

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 439884 A1

(12)

Opis zgłoszeniowy wynalazku (z daty zgłoszenia)

(21) Numer zgłoszenia: **439884**

(22) Data zgłoszenia: **2021.12.17**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.06.19 BUP 25/2023**

(51) MKP:

C07C 337/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(71) Zgłaszający:

**UNIwersytet Medyczny w Lublinie,
Lublin, PL**

(72) Twórca(-y):

**BARBARA KAPROŃ, Świdnik, PL
TOMASZ PLECH, Świdnik, PL
JANUSZ KOCKI, Świdnik, PL**

(74) Pełnomocnik:

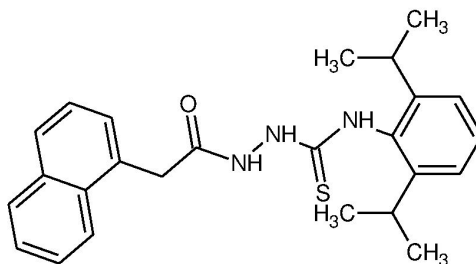
Anna Cieniuch-Kokowicz, Lublin, PL

(54) Tytuł:

4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]-tiosemikarbazyd, sposób jego wytwarzania oraz jego pierwsze zastosowanie medyczne

(57) Skrót opisu:

Przedmiotem zgłoszenia jest nowa pochodna tiosemikarbazydu, o wzorze ogólnym (1) przedstawionym na rysunku, będąca jednoczesnym inhibitorem ludzkiej topoisomerazy II oraz indoloamino-2,3-dioksygenazy 1 (IDO 1) Zgłoszenie obejmuje także sposób wytwarzania nowej pochodnej tiosemikarbazydu o wzorze ogólnym (1), oraz jej zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych.



Wzór 1

4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-yl)metylo]-tiosemikarbazyd, sposób jego wytwarzania oraz jego pierwsze zastosowanie medyczne

Przedmiotem wynalazku jest nowa pochodna tiosemikarbazydu o wzorze ogólnym 1, przedstawionym na rysunku, charakteryzująca się jednoczesnym działaniem inhibitującym aktywność topoiizomerazy II α i indoloamino-2,3-dioksygenazy 1, wykazująca aktywność przeciwnowotworową, sposób jej wytwarzania oraz jej pierwsze zastosowanie medyczne.

Znane są z literatury naukowej pochodne tiosemikarbazydu, inne niż wskazana w wynalazku, wykazujące aktywność przeciwnowotworową (Anticancer Agents Med Chem 2016, 16, 1288-1300; Anticancer Agents Med Chem 2018, 18, 529-540; Molecules 2019, 24, 2065; Molecules 2020, 25, 2980). Dla pojedynczych pochodnych tiosemikarbazydu wykazano, że aktywność przeciwnowotworowa wynika, przynajmniej częściowo, z zahamowania aktywności ludzkiej topoiizomerazy II α (Anticancer Agents Med Chem 2018, 18, 529-540). Istnieje również pojedyncze doniesienie naukowe stwierdzające, że niektóre pochodne tiosemikarbazydu, lecz podstawione wyłącznie w pozycji 1 i nie zawierające podstawników w pozycji 4, mogą hamować aktywność enzymu – indoloamino-2,3-dioksygenazy 1 (Eur J Med Chem 2014, 82, 96-105). Dla związków wskazanych w powyższym źródle (Eur J Med Chem 2014, 82, 96-105) brak jest jednak danych potwierdzających ich aktywność przeciwnowotworową. Brak jest również dotychczas jakichkolwiek doniesień literaturowych, w tym opisów patentowych, dotyczących pochodnych tiosemikarbazydu charakteryzujących się jednoczesną zdolnością do hamowania obu wskazanych wcześniej enzymów, tj. topoiizomerazy II α i indoloamino-2,3-dioksygenazy 1. Tym bardziej brak jest doniesień naukowych na temat aktywności przeciwnowotworowej takich pochodnych.

Zahamowanie obu wspomnianych enzymów jest korzystne z klinicznego punktu widzenia, gdyż inhibicja topoiizomerazy II α prowadzi do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych a inhibicja indoloamino-2,3-dioksygenazy 1 – zwiększa skuteczność ludzkiego układu immunologicznego w walce z nowotworem. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rocznie stwierdza się blisko 20 milionów nowych przypadków zachorowań na nowotwory a ryzyko rozwoju nowotworów u osób w przedziale wiekowym 0-74 lat wynosi 20,2%. Choroby nowotworowe są drugą w kolejności przyczyną śmierci, lecz zgodnie z przewidywaniami WHO – w roku 2060 staną się podstawową przyczyną śmierci ludzi na całym świecie (J Epidemiol Glob Health 2019, 9, 217-222). W związku z tych istotne

jest wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych leków skutecznie hamujących rozwój chorób nowotworowych.

Zgłaszający prowadzili badania mające na celu uzyskanie pochodnych tiosemikarbazydu łączących zdolność hamowania topoizomerazy II α i indoloamino-2,3-dioksygenazy 1, które są enzymami istotnymi z punktu widzenia skutecznego działania przeciwnowotworowego. Uzyskane wyniki wskazują na silną aktywność przeciwnowotworową pochodnej tiosemikarbazydu, będącej przedmiotem wynalazku, wobec badanych linii komórek nowotworowych. Działanie to jest wynikiem jednoczesnego zahamowania w komórkach nowotworowych aktywności enzymów topoizomerazy II α i indoloamino-2,3-dioksygenazy 1. Co istotne, pochodna tiosemikarbazydu, będąca przedmiotem wynalazku, wykazywała działanie silniejsze od leku przeciwnowotworowego – etopozydu, względem zastosowanych w badaniu linii komórek nowotworowych. Otrzymane wyniki pozwalają oczekiwać, że będąca przedmiotem wynalazku pochodna tiosemikarbazydu może stać się obiecującym kandydatem na lek przeciwnowotworowy.

Istotą wynalazku jest 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-yl)metylo]-tiosemikarbazyd, o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku.

Pochodna o wzorze ogólnym 1 wykazuje hamującą aktywność ludzkiej topoizomerazy II α , co prowadzi do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych a inhibicja indoloamino-2,3-dioksygenazy 1 zwiększa skuteczność ludzkiego układu immunologicznego w walce z nowotworem. Ta dualna aktywność pochodnej według wynalazku względem enzymów komórkowych tj. topoizomerazy II α i IDO1 wpływa na jej silną aktywność przeciwnowotworową.

Istotą sposobu wytwarzania nowej pochodnej tiosemikarbazydu o wzorze ogólnym 1, według wynalazku, jest to, że hydrazyd kwasu naftaleno-1-octowego (o wzorze ogólnym 2) poddaje się reakcji z izotiocyjanianem 2,6-diizopropylfenylo (o wzorze ogólnym 3), przy czym reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych, eterze dietylowym, metanolu, korzystnie we wrzącym bezwodnym etanolu, przez 10-30 minut. Postęp reakcji kontroluje się w oparciu o wyniki chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną schładza się a powstały osad odsącza się, suszy a następnie krystalizuje z rozpuszczalników polarnych, korzystnie z etanolu.

Istotą wynalazku jest również 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd do zastosowania w leczeniu chorób nowotworowych.

Związek według wynalazku wykazuje silne działanie przeciwnowotworowe, w związku z czym może znaleźć zastosowanie do wytwarzania nowych leków mających zastosowanie w terapii chorób nowotworowych.

Przykład 1:

0,01 Mola hydrazynu kwasu naftaleno-1-octowego rozpuszczono w 20 mL bezwodnego etanolu, po czym do otrzymanego roztworu dodano 0,01 mola izotiocyjanianu 2,6-diizopropylfenylo. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w kolbce okrągłodennej pod chłodnicą zwrotną wodną przez 20 minut, po czym mieszaninę reakcyjną schłodzono a wytrącony osad odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z etanolu.

Otrzymano 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd (o wzorze ogólnym 1) z wydajnością 74%. Strukturę chemiczną związku określono w oparciu o wyniki analizy widm $^1\text{H-NMR}$, IR oraz MS. Postęp reakcji kontrolowano przy użyciu chromatografii cienkowsarstwowej

Parametry fizykochemiczne i spektralne pochodnej tiosemikarbazydu o wzorze ogólnym 1:

Wydajność reakcji: 74%; temp. topnienia: 140-142°C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz): 1.12 (d, 6H, 2xCH₃), 1.17 (d, 6H, 2xCH₃), 3.05 – 3.12 (m, 2H, 2xCH), 4.06 (s, 2H, CH₂), 7.12 – 8.16 (m, 10H, ArH), 9.19 (s, 1H, NH), 9.49 (s, 1H, NH), 10.30 (s, 1H, NH). IR (ν , cm⁻¹): 3340 (NH), 1665 (C=O), 1342 (C=S); EI-MS (m/z): 419 [M⁺]

Badanie właściwości przeciwnowotworowych 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazydu przeprowadzono przy zastosowaniu dwóch niezależnych metod: testu MTT oraz testu BrdU. W badaniach wykorzystano następujące linie komórek nowotworowych: MCF-7 (komórki raka sutka), MDA-MB-231 (komórki raka sutka), SCC-25 (komórki raka języka), FaDu (komórki raka przetyku), A549 (komórki raka płuc), AGS (komórki raka żołądka), T98G (komórki glejaka), LS180 (komórki raka jelita grubego), HT29 (komórki raka jelita grubego), A375 (komórki czerniaka). Hodowle komórek nowotworowych prowadzono na płytkach 96-dołkowych stosując podłoża hodowlane dedykowane do danego typu linii komórkowej. Na płytce zawierające dany typ komórek dodawano wzrastające stężenia 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-

ylometylo]tiosemikarbazydu (od 1 do 100 $\mu\text{g/ml}$), prowadzono 24-godzinną inkubację, po czym aktywność przeciwnowotworową oceniano na podstawie stopnia zahamowania aktywności metabolicznej (test MTT) lub zahamowania biosyntezy DNA (test BrdU). Jako kontroli dodatniej użyto leku przeciwnowotworowego – etopozyny.

Przykład 2:

Linie komórek nowotworowych (MCF-7, MDA-MB-231, SCC-25, FaDu, A549, AGS, T98G, LS180, HT29, A375), zakupione od certyfikowanego dostawcy (ATCC), hodowano w rekomendowanych do tego celu pożywkach wzbogaconych w 10% FBS, penicylinę (100 U/mL) and streptomycynę (100 $\mu\text{g/ml}$). Hodowlę prowadzono w atmosferze zawierającej 5% CO_2 , w temperaturze 37°C. Zawiesinę komórek nowotworowych przenoszono do dołków na płytkach 96-dołkowych (100 μl /dołek), stosując gęstość zawiesiny 1×10^5 komórek/ml. Po 24 godzinach wymaganych do całkowitego przyklejenia się komórek do podłoża, na płytce dodawano roztwory zawierające wzrastające od 1 do 100 $\mu\text{g/ml}$ stężenia 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylometylo]tiosemikarbazydu lub etopozyny (kontrola dodatnia), całość inkubowano przez kolejne 24 godziny, po czym dodawano roztwór odczynnika MTT. Po trwającej kolejne 3 godziny inkubacji, do dołków dodawano roztwór 10% SDS. Po całonocnej inkubacji odczytywano absorbancję roztworów w dołkach przy długości fali 570 nm, stosując czytnik mikroplatek (Epoch, BioTek). Wyniki przedstawiono w postaci wartości IC_{50} , określających stężenie związku niezbędne do zahamowania wzrostu komórek o 50%. Wyniki zestawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Aktywność przeciwnowotworowa 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylometylo]tiosemikarbazydu i etopozyny (kontrola dodatnia), wyrażona w postaci wartości IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$), określona na podstawie testu MTT.

Linie nowotworowe	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) \pm SD	
	4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylometylo]tiosemikarbazyd	Etopozyn
MDA-MB-231	9.20 \pm 0.06	>100
MCF-7	9.82 \pm 0.67	>100
SCC-25	7.05 \pm 0.22	59.06 \pm 4.49
A549	3.86 \pm 0.07	> 100
AGS	5.91 \pm 0.04	50.79 \pm 3.13
T98G	6.98 \pm 0.11	>100
LS180	4.57 \pm 0.40	>100

FaDu	7.25 ± 0.63	12.54 ± 0.86
A375	4.57 ± 0.46	10.20 ± 0.83
HT29	8.95 ± 0.76	94.49 ± 6.64

Przykład 3:

Zawiesinę komórek nowotworowych, hodowanych jak w przykładzie 2, nanoszono na płytkę 96-dołkową w objętości 100 µl/dołek przy zachowaniu gęstości 1×10^4 komórek/ml. Po 24 godzinach wymaganych do całkowitego przyklejenia się komórek do podłoża, na płytce dodawano roztwory zawierające 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd lub etopozyd (kontrola dodatnia) w stężeniu 25 µg/ml, całość inkubowano przez kolejne 24 godziny, po czym dodawano roztwór odczynnika BrdU. Po 2 godzinach inkubacji odczytywano absorbancję roztworów w dołkach przy długości fali 450 nm, stosując czytnik mikroplatek (Epoch, BioTek). Wyniki przedstawiono w postaci procentowej wartości przeżywalności komórek nowotworowych w porównaniu do hodowli nie poddanej ekspozycji na działanie 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazydu lub etopozydu. Wyniki zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Przeżywalność komórek nowotworowych poddanych ekspozycji na 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd i etopozyd w stężeniu 25 µg/ml.

Linie nowotworowe	% przeżywalności komórek nowotworowych	
	4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd (25 µg/ml)	Etopozyd (25 µg/ml)
MDA-MB-231	59.74±5.17	97.98±8.11
MCF-7	3.69±0.23	81.24±7.28
SCC-25	3.72±0.27	45.71±0.16
A549	0.43±0.05	5.60±0.25
AGS	2.16±0.15	51.78±5.49
T98G	3.27±0.33	52.83±4.70
LS180	7.43±0.79	91.67±3.07
FaDu	2.46±0.19	31.75±1.65
A375	2.29±0.56	17.87±2.36
HT29	1.00 ± 0.08	42.61 ± 5.65

Zdolność 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazydu do hamowania aktywności ludzkiej topoizomerazy II α i indoloamino-2,3-dioksygenazy 1 (IDO1) określono przy zastosowaniu komercyjnie dostępnych zestawów do oznaczania aktywności enzymatycznej: Topoisomerase II Drug Screening Kit (TopoGEN) (dla oznaczenia stopnia inhibicji topoizomerazy II α) oraz Universal IDO1/IDO2/TDO Inhibitor Screening Assay Kit (Biosciences) (dla oznaczenia stopnia inhibicji indoloamino-2,3-dioksygenazy 1).

Przykład 4:

Mieszaninę zawierającą DNA, topoizomerazę II, bufor i 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd w stężeniu 50 $\mu\text{g/ml}$ inkubowano przez 30 minut w 37°C. Po dodaniu 10% SDS, proteiny K i buforu obciążającego przeprowadzono elektroforezę w 1% żelu agarozowym. Po zakończeniu rozdziału elektroforetycznego DNA wybarwiano bromkiem etydyny i analizowano w świetle UV, stosując system dokumentacji żeli (Syngene G:BOX). Wyniki przedstawiono w postaci procentowej wartości zahamowania aktywności enzymu w porównaniu do próby nie zawierającej 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazydu.

Poziom zahamowania aktywności topoizomerazy II α przez 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd (50 $\mu\text{g/ml}$) przedstawiono w Tabeli 3.

Przykład 5:

Przygotowywano mieszaninę reakcyjną zawierającą bufor, 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd w stężeniu 50 $\mu\text{g/ml}$ oraz indoloamino-2,3-dioksygenazę 1 (IDO1) w stężeniu 40 $\text{ng}/\mu\text{l}$. Całość inkubowano przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Po inkubacji odczytywano poziom absorbancji roztworu przy długości fali 320 nm, stosując czytnik mikroplitek (Epoch, BioTek). Wyniki przedstawiono w postaci procentowej wartości zahamowania aktywności enzymu w porównaniu do próby nie zawierającej 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazydu.

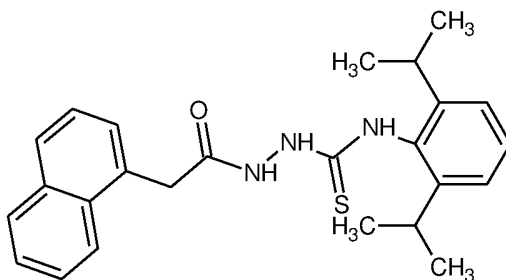
Poziom zahamowania aktywności indoloamino-2,3-dioksygenazy 1 (IDO1) przez 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd (50 $\mu\text{g/ml}$) przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Stopień zahamowania aktywności topoizomerazy II α oraz indoloamino-2,3-dioxygenazy 1 (IDO1) przez 4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]-tiosemikarbazyd w stężeniu 50 μ g/ml

	% hamowania aktywności enzymatycznej	
	kontrola ujemna	4-[2,6-(diizopropyl)fenylo]-1-[(naft-1-ylo)metylo]tiosemikarbazyd
topoizomeraza IIα	0%	52,63%
indoloamino-2,3-dioxygenaza	0%	91,37%

Zastrzeżenia patentowe

1. Nowa pochodna tiosemikarbazydu, o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku, będąca jednoczesnym inhibitorem ludzkiej topoizomerazy II oraz indoloamino-2,3-dioksygenazy 1 (IDO1).



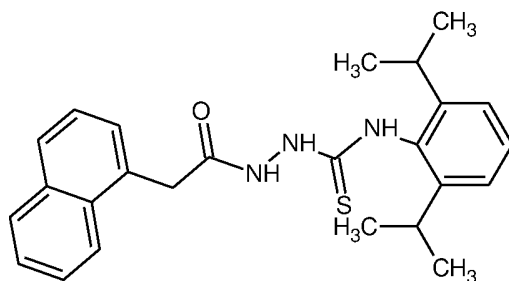
Wzór 1

2. Sposób wytwarzania nowej pochodnej tiosemikarbazydu o wzorze ogólnym 1, przedstawionym na rysunku, **znamienny tym**, że hydrazyd kwasu naftaleno-1-octowego poddaje się reakcji z izotiocyanianem 2,6-diizopropyllofenylu, prowadząc reakcję w rozpuszczalnikach organicznych, gdzie postęp reakcji kontroluje się przy użyciu chromatografii cienkowarstwowej zaś po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną schładza się a powstały osad odsącza, suszy a następnie krystalizuje z rozpuszczalników polarnych.

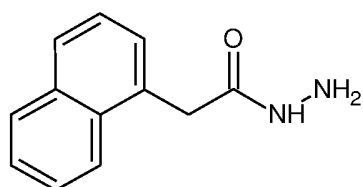
3. Sposób, według zastrz.2, **znamienny tym**, że reakcję w rozpuszczalnikach organicznych prowadzi się we wrzącym bezwodnym etanolu, korzystnie w czasie przez 10-30 minut.

4. Sposób, według zastrz. 2, **znamienny tym**, że otrzymaną mieszaninę krystalizuje się z etanolu.

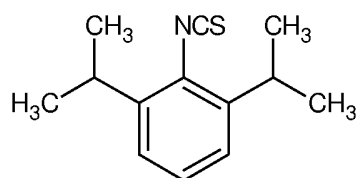
5. Nowa pochodna tiosemikarbazydu o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku, będąca jednoczesnym inhibitorem ludzkiej topoizomerazy II oraz indoloamino-2,3-dioksygenazy 1 (IDO1), o wzorze ogólnym 1, do zastosowania w leczeniu chorób nowotworowych.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



SPRAWOZDANIE O STANIE TECHNIKI ZGŁOSZENIA WYNAŁAZKU NR P. 439884

Klasyfikacja zgłoszenia: C07C337/06, A61P35/00 (2006.01)		
Poszukiwania prowadzono w klasach: C07C, A61P		
Bazy komputerowe, w których prowadzono poszukiwania: ESPACENET, EPOQUENET, Bazy UP, STN, GOOGLE PATENTS, GOOGLE		
Kategoria dokumentu	Dokumenty – z podaną identyfikacją	Odniesienie do zastrz.
A	<u>Umasankar Kulandaivelu, Valisakka Gari Padmini, Kyatham Suneetha, Boyapati Shireesha, Jannu Vincent Vidyasagar, Tadikonda Rama Rao, Jayaveera K N, Arijit Basu, Venkatesan Jayaprakash; Synthesis, antimicrobial and anticancer activity of new thiosemicarbazone derivatives</u> Arch Pharm (Weinheim). 2011 Feb;344(2):84-90	1-5
A	<u>Kapron, Barbara; Czarnomysy, Robert; Paneth, Agata; Wujec, Monika; Bielawski, Krzysztof; Bielawska, Anna; Swiatek, Lukasz; Rajtar, Barbara; Polz-Dacewicz, Malgorzata; Plech, Tomasz Dual Antibacterial and Anticancer Activity of 4-Benzoyl-1-dichlorobenzoylthiosemicarbazide Derivatives; Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents)</u> , Volume 18, Number 4, 2018, pp. 529-540(12)	1-5
A	<u>Ş. Güniz Küçükgülzel, Göknil P. Coşkun Macromolecular Drug Targets in Cancer Treatment and Thiosemicarbazides as Anticancer Agents; Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2016, 16, 1288-1300</u>	1-5
<p>A – dokument określający ogólny stan techniki, który nie jest uważany za posiadający szczególne znaczenie; E – dokument stanowiący wcześniejsze zgłoszenie lub patent, ale opublikowany w lub po dacie zgłoszenia; L – dokument, który może poddawać w wątpliwość zastrzegane pierwszeństwo(-wa), lub przytoczony w celu ustalenia daty publikacji innego cytowanego dokumentu lub z innego szczególnego powodu; O – dokument odnoszący się do ujawnienia ustnego przez zastosowanie, wystawienie lub ujawnienie w inny sposób; P – dokument opublikowany przed datą zgłoszenia, ale później niż zastrzegana data pierwszeństwa; T – dokument późniejszy, opublikowany po dacie zgłoszenia lub w dacie pierwszeństwa i niebędący w konflikcie ze zgłoszeniem, ale cytowany w celu zrozumienia zasad lub teorii leżących u podstaw wynalazku; X – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za nowy lub nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument brany jest pod uwagę samodzielnie; Y – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument zostanie połączony z jednym lub kilkoma tego typu dokumentami, a takie połączenie będzie oczywiste dla znawcy; & – dokument należący do tej samej rodziny patentowej.</p>		

Sprawozdanie wykonał:
Violetta Waclawek
Ekspert

Data:
15.06.2022 r.

podpis:
/podpisano kwalifikowanym podpisem
elektronicznym/
Pismo wydane w formie dokumentu
elektronicznego

Uwagi do zgłoszenia

Sprawozdanie zostało wykonane w oparciu o wersję zastrzeżeń patentowych z dnia 17.12.2021r.