених клітин, необхідного для тканинного гомеостазу у дорослих організмів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 35 Спосіб контролю ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію та гіперурикемію, у якому на підставі визначеної до лікування наявності підвищеної концентрації сечової кислоти у сироватці крові призначають антагоніст рецепторів до ангіотензину II з уриказним ефектом, який **відрізняється** тим, що додатково до лікування визначають і оцінюють контрольні показники, які характеризують розвиток тканинних вазоконстрикторних та апоптогенних вікових змін, а саме
- 40 активність тоніну та кальпаїнів, і якщо, у порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, а активність тоніну підвищена, призначають вітамін D (1,25(OH)₂-вітамін D або кальцетріол, або D-гормон) в лікувальній дозі, а якщо, у порівнянні з встановленою нормою, активність кальпаїнів знижена, а активність тоніну не підвищена, призначають вітамін D в профілактичній дозі, після 12-тижневого курсу лікування оцінюють ефективність призначення
- 45 комбінованої терапії за нормалізацією контрольних показників.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

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