DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.881

REQUERENTE: G.D. SEARLE & CO., norte-americana, industrial, Chicago, Illinois 60680 Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "MÉTODO PARA A UTILIZAÇÃO DE PROSTAGLANDINAS PARA INIBIÇÃO DA DETERIORAÇÃO DAS CARTILAGENS"

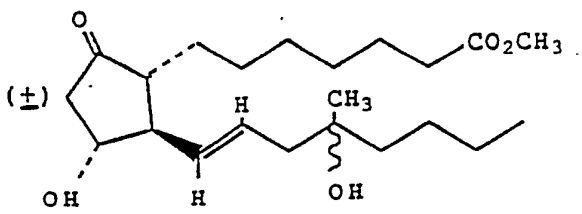
INVENTORES: John T. Dingle e Michael J. Shield

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.
Reino Unido, 28 de Fevereiro 1990, No.9004482.7

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito ao método para a utilização de uma prostaglandina, para a inibição da deterioração das cartilagens, num paciente susceptível de uma tal deterioração, pela administração, ao paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma prostaglandina da fórmula



==========

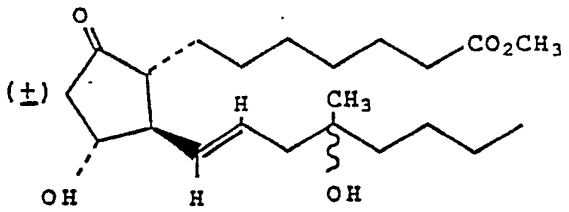
G. D. SEARLE & CO.

"METODO PARA A UTILIZAÇÃO DE PROSTAGLANDINAS PARA INIBIÇÃO DA DETERIORAÇÃO DAS CARTILAGENS"

sendo a gama de dosagem deste composto de cerca de 50 até cerca de 800 mg por quilograma de peso corporal por dia.

Antecedentes do Invento

O invento, desta Memória Descritiva, diz respeito ao emprego de determinadas prostaglandinas, para a inibição da deterioração das cartilagens e para impedir a inibição da síntese das cartilagens, num paciente susceptível de tal deterioração das cartilagens e de tal inibição da síntese das cartilagens. Tem-se verificado que a administração de uma prostaglandina da fórmula:



pode exibir um efeito de inibição da deterioração das cartilagens, e pode promover a reparação da cartilagem humana, que se tenha tornado susceptível à deterioração das cartilagens.

Os compostos das prostaglandinas e a sua preparação encontram-se descritos nas Patentes Nº 3.965.143 e Nº 4.060.691, ambas dos Estados Unidos da América. Os compostos prostaglandina, desta Memória Descritiva, são adquiríveis no mercado sob o nome USAN (United States Adopted Name) de misoprostol, como um produto farmacêutica, que tem sido aceite para o emprego no tratamento de úlceras originadas pelos medicamentos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (NSAID), em muitos países, incluindo os Estados Unidos da América, e que

é adquirível no mercado, por prescrição em tais países.

Tem sido reconhecido, durante mais de 2 décadas, que a cartilagem é capaz de degradação e síntese da sua matriz extracelular (Dingle, J.T. "The Role of Lysosomes in Connective Tissues Disease", em Hill, A. G., ed) Modern Trends in Rheumatology, pp. 110-120, Butterworths 1966. E, agora, reconhecido que a reparação da deterioração das cartilagens é possível, Nakata, et al " The Injury and Repair of Human Articular Cartilage: A Morphological Study of 192 Cases of Osteoarthritis" J. Japan. Orthop. Ass. 1986, 60, páginas 763 a 775. Tendo em vista que o reconhecimento da deterioração das cartilagens, bem como a reparação da deterioração das cartilagens, pode ser controlável, é desejável descobrirem-se compostos, que possam ser administrados, como agentes farmacêuticos (medicamentos), para o tratamento de pacientes susceptíveis de, ou exibindo a, deterioração das cartilagens, ou susceptíveis da inibição da síntese das caetilagens, para inibir tal deterioração das cartilagens e/ou para potenciar a reparação da deterioração das cartilagens, dominando a inibição da síntese das cartilagens.

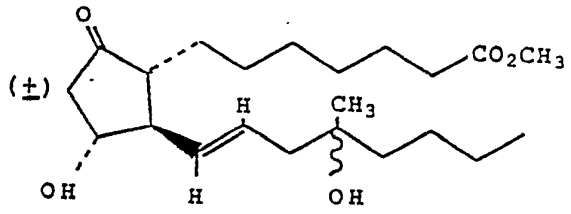
Os medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (NSAID) foram empregados , durante muito tempo, no tratamento da osteoartritite (OA) e da artrite reumatoide (RA), para proporcionar o alívio da dor associada a tais doenças, e para aumentar a gama do movimento, nos pacientes com tais doenças. Tem-se verificado que alguns medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais podem inibir a síntese das cartilagens ou impulsionar a deterioração das cartilagens. Deste modo, não só a deterioração das cartilagens pode surgir, devido à doença, artrite reumatoide ou osteoartrite, mas também os produtos farmacêuticos, indicados para o tratamento de tais osteoartrite e artrite reumática, podem, também exibir determinadas propriedades de deterioração das cartilagens.

Tem-se verificado, durante muitos anos, que os condrócitos das cartilagens articulares retêm a sua capacidade para sintetizar os componentes das matrizes, através de toda a vida, e exibem a capacidade para absorver o sulfato e formar novos glicosaminoglicanos (GAG). Seria desejável identificar um composto, que pudesse ser empregado, como um produto farmacêutico, para potenciar e/ou impulsionar a síntese e a restauração da cartilagem, num paciente em que a cartilagem se tivesse deteriorado, ou fosse susceptível de tal deterioração.

Tem-se verificado que a acção catabólica da citocina IL1(hrIL1) desempenha uma função importante nas doenças inflamatórias e uma função na deterioração das cartilagens. A supressão da produção de ILI é possível, empregando-se PGEs exógenos, Bodger et al., "Immuno Modulatory Approaches To The Treatment of inflammation" in (Johns, W.F. ed.) Section 4; Endocrinology, Immunology and Metabolic Disorders Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1988, pp. 171-180 Academic Press Inc.; Kunkel, et al., "Arachadonic Acid Metabolites Regulate Interleukin 1 Production" Biochem. Biophys. Res. Commun. 1985, 128, 892-897.; e Numo, et al. " Presente Status and New Prospectives in Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy" Scand. J. Rheumatol. 1987, Supplement 66, 75-83. Tendo em vista a função de IL1, na degenerescência das cartilagens, é muito desejável descobrir-se um composto, que possa deminuir os efeitos negativos de IL1 sobre a degenerescência das cartilagens.

Sumário do Invento

O invento aqui referido diz respeito ao emprego de uma prostaglandina, da estrutura que se segue, para inibir a deterioração das cartilagens:



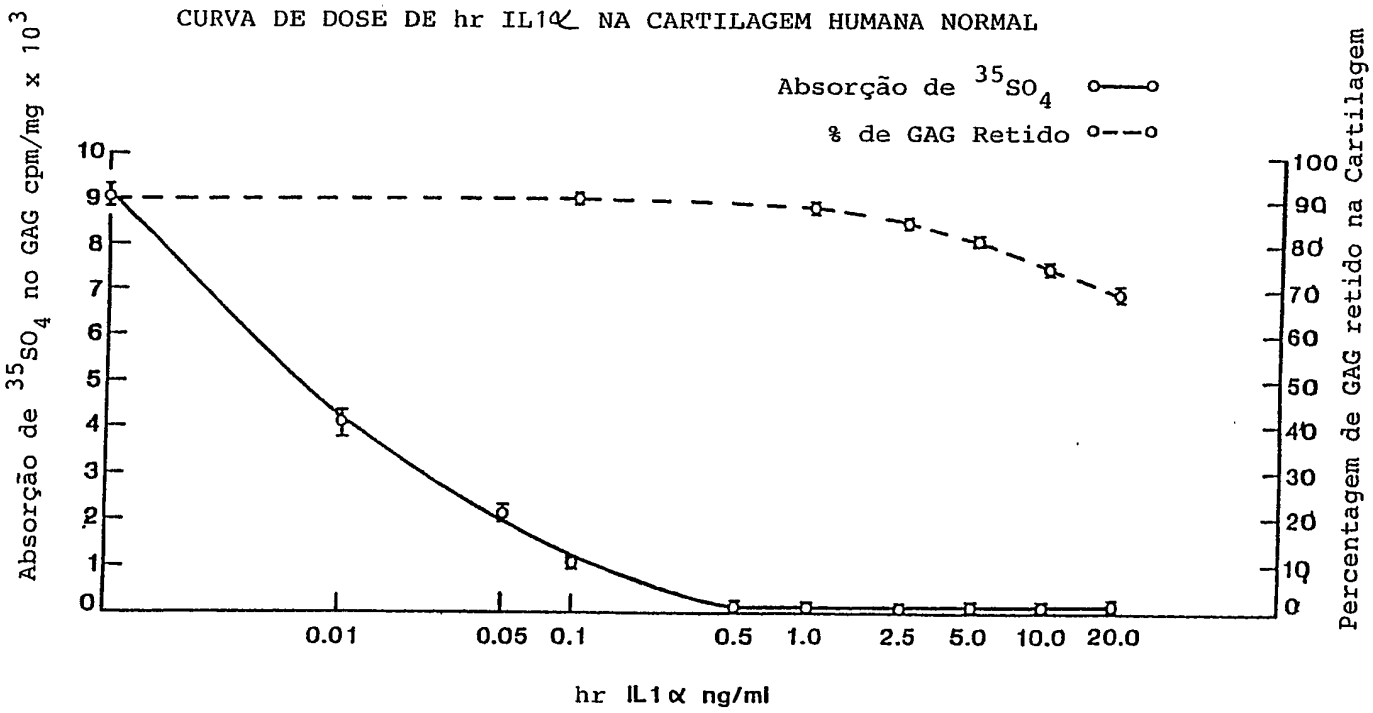
em doentes susceptíveis de uma tal deterioração. A prostaglandina é administrada ao paciente, numa quantidade eficiente de inibição de deterioração das cartilagens, quantidade essa que está mencionada, nesta Memória Descritiva, para designar uma quantidade suficiente para vencer a inibição da síntese das cartilagens.

O invento desta Memória Descritiva diz, também, respeito a um processo para inibir o efeito de deterioração de IL1, sobre a integridade das cartilagens, pela administração de uma prostaglandina da estrutura precedente, numa qauntidade eficiente de inibição de IL1. A administração da prostaglandina inibe a inibição originada pelo IL1 da síntese das cartilagens e da deterioração das cartilagens e impulsiona a regeneração, ou a reconstrução, das cartilagens.

Descrição Resumida do Desenho

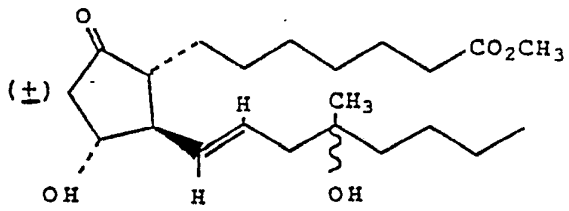
A Figura 1 é um gráfico da curva das doses de IL1α e numa cartilagem humana normal.

FIG.1


CURVA DE DOSE DE hr IL1∝ NA CARTILAGEM HUMANA NORMAL
Absorção de $^{35}SO_4$
% de GAG Retido
Absorção de $^{35}SO_4$ no GAG cpm/mg x 10^3
Percentagem de GAG retido na Cartilagem
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
0.01 0.05 0.1 0.5 1.0 2.5 5.0 10.0 20.0
hr IL1∝ ng/ml

Descrição Pormenorizada do Invento

O invento desta Memória Descritiva envolve o emprego de uma prostaglandina da estrutura, que se segue:



para inibir a deterioração das cartilagens e para inibir a síntese das cartilagens, em pacientes susceptíveis de uma talde-terioração e de uma tal inibição da sintese das cartilagens. A prostaglandida pode ser empregada num processo de tratamento para um tal paciente. O processo é levado a efeito pela adminis tração ao paciente, susceptível de deterioração das cartilagens de uma quantidade eficiente da prostaglandina, de inibição da deterioração das cartilagens.

Em virtude da actividade dos compostos, desta Memória Descritiva, em inibir a deterioração das cartilagens, os compostos são proveitosos na inibiçãopda derioração das cartilagens, que pode surgir como um resultado de uma doença natural, tal como a osteoartrite ou a artrite reumatoide, ou uma doença provocada, tal como pode surgir pela administração de terapia de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. Um médico, ou um veterinário, com experiência normalmente

técnica, pode determinar se um paciente submetido exibe a, ou é susceptível da, degenerescência articular, provocada pela deterioração das cartilagens.

Os compostos podem ser administrados em formas de dosagem oral, tais como os comprimidos, as cápsulas, os geles suaves, as pílulas, os pós, os grânulos, os elixires, ou os xaropes.

Os compostos podem, também, ser administrados intravascularmente, intraperitonalmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intra-articularmente, ou topicamente, empregando-se modalidades conhecidas da técnica farmacêutica. Além de mais, eles podem ser administrados por via rectal, ou por via vaginal, em formas tais como os supositórios ou sondas. De um modo geral, a modalidade preferida da administração é por via oral. Para as composições farmacêuticas,"administradas por via oral, a prostaglandina será administrada, tipicamente, como uma mistura de diluentes, de excipientes, ou de veículos, todos farmacêuticos e adequados (designados)colectivamente, nesta Memória Descritiva, como materiais "veiculo"), seleccionados adequadamente, de acordo com a forma pretendida da administração, isto é, os comprimidos, as cápsulas, os geles suaves, os elixires, os xaropes, os rebuçados, todos por via oral, e outros afins, todos compatíveis com as técnicas farmacêuticas convencionais.

Por exemplo, para a administração por via oral, na forma de comprimidos ou de cápsulas, umazquantidade terapêuticamente eficaz de um, ou de mais, compostos do invento em consideração podem ser combinados com qualquer um dos veículos orais, inertes, aceitáveis farmacêuticamente,não tóxicos, tais como a lactose, o amido, a sacarose, a celulose, o estearato de megnésio, o fosfato dicálcico, o fosfato de cálcio, o manitol e outros afins, ou as suas diversas combinações. Para a administração por via oral, na forma de líquidos, tais como os geles suaves, os elixires, os xaropes, as gotas e outros

afins, uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma prostaglandina activa pode ser combinada com quaisquer veículos orais inertes, aceitáveis farmacêuticamente, não tóxicos, tais como a água, a solução salina, o etanol, o polietileno-glicol, propileno-glicol, o óleo de milho, o óleo de caroço de algodão, o óleo de amendoim, o óleo de sésamo, o álcool benzílico, tampões vários, e outros afins, ou as suas diversas combinações. Além de mais, quando for desejado, ou necessário, agentes de ligações, lubrificantes, agentes de desintegração e agentes para solidificação por pulverização, podem, também, ser incorporados na mistura. Os agentes de ligação adequados incluem o amido, a gelatina, os açucares naturais, os edulcorantes de milho, as gomas naturais e sintéticas tais como a acácia o alginato de sódio, a carboximetilcelulose, o polietileno-glicol, e as ceras, ou as suas combinações. Os lubrificantes, para emprego nestas modalidades de dosagem, incluem o ácido bórico, o benzoato de sódio, o acetato de sódio, o cloreto de sódio, e outros afins, os as suas combinações. Os agentes de desintegração incluem, sem limitação, o amido, a metilcelulose, o agar, a bentonite, a goma de guar, e outros afins, ou as suas combinações. Os agentes adulcorantes e aromatizantes e os conservantes podem, também, ser incluidos, quando apropriados. Para a administração intravascular, intra-articular, intraperitoneal, subcutânea, ou intramuscular, um ou mais compostos de invento em consideração podem ser combinados com um veículo adequado, tal como a água, a solução salina, a dextrose aquosa, e outros afins. Para a administração tópica, quantidades terapêuticas eficazes de um, ou mais, compostos podem ser combinados com crémes, óleos, ceras, gels, todos aceitáveis farmacêuticamente, e outros afins.

Sem se atender à via da administração seleccionada, as prostaglandinas desta Memória Descritiva são formuladas numa forma de dosagem aceitável farmacêuticamente, por processos convencionais, conhecidos dos peritos na técnica.

Sem se atender à via da administração seleccionada, uma quantidade terapêuticamente eficaz, não tóxica, de um, ou de mais, compostos é empregada, no tratamento. O regime de dosagem, para impedir a inibição da síntese das cartilagens, ou para inibir a deterioração das cartilagens, é seleccionado de acordo com uma diversidade de factores, incluindo o tipo, a idade, o peso, o sexo, e a situação médica do paciente, a gravidade da deterioração das cartilagens, a via da administração, e o composto específico empregado, no regime terapêutico. Um médico ou um veterinário, como experiência normalmente técnica, pode, facilmente, determinar e prescrever a quantidade eficaz do medicamento exigido para impedir, ou para refrear, o progresso da doença. Procedendo deste modo, o médico, ou o veterinário, pode empregar doses relativamente reduzidas a princípio, e subsequentemente aumentar a dose até se obter uma reacção máxima. As doses diárias do composto, para emprego no invento em consideração, estão, vulgarmente, compreendidas entre cerca de 50 e cerca de 800 miligramas por quilograma.

Os compostos desta Memória Descritiva podem ser combinados com uma diversidade de veículos aceitáveis farmacêuticamente, e podem ser administrados numa diversidade de formas de dosagem, tais como as pílulas, os comprimidos e os líquidos pré-formulados, bem como nas modalidades de dosagem prolongada.

Uma forma de dosagem sólida, estável, preferida especificamente, do composto (+7-)-11α,16-di-hidroxi-16-metil-9-oxoprost-13E-en-1-oato de metilo é uma composição estabilizada como a divulgada na Patente Nº 4 301 146 dos Estados Unidos da América. A formatação divulgada na Patente é a formulação estabilizada, adquirível no mercado, para misoprostol (nome, nos Estados Unidos da América, do composto químico designado no precedente). O misoprostol, adquirível no mercado, é estabilizado com a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), como está estabelecido na Patente. Para fins de utilização do

misoprostol, o misoprostol adquirível no mercado é aceitável para emprego no invento desta Memória Descritiva.

A utilidade das prostaglandinas desta Memória Descritiva, para a inibição da deterioração das cartilagens, foi verificada nos estudos que se seguem.

EXEMPLO 1

Foi seguido um processo normalizado da cultura de órgãos. Pedaços de cartilagens articulares (4x1x1 mm) são cultivados em DMEM e soro de vitela fetal a 5%, numa atmosfera de 5% de CO_2, a 30ºC. O meio da cultura é renovado de dois em dois dias, numa tentativa para manter o nível do composto submetido à avamiação. A integridade da cartilagem foi mantida pela retenção do glucosaminoglicano, empregando-se a técnica do corante azul de metileno, e os resultados estão expressos como uma percentagem, remanescente no tecido, no final da experiência. A actividade sintética dos condrócitos foi medida pela incorporação de $^{35}SO_4$ no glicosamido-glicano. Em algumas das avaliações, a incorporação da 3H-leucina na proteína foi medida como um index da viabilidade da célula.

Os resultados da experiência, levada a efeito empregando-se culturas de orgãos articulares de porcos, estão resumidos na Tabela 1. IL-alfa recombinanto humano a uma concentração de 1 ng/ml (nanogramas/milímetro). A esta concentração, foi responsável por uma perda de 68%, no conteúdo de glucosaminoglicano, durante o período de mais de 8 dias, ao passo que o controlo, quer com o veículo de misoprostol, quer com o misoprostol, a 200 ng/ml, revelou uma perda unicamente entre 4 e 7%. A cartilagem foi incubada na presença

de IL1 e misoprostol, a 50, 100 e 200 ng/ml. A 50, 100 e 200 ng/ml, verificou-se uma inibição significativamente elevada de IL1. A 100 ng/ml, a perda de glicosaminoglicano reduz-se a 34 por cento. A absorção de $^{35}SO_4$ em glicosaminoglicano revelou um efeito semelhante.

Os resultados revelam que as doses de 50 e de 100 ng/ml de misoprostol são capazes de uma inibição significativa da deterioração originadas por IL1 da cartilagem articular. A inibição não é total, mas pode ser devido aos diversos níveis de misoprostol no meio da cultura. O meio do tecido foi mudado de dois em dois dias, mas o misoprostol exibiu uma semi-vida curta, o que pode ser responsável pelos níveis reduzidos de misoprostol existentes, quando comparados com IL1 relativamente estável, que se encontrava presente, durante todo o período experimental. O efeito de misoprostol é considerado, tanto na retenção de glicosaminoglicano, como na inibição da absorção do sulfato por IL1. A experiência demonstrou, também, que o misoprostol não tem efeito directo nas cartilagens intacta.

Tabela 1

Efeito de Misoprostol em Cartilagem tratada com IL1

hrIL1α 1ng/ul + 0 Miso.	IL1 + Miso. 50ng/ml	IL1 + Miso. 100ng/ml	IL1 + Miso. 200ng/ml	OIL1 + Miso. 200ng/ml	OIL1 + Miso. Veículo
		% de Retenção de GAG no Tecido			
31,8 (1,8)	46,6+ (2,8)	65,4++ (4,5)	45,2+ (3,2)	95,6 (1,9)	92,6 (2,5)
		Absorção de $^{35}SO_4$ em GAG, cpm/mg x 10^3			
5,9 (0,5)	8,8+ (0,9)	12,3++ (1,8)	6,3 (0,8)	29,6 (1,2)	38,6 (2,0)
		Absorção de ^{3}H Leucina, cpm/mg.			
-	-	-	-	70,9 (4,8)	98,8 (4,7)

(SEM)
+ $p < 0.01$
++ $p < 0.001$

EXEMPLO 2

O determinação da curva da dosagem de hrILlα, na cartilagem articular humana.

Esta experiência foi levada a efeito para se investigar a acção do misoprostol, na reacção à dosagem de IL1, em complemento à síntese de glicosaminoglicano pela cartilagem humana. A síntese do glicosaminoglicano é reconhecida como importante, na manutenção e na restauração da cartilagem humana.

Foi utilizado um paciente masculino, de 15 anos de idade, para proporcionar a cartilagem articular, na investigação A. Na investigação B subsequente, foi empregada a cartilagem de um macho, de 24 anos de idade. As condições convencionais de cultura foram empregadas, em ambas as investigações, isto é, duranção de 8 dias, com uma mudança do meio aos 4 dias, e um impulso final com 5n Ci/ml de $^{35}SO_4$. A incorporação do isótopo no glicosaminoglicano foi medida depois da precipitação de CPC. No estudo inicial A tinha uma gama de dosagem de 2,5 a 20 ng/ml de hrIL1α. No trabalho subsequente, a curva das doses era de 0,01 a 20 ng/ml de hrIL1α. No estudooB, investigou-se o efeito de misoprostol em 2,5 ng/ml de hrIL1α. Um total de 70 repetições foi estabelecido para estudo A e de 90 repetições para o estudo B. Os resultados do estudo estão representados na Figura 1. A análise do gráfico revela que o efeito da citocina IL1-alfa é consideravelmente notável. Unicamente a 0,01 ng/ml de hrIL1α, se observou cerca de 50% de inibição. A 0,5 ng/ml de hrIl1α, verificou-se uma inibição quase total da síntese de glicosaminoglicano. Como se pode verificar pela Figura 1, as curvas de doses,para inibição da síntese e da libertação do glicosaminoglicano, na cartilagem humana normal, foram imprevistas. A inibição da síntese, com doses reduzidas de IL1 realçam a importância da citocina IL1, na prevenção da reparação normal. Se a libertação episódico de quantidades reduzidas da citocina IL1 constitui uma

parte da patologia da osteoartrite, o IL1 é capaz de causar, num período longo, a deterioração articular, sem uma acção catabólica aumentada, isto é, impedindo a síntese normalmente, que é essencial para a manutenção da integridade da cartilagem articular, em face de uma movimento normal.

EXEMPLO 3

O efeito de misoprostol, na acção de IL1 sobre a cartilagem articular humana.

Esta experiência foi levada a efeito, para se determinar a acção de misoprostol sobre a acção de IL1 na cartilagem. Um total de 160 repetições foi efectuado. A experiência investigou a inibição da síntese de glicosaminoglicano pela cartilagem articular humana em relação à gama de concentrações de IL1 de 0,01 a 1 ng/ml. O misoprostol foi investigado numa gama de 0,1 a 100 ng/ml.

A cartilagem de macho, de 22 anos de idade, foi empregada, nesta experiência. O período experimental foi mantido até 4 dias, sendo o meio mudado todas as 24 horas. O tecido foi impulsionado aos 4 dias, com 5 µCi/ml de $^{35}SO_4$, pela maneira convencional, e a sua incorporação em glicosaminoglicano foi medida, depois da precipitação de CPC.

Os resultados do estudo estão representados na Tabela 2. Pode verificar-se, pela Tabela 2, que 0,01 ng/ml de hrIL/1 produziu cerca de 50% de inibição da síntese de glicosaminoglicano. A inibição total foi obtida entre 0,1 e 1 ng/ml de IL1. O misoprostol foi eficiente num nível de 50% de inibição com IL1. Pode verificar-se, pela Tabela, que

existe uma protecção significativa a 10 ng/ml e a 100 ng/ml. Manifestou-se uma protecção total, contra a acção de 0,01 ng/ml de hrIL1α. Mesmo a níveis mais baixos de misoprostol, este exibiu alguma protecção, a partir de cerca do grau de 1 ng/ml. A concentração mais elevadas de IL1, por exemplo 0,1 ng/ml em que uma inibição muito substâncial da síntese de glicosaminoglicano se verifica (superior a 85%), o misoprostol foi ineficaz até 100 ng/ml, em que se manifestou uma actividade protectora modesta.

A estudo revela, inequivocamente que o misoprostol é capaz de impedir a acção de hrIL1α, na inibição da síntese do glicosaminoglicano na cartilagem articular de um adulto humano normal. Os níveis de IL1, empregados neste estudo, são inferiores aos verificados nos fluídos de pacientes com efusões agudas (0,5 a 5 ng/ml de IL1 beta[buff]; 1,2 ng/ml [Nuri e outros]), mas são considerados realístas para as doenças crónicas. Da curva das reacções às doses, pode verificar-se que se pode bem esperar que mesmo os níveis reduzidos de IL1 tenham um efeito substancial na integridade da cartilagem humana (especialmente a longo prazo), se a libertação de IL1 se mantiver, quer episodicamente, quer consistentemente, durante um período de tempo. O impedimento da acção de IL1, pelo misoprostol, realça o emprego de misoprostol, na manutenção da integridade do tecido.

TABELA 2

O efeito de misoprostol, na inibição originada por IL1 da síntese GAG, pela cartilagem articular humana

A absorção de $^{35}SO_4$, em GAG (cpm/mg).

	Concentração de misoprostol ng/ml.				
IL1 conc. ng/ml	0	0,1	1,0	10,0	100,0
0	5737 (306)	-	-	-	-
0,01	2591 (215)	3086 (306)	2919 (244)	3532+ (280)	5560++ (541)
0,1	966 (108)	1113 (119)	1062 (71)	1102 (165)	1442+ (74)
1,0	209 (31)	183 (23)	171 (14)	219 (28)	193 (26)

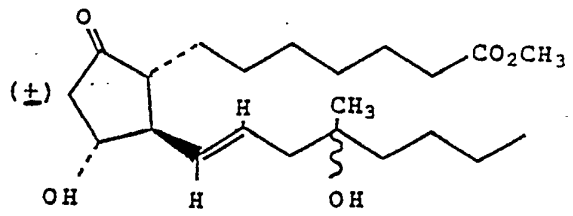
Sig. dif. do controlo

\+ p = 0.01
++ p = 0.001

(SEM)

R E I V I N D I C A Ç Õ E S:

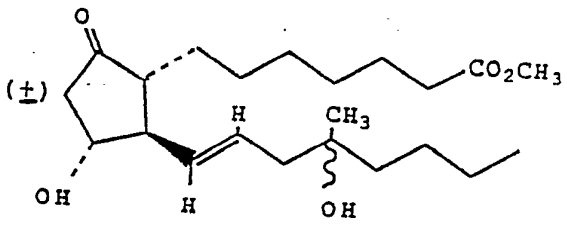
1ª. - Método para a inibição da deterioração das cartilagens, num paciente susceptível de uma tal deterioração, caracterizado por compreender a administração, a um paciente susceptível da deterioração das cartilagens, de uma quantidade eficaz, para a inibição da deterioração das cartilagens, de uma prostaglandina da fórmula



sendo a gama de dosagem deste composto de cerca de 50 até cerca de 800 mg por quilograma de peso corporal por dia.

2ª. - Método de acordo com a reivinddicação 1, caracterizado por a prostaglandina ser (±)11α,16-di-hidroxi-16-metil-9-oxiprost-13E-en-1-oato de metilo.

3ª. - Método para a inibição do efeito da deterioração de IL1, na inteireza das cartilagens, pela deterioração directa ou inibição da sintese das cartilagens, caracterizado por compreender a administração, a um paciente susceptível de um tal efeito de deterioração, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma prostaglandina da fórmula



sendo a gama de dosagem deste composto de cerca de 50 até cerca de 800 mg por quilograma de peso corporal por dia.

4ª. - Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a prostaglandina ser (±)11α,16--di-hidroxi-16-metil-9-oxiprost-13E-en-1-oato de metilo.

Lisboa, 26-de Fevereiro de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA