

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES

11	NUMERO	445.176
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	13-2-76

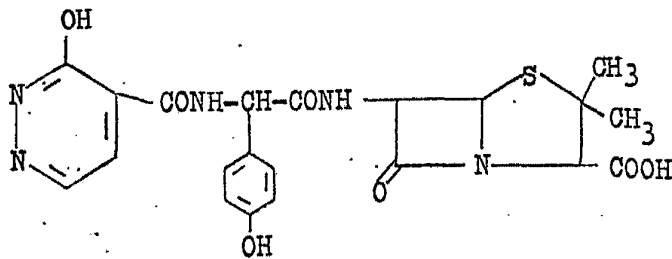
10 A1

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
19040/1975	14-2-75	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 6-(2-2-(3-HIDROXIPIRIDAZIN-4-CARBONAMIDO)-2-(P-HIDROXIFENIL) ACETAMIDO) PENICILANICO		
CONCEDIDA 30 MAYO 1977		
71 SOLICITANTE (ES)		
SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No 15, KITAHAMA 5-CHOME, HIGASHI-KU, OSAKA-SHI, OSAKA-FU, JAPON		
72 INVENTOR (ES)		
Hiratoda Yamada; Hisao Tobiki; Norihiko Tanno; Kozo Shimago; Kosaku Okamura; Takenari Nakagome; Toshiaki Komatsu; Akio Izawa; Hiroshi Noguchi; Kenji Irie y Yasuko Eda todos japoneses.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOEBURU		

RESUMEN DE LA INVENCION

Una penicilina de fórmula:

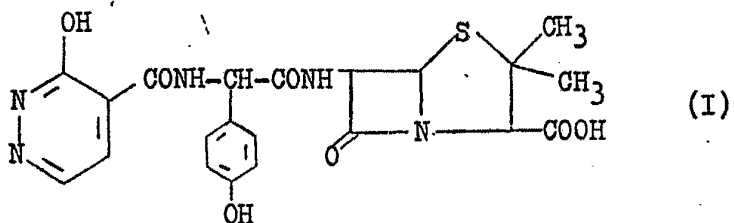


(es decir, ácido 6-[D-2-(3-hidroxipiridazin-4-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico), que es valioso como agente antibacteriano, como suplemento nutritivo en los piensos para animales y como agente terapéutico en el ganado aviar y en los mamíferos, incluido el hombre y especialmente útil en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al ácido 6-[D-2-(3-hidroxipiridazin-4-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico y a su preparación y empleo.

El citado ácido 6-[D-2-(3-hidroxipiridazin-4-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico puede representarse por la fórmula:



Es sabido que la "Ampicilina" es muy eficaz en el tra-

1 tratamiento de las infecciones causadas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas pero no ejerce ninguna actividad apreciable contra Pseudomonas. Para el tratamiento de las infecciones con Pseudomonas, se han utilizado en los últimos años algunas penicilinas sintéticas como "Carbenicilina" y "Sulfocilina" pero su actividad contra pseudomonas no es suficientemente intensa. En la patente estadounidense 3.864.329, en la publicación de patente japonesa (no examinada) nº 92.391/1973 y en la patente alemana (publicada) nº 2.362.279, se han descrito algunas penicilinas con buena actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas incluido el pseudomonas.

5
10
15 Como resultado de un extenso estudio, se ha encontrado que el ácido 6-[D-2-(3-hidroxi piridazin-4-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico presenta una intensa actividad antibacteriana junto con las propiedades farmacéuticas más interesantes y prácticas y es un agente antibacteriano especialmente útil.

20 Aunque la estructura del compuesto de esta invención es similar a la de las penicilinas descritas en las citadas patentes, su actividad antibacteriana in vitro e in vivo es mucho más intensa y sus propiedades farmacocinéticas son más interesantes que las de aquélla. Por ejemplo, el compuesto de esta invención ejerce una actividad antibacteriana in vitro e in vivo contra diversos organismos patógenos mucho más intensa que el ácido 6-[D-2-(4-hidroxi piridin-3-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico y que el ácido 6-[D-2-(3-hidroxi piridazin-4-carbonamido)-2-fenilacetamido]penicilánico, que están descritos en la citada publicación de patente japonesa. El compuesto de esta invención también

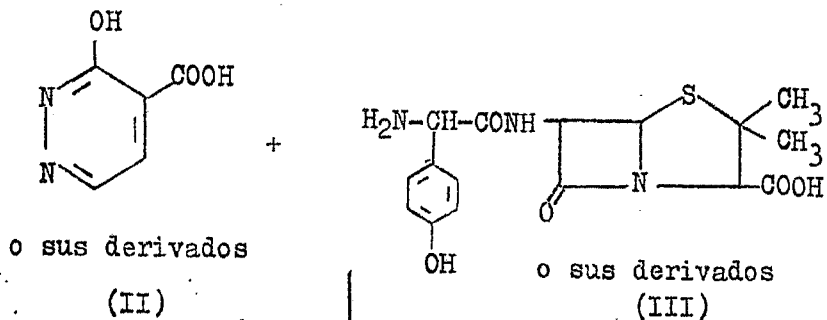
25
30

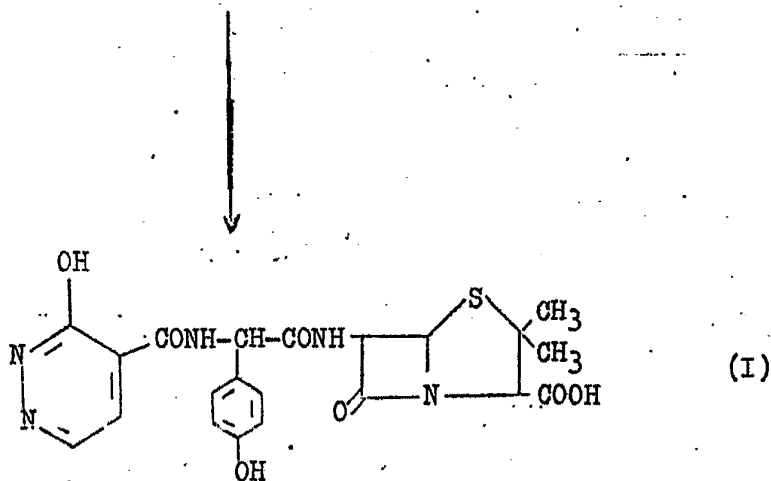
1 presenta menor toxicidad, un espectro antibacteriano más am-
plio, mayores concentraciones en suero, mayor velocidad de
excreción urinaria, menor relación de combinación proteica,
dolor más débil cuando se administra parenteralmente y ma-
5 yor solubilidad en los diluyentes farmacéuticos (v.g. agua).

Por lo tanto, esta invención proporciona ácido 6-[D-2-
(3-hidroxipiridazin-4-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)aceta-
mido]penicilánico y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente
aceptables que son valiosos como agentes antibacterianos,
10 como suplementos nutritivos en piensos para animales y como
agentes terapéuticos en el ganado aviar y mamíferos incluido
el hombre, especialmente en el tratamiento de las enfermeda-
des infecciosas causadas por bacterias Gram-positivas y Gram-
negativas.

15 Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son,
por ejemplo, las sales inorgánicas como las de sodio, pota-
sio, amonio, calcio y magnesio y las sales orgánicas como
dietilamina, trietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, dieta-
nolamina, pirrolidina, morfolina, procaína, L-arginina y
20 L-lisina.

El compuesto de esta invención puede ser preparado
por el método indicado en el siguiente esquema de rea-
cción:





15

20

25

30

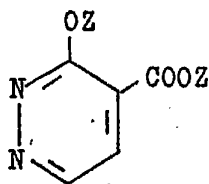
La reacción entre el ácido carboxílico (II) o sus derivados y la amina (III) o sus derivados se lleva a cabo habitualmente en un disolvente inerte tal como un disolvente polar (v.g. diclorometano, cloroformo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, metilisobutilcetona, etanol, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, sulfona, triamida hexametilfosfórica, agua), un disolvente no polar (v.g. benceno, tolueno, éter de petróleo, n-hexano) o sus mezclas. En algunos casos, puede utilizarse un medio acuoso. La temperatura de reacción no es limitativa y habitualmente puede ser inferior a 50°C.

Como derivado del ácido carboxílico (II) sobre el grupo carboxilo, se encuentran los haluros, anhídridos de ácido, anhídridos mixtos, azolidas, azidas, ésteres activos, etc. Son ejemplos de azolidas las preparadas a partir de imidazol, imidazol sustituido, dimetilpirazol, triazol, te-

1 trazol, etc. Los ésteres activos pueden ser el éster ciano-
metílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico,
éster triclorofenílico, éster pentaclorofenílico, éster me-
5 tanosulfónico, 1-hidroxi-2(1H)-piridona, N-hidroxisuccini-
mida, N-hidroxidiftalimida, etc.

Cuando el ácido carboxílico (II) se utiliza en forma
de ácido libre, la amidación con la amina (III) o sus deri-
vados puede ser llevada a cabo preferiblemente en presencia
10 de un reactivo copulante como N,N'-d ciclohexilcarbodiimida,
N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, trifenilfosfina,
sal interna de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfonil)isoxazolio
o carbonildiimidazol.

Cuando se prepara el anhídrido mixto para activar el
15 ácido carboxílico (II), puede recomendarse el siguiente pro-
cedimiento. Se hace reaccionar un mol del ácido carboxílico
(II) con alrededor de 2 moles de un haluro de alcóxicarboni-
lo inferior (v.g. cloroformiato de etilo, cloroformiato de
isobutilo) o un haluro de alcanóilo inferior (v.g. cloruro
20 de pivalóilo), en presencia de unos 2 moles de una base,
para formar un anhídrido mixto de fórmula:

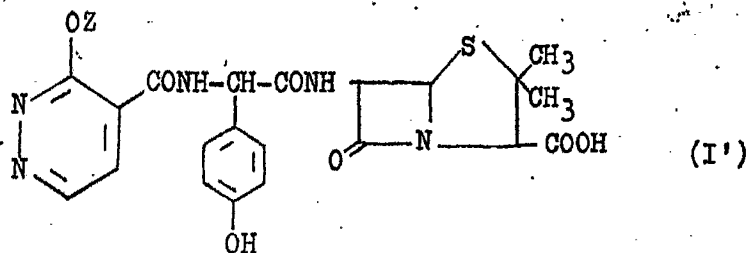


(II')

25 donde Z es acilo o alcóxicarbonilo inferior.

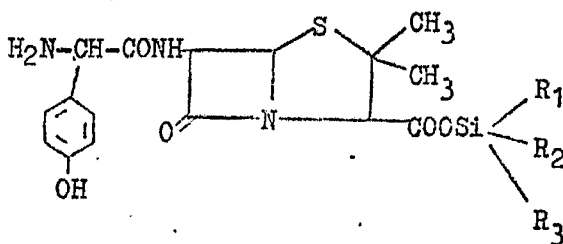
30

1
5 El producto de la amidación utilizando este anhídrido mixto puede ser representado por la fórmula :



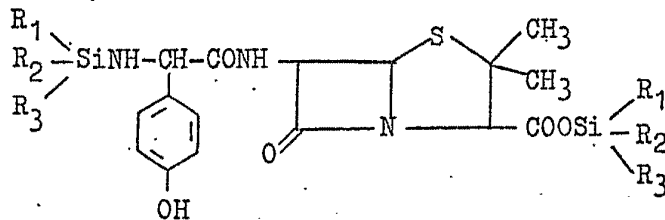
10 donde Z es el definido anteriormente, que puede ser convertido en la penicilina (I) por tratamiento con una base orgánica o inorgánica (v.g. carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, agua amoniacal, trietilamina, dime-
15 tilamina, 2-etilhexanoato potásico). La conversión también puede realizarse en condiciones ácidas, aunque habitualmente se prefieren las condiciones básicas.

20 El derivado de la amina (III) puede ser, por ejemplo, las sales, los ésteres o los compuestos N-sustituídos de la misma. Son ejemplos de sales las de los metales alcalinos (v.g. sodio, potasio), metales alcalino-térreos (v.g. calcio, bario), bases orgánicas (v.g. trimetilamina, trietilami-
25 na) y ácidos sulfónicos orgánicos (v.g. ácido toluensulfónico, ácido naftalensulfónico, ácido tetrahidronaftalensulfónico). Son ejemplos de los ésteres y de los compuestos N-sustituídos los siguientes:

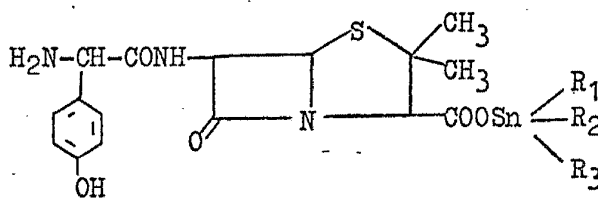


1

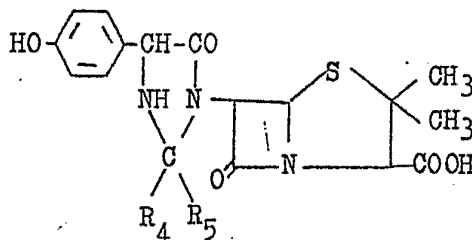
5



10

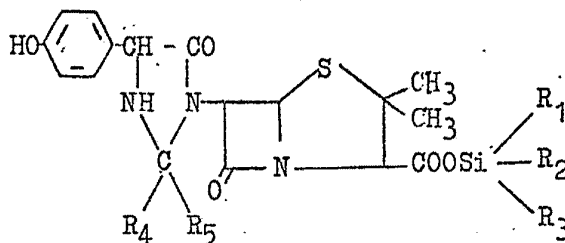


15

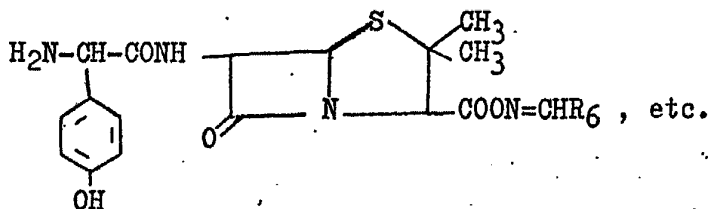


20

25



30



10

15

20

25

30

donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno de ellos alquilo inferior o alcoxi inferior, R_4 y R_5 son cada uno de ellos alquilo inferior y R_6 es alquilo inferior, arilo o un heterociclo.

Otros ejemplos de la unidad éster en los ésteres de la amina (III) son los siguientes: éster toluensulfoniletílico, éster p-nitrobencílico, éster bencílico, éster fenacílico, éster difenilmetílico, éster difenilmetílico sustituido, éster tritílico, éster benzoiloximetílico, éster alcanoil-(inferior)oximetílico, éster dimetilmetilenamínico, éster p-nitrofenílico, éster metilsulfonilfenílico, éster metiltiofenílico, éster terc-butílico, éster 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico, éster tricloroetílico, etc. Estas unidades éster son todas ellas empleadas convencionalmente como grupo protector de un radical ácido carboxílico en este campo. Estos ésteres pueden ser empleados en forma de sal como las obtenidas empleando ácidos sulfónicos orgánicos (v.g. ácido toluensulfónico, ácido tetrahidronaftalensulfónico).

Después de la amidación con el ácido carboxílico (II) o sus derivados, estos radicales éster pueden ser eliminados utilizando un procedimiento convencional como reducción o hidrólisis en condiciones tan suaves que no afectan al anillo de β -lactama del núcleo de penicilina.

1

En el tratamiento de las infecciones en los mamíferos, el compuesto de esta invención puede ser administrado por diversas vías tales como inyección intramuscular o intravenosa o instilación a una dosis diaria de 300 mg a 20 g en dosis fraccionadas, v.g. tres o cuatro veces al día.

5

El compuesto de esta invención puede ser configurado en forma de dosis unitaria convencional (v.g. soluciones, dispersiones, emulsiones, polvos, tabletas, cápsulas, etc.) en la forma conocida.

10

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la invención más exactamente sin limitarla a ellos.

EJEMPLO 1

15

A una solución de 8,0 g de trihidrato de ácido 6-(D-amino- α -p-hidroxifenilacetamido)penicilánico y 2,02 g de trietilamina en 40 ml de dimetilformamida se añaden 5,48 g de 3-hidroxipiridazin-4-carboxilato de p-nitrofenilo mientras se agita a la temperatura ambiente y luego se continúa agitando a la misma temperatura durante 40 minutos. Después de la adición de 3,16 g de 2-etilhexanoato sódico a la mezcla de reacción, se continúa agitando durante 15 minutos.

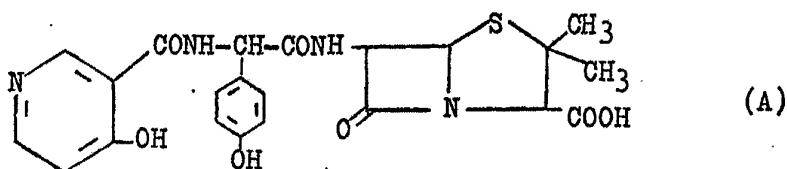
20

Una pequeña cantidad de materia no disuelta se elimina por filtración y el filtrado se mezcla con 200 ml de diclorometano y 200 ml de acetona. Los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan sucesivamente con diclorometano, acetona y éter y se secan pentóxido de fósforo a presión reducida para dar 9,0 g de la sal sódica del ácido 6-[D-2-(3-hidroxipiridazin-4-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico, p.f. 218-220°C. (desc.).

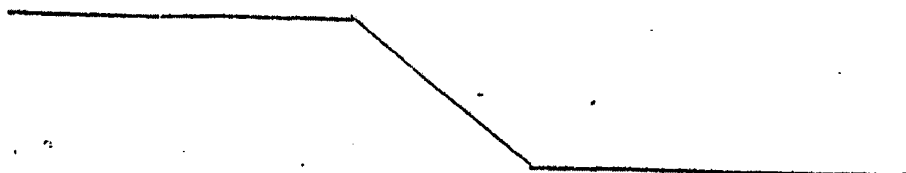
25

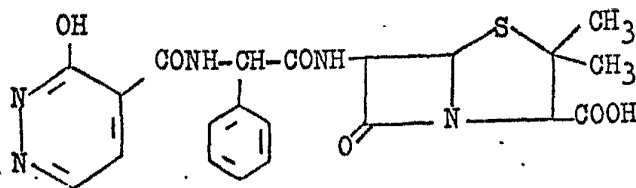
30

La actividad antibacteriana in vitro e in vivo del ácido 6-[D-2-(3-hidroxi-piridazin-4-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico, (denominado en adelante "Compuesto (I)") contra diversos organismos fue comparada con dos penicilinas típicas y representativas descritas en la publicación de patente japonesa (no examinada) nº 92.391/73, es decir, el ácido 6-[D-2-(4-hidroxi-piridin-3-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico (denominado en adelante "Compuesto (A)"):



y el ácido 6-[D-2-(3-hidroxi-piridin-4-carbonamido)-2-fenilacetamido]penicilánico (denominado en adelante "Compuesto (B)"):





Las concentraciones mínimas de inhibición medias obtenidas con el Compuesto (I) y Compuesto (A) contra 170 aislados bacterianos procedentes de pacientes de hospitales que representan ocho géneros están indicados en la Tabla I, que muestra que la actividad antibacteriana del Compuesto (I) es superior a la del Compuesto (A), especialmente contra organismos como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Enterobacter aerogenes* y *Serratia*.

TABLA I

<u>Organismo</u>	<u>Número de aislados clínicos</u>	<u>Concentración mínima de inhibición media (µg/ml)</u>	
		<u>Compuesto (I)</u>	<u>Compuesto (A)</u>
Staphylococcus aureus	37	13	21
Escherichia coli	23	12	14
Klebsiella pneumoniae	26	21	73
Proteus vulgaris	7	8,8	115
Proteus morgani	14	4,4	50
Enterobacter aerogenes	8	25	100
Serratia	6	31	>200
Pseudomonas aeruginosa	49	10	5

Nota : El Compuesto (I) y el Compuesto (A) fueron sometidos al ensayo en forma de sal sódica. La concentración mínima inhibitoria (CMI) se determinó utilizando el

método de dilución en placa de agar recomendado por la Sociedad Japonesa de Quimioterapia.

Las actividades relativas del Compuesto (I), Compuesto (A) y Compuesto (B) contra diversas infecciones intraperitoneales en ratones, evaluadas por las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) y las dosis protectoras promedias medias (administradas subcutáneamente) están indicadas en la Tabla II, de donde se deduce que los valores DF_{50} del Compuesto (I) son marcadamente superiores a los del Compuesto (A) y del Compuesto (B), especialmente contra organismos tales como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

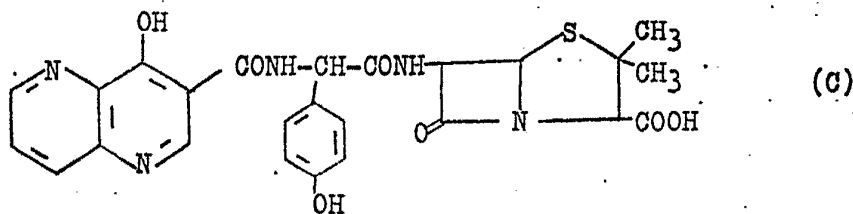
TABLA II

Organismo	No de cepas	CMI ($\mu\text{g/ml}$)			DP ₅₀ (mg/kg)		
		Com- puesto (I)	Com- puesto (A)	Com- puesto (B)	Com- puesto (I)	Com- puesto (A)	Com- puesto (B)
<i>Escherichia coli</i>	37	12,5	12,5	12,5	31	-	57
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ	6,25	12,5	12,5	3,2	3,0	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	12,5	100	12,5	31	>150	71
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	25	100	25	36	120	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6,25	3,13	-	25	100	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	T	25	-	12,5	35	-	160
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NC-5	12,5	-	12,5	22	-	180

Nota : El Compuesto (I), el Compuesto (A) y el Compuesto (B) fueron sometidos al ensayo en forma de sal sódica.

1 Para cada prueba, se usaron ocho ratones machos de la variedad ICR-SLC para cada nivel de dosis. La C.M.I. se determinó mediante el método por dilución en caldo nutritivo. Para la determinación del PD₅₀, se efectuó un tratamiento subcutáneo dos veces, v.g. 1 y 4 horas después de la infección.

5 Luego, la actividad antibacterial in vitro e in vivo del Compuesto (I) contra varios organismos y los perfiles farmacocinéticos del Compuesto (I) fueron comparados con los de un compuesto típico y representativo descrito en la patente alemana (publicada) nº 2.362.279, es decir, el ácido 6-[D-2(4-hidroxi-1,5-naftiliden-3-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico (en adelante denominado "Compuesto (C)" de fórmula:



25 Las concentraciones mínimas inhibitorias obtenidas con los Compuestos (I) y (C) contra los siguientes organismos que representan seis tipos, se representan en la Tabla III.

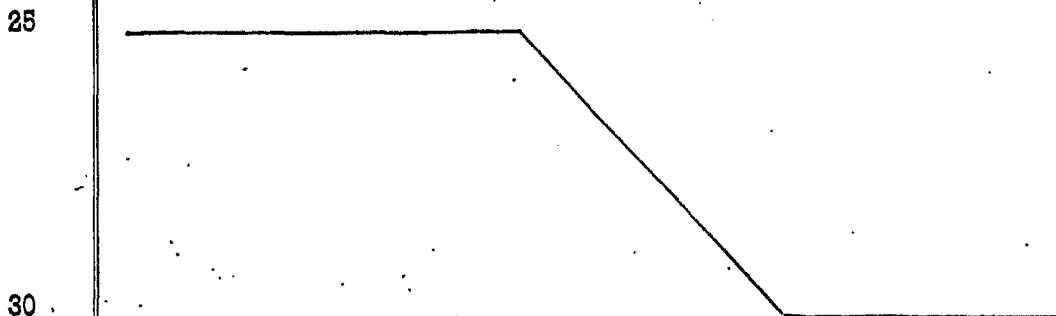


TABLA III

Organismo	Cepa No	CIM ($\mu\text{g/ml}$)	
		Compuesto (I)	Compuesto (C)
Staphilococcus aureus	209P	0,39	0,78
Escherichia coli	NIHJ	6,25	1,56
Proteus mirabilis	GN 2425	6,25	1,56
Proteus vulgaris	HX19	0,025	0,025
Klebsiella pneumoniae	PCI602	12,5	12,5
Pseudomonas aeruginosa	104	1,56	1,56

Nota: El Compuesto (I) y el Compuesto (C) fueron sometidos a ensayo en forma de sal sódica.

Se entiende por la Tabla III que la actividad antibacterial del Compuesto (I) es superior a la del Compuesto (C) contra organismos tales como el Staphiloccoccus aureus pero inferior contra organismos tales como el Escherichia coli y Proteus mirabilis.

Las concentraciones mínimas inhibitorias medias obtenidas con el Compuesto (I) y el Compuesto (C) contra 60 bacterias aisladas de pacientes de hospital, representan dos tipos y se muestran en la Tabla IV que demuestra que la actividad antibacterial del Compuesto (I) es superior a la del Compuesto (C) contra organismos tales como el Staphilococcus aureus y el Streptococcus faecalis.

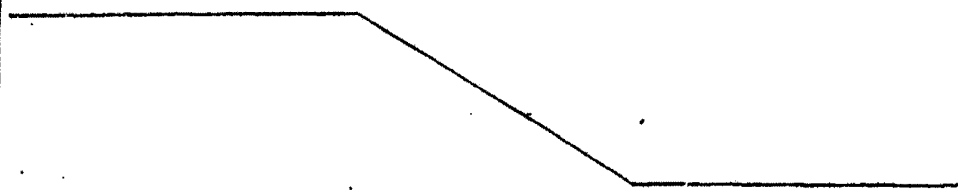


TABLA IV

Organismo	No de cepas	Concentración mínima inhibi- toria media (µg/ml)	
		Compuesto (I)	Compuesto (C)
Staphylococcus aureus	37	15	60
Streptococcus faecalis	23	2,0	3,8

Nota : El compuesto (I) y el Compuesto (C) fueron sometidos a ensayo en forma de sal sódica. La CMI fué determinada usando el método de dilución en placa de agar.

Las actividades relativas del Compuesto (I) y el Compuesto (C) contra varias infecciones intraperitoneales en ratones evaluados mediante concentraciones inhibitorias mínimas y medios de dosis medias de protección (administradas subcutáneamente) se muestran en la Tabla V.

TABLA V

Organismo	Cepa No	CMI (µg/ml)		PD ₅₀ (mg/kg)	
		Com- puesto (I)	Com- puesto (C)	Com- puesto (I)	Com- puesto (C)
Staphylococcus aureus	A24	0,39	1,56	2,0	32
Streptococcus faecalis	F10	1,56	1,56	1,1	6
Klebsiella pneumoniae	1	6,25	6,25	16	18
Pseudomonas aeruginosa	TS	6,25	3,13	22	15

Nota: El Compuesto (I) y el Compuesto (C) fueron sometidos a ensayo en forma de sal sódica. Para cada ensayo se usaron cinco ratones machos de la variedad ICR-SLC en cada nivel de

1 dosis. La CMI fue determinada por el método de dilución en
caldo nutriente.

5 Para la determinación del PD_{50} , se efectuó el
tratamiento subcutáneo por tres veces, v.g. 1, 3 y 5 horas
después de la infección.

10 Se entiende por la Tabla V que los valores
 PD_{50} del compuesto (I) son marcadamente superiores a los del
Compuesto (C) contra organismos tales como *Staphylococcus*
aureus y *Streptococcus faecalis* y aproximadamente igual con-
tra el *Klebsiella pneumoniae*, pero contra el *Pseudomonas aeru-*
ginosa, el valor PD_{50} del Compuesto (I) es inferior al del
Compuesto (C).

15 Los datos siguientes se relacionan con los per-
files farmacocinéticos del Compuesto (I) comparados con el
Compuesto (C).

20 Así, se dan los grados de combinación proteica
en el suero humano del Compuesto (I) y del Compuesto (C) en
la Tabla VI, de donde se deduce que el Compuesto (I) presen-
ta un menor grado de combinación proteica que el Compuesto
(C) y el primero es menos inactivado en el suero cuando es
administrado.

TABLA VI

Compuesto	Grado de combinación con el suero humano(%)	
	Método por ultrafil- tración	Método por ultracen- trifugación
(I)	58	60
(C)	90	92

25 Nota : El Compuesto (I) y el Compuesto (C) fueron sometidos
al ensayo en forma de sal sódica.

30 Las concentraciones máximas en suero del Com-

1 puesto (I) y del Compuesto (C) en ratones de la variedad ICR después de la administración subcutánea a 50 mg/kg se encuentran en la Tabla VII.

TABLA VII

5

Compuesto	Nivel de suero (µg/ml)			
	1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hr.
(I)	69	35	14	3
(C)	44	32	8	5

10

Nota : El Compuesto (I) y el Compuesto (C) fueron sometidos a ensayo en la forma de sal sódica. Para el ensayo, se usaron tres ratones machos de la variedad ICR-SLC.

15

El bioensayo se efectuó mediante el método de disco utilizando Bacillus subtilis.

La relación de excreción urinaria del Compuesto (I) y el Compuesto (C) seguida de una administración intramuscular de 20 mg/kg en ratas machos de la variedad Wistar-HLA se presenta en la Tabla VIII.

20

TABLA VIII

Compuesto	Relación de excreción urinaria (%)		
	0-6 hrs.	6-24 hrs.	0-24 hrs.
(I)	54	1,0	55
(C)	19,5	0,5	20

25

Nota : El Compuesto (I) y el Compuesto (C) fueron sometidos a ensayo en la forma de sal sódica.

30

La toxicidad aguda del Compuesto (I) y del Compuesto (C) en ratones de la variedad ICR, cuando se administran por vía intraperitoneal, se encuentra en la Tabla IX.

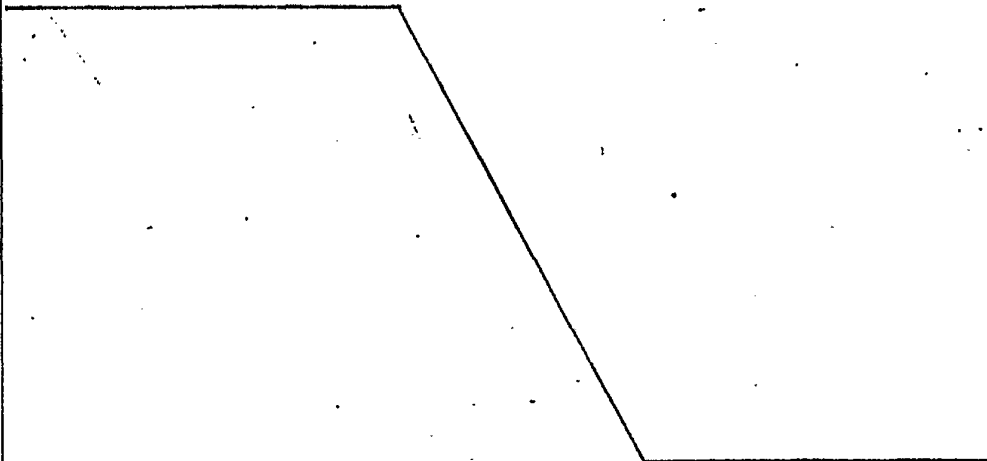
TABLA IX

Compuesto	DL ₅₀ (mg/kg)
(I)	7100
(C)	3100

Nota: El Compuesto (I) y el Compuesto (C) fueron sometidos al ensayo en forma de sal sódica.

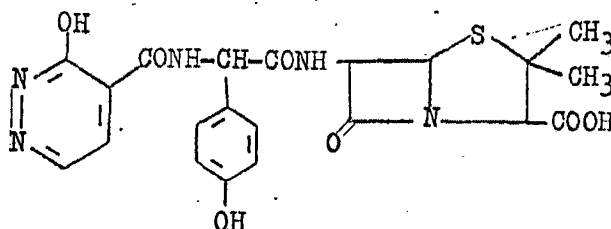
De los resultados mostrados se deduce que el Compuesto (I) presenta excelentes características como agente quimioterapéutico. Los mayores niveles en suero y el mayor ritmo de recuperación urinaria del Compuesto (I) prometen una mayor protección en el tratamiento de varias enfermedades infecciosas incluidas las infecciones del tracto urinario causadas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

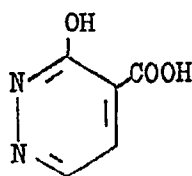


REIVINDICACIONES

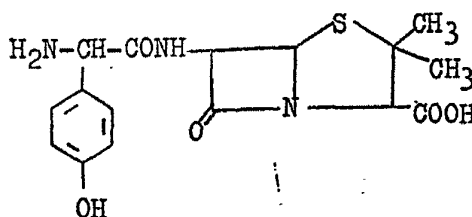
1. - Un procedimiento para la producción de ácido 6-
(D-2-(3-hidroxipiridazin-4-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)
acetamido) penicilánico) de fórmula:



y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, que
consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



o sus derivados con un compuesto de fórmula:



o sus derivados.

2. - Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la reacción se realiza en un disolven-
te inerte, preferiblemente a una temperatura inferior a
50° C.

3. - Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 6- [D-2-(3-
HIDROXIPIRIDAZIN-4-CARBONAMIDO)-2-(P-HIDROXIFENIL) ACETA-
MIDO] PENICILANICO)

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintiuna pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 13 febrero 1.976

5 BERNARDO UNGRIA

P.P. 

10

15

20

25

30