

(11) **Número de Publicação:** PT 858330 E

(51) **Classificação Internacional:** (Ed. 6 )  
A61K031/20 A

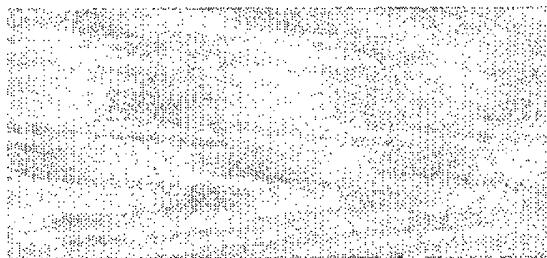
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) <b>Data de depósito:</b> 1996.08.19	(73) <b>Titular(es):</b> ALCON LABORATOIRES, INC. 6201 SOUTH FREEWAY FORT WORTH TEXAS 76134-2099	US
(30) <b>Prioridade:</b> 1995.10.31 US 551021		
(43) <b>Data de publicação do pedido:</b> 1998.08.19	(72) <b>Inventor(es):</b> JOHN M. YANNI DANIEL A. GAMACHE STEVEN T. MILLER	US US US
(45) <b>Data e BPI da concessão:</b> 2000.12.13	(74) <b>Mandatário(s):</b> JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA	PT

(54) **Epígrafe:** COMPOSIÇÕES CONTENDO DERIVADOS DO ÁCIDO HIDROPEROXI-ICOSATETRAENÓICO E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES DO GLOBO OCULAR SECO

(57) **Resumo:**

COMPOSIÇÕES DE UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES DO GLOBO OCULAR SECO



FOLHA DO RESUMO

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
N.º 858.330		N.º Objectos		N.º Desenhos	
N.º 11		DATA DO PEDIDO		22	
<p>REQUERENTE (71) <b>ALCON LABORATORIES, INC., norte-americana, industrial, com sede em</b> (NOME E MORADA) <b>6201 South Freeway, Fort Worth Texas 76134-2099, Estados Unidos da</b> <b>América</b></p>					
CÓDIGO POSTAL					
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) <b>YANNI, JOHN; M.; GAMACHE, DANIEL, A. e MILLER, STEVEN, T.</b>					
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)			FIGURA ( para interpretação do resumo)		
DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO			
EPIGRAFE (54) <b>"COMPOSIÇÕES CONTENDO DERIVADOS DO ÁCIDO</b> <b>HIDROPEROXI-ICOSATETRAENÓICO E MÉTODOS</b> <b>DE UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE PERTUBAÇÕES</b> <b>DO GLOBO OCULAR SECO"</b>					
RESUMO (max. 150 palavras) (57)					
<p>Divulgam-se composições que contêm um derivado de HETE e métodos da sua utilização para o tratamento do globo ocular seco.</p>					
<p><small>Este documento é de propriedade do INPI. Sua reprodução, total ou parcial, é vedada sem autorização escrita do INPI. A utilização não autorizada é crime previsto no art. 205 do Código Penal e na Lei de Propriedade Industrial. O INPI não se responsabiliza por eventuais danos causados por erros ou omissões no documento.</small></p>					

## Descrição

### **“Composições contendo derivados do ácido hidroperoxí-icosatetraenoíco e métodos de utilização no tratamento de perturbações do globo ocular seco”**

A presente invenção refere-se a composições que contêm certos metabólitos de ácido araquistidónico para a sua utilização no tratamento do globo ocular seco.

#### Enquadramento Geral da Invenção

Globo ocular seco, também conhecido genericamente como *keratoconjunctivitis sicca*, é uma perturbação oftalmológica comum que afecta milhões de americanos todos os anos. A condição está particularmente espalhada entre mulheres pós-menopausais devido às alterações hormonais que se seguem à cessação da fertilidade. O globo ocular seco pode afectar um paciente com severidade variável. Nos casos suaves, um paciente pode experimentar a sensação de queimadura, uma sensação de secura e irritação persistente tal como é muitas vezes provocada por pequenos argueiros que se alojam entre a pálpebra e a superfície do globo ocular. Em casos severos, a visão pode ser substancialmente prejudicada. Outras doenças, como doença de Sjogren e *cicatricial pemphigoid*, manifestam complicações de globo ocular seco.

Embora pareça que o globo ocular seco possa resultar de um certo número de causas patogénicas não relacionadas, todas as apresentações das complicações compartilham um efeito comum que é a rotura da película da lágrima pré-ocular que resulta na desidratação da superfície exterior exposta e muitos dos sintomas acima referidos (Lemp, *Report of the Nation Eye Institute Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes*, The CLAO Journal, Volume 21, Número 4, páginas 221-231 (1995)).

Os especialistas têm adoptado diversas tentativas para o tratamento do globo ocular seco. Uma tentativa comum tem sido suplementar e estabilizar a película de lágrimas oculares usando as assim chamadas lágrimas artificiais instiladas ao longo do dia. Outra tentativa tem sido a utilização de insertos oculares que proporcionam um substituto das lágrimas ou estimulam a produção endógena de lágrimas.

Exemplos da tentativa de substituição das lágrimas incluem a utilização de soluções salinas isotónicas tamponizadas, soluções aquosas que contêm polímeros solúveis em água e que tornam as soluções mais viscosas e assim menos facilmente vertidas pelo globo ocular. A reconstituição das lágrimas é também tentada fornecendo um ou mais componentes da película das lágrimas tais como fosfolípidos e óleos. Exemplos destas tentativas de tratamento são divulgadas nas patentes norte-americanas N<sup>os</sup> 4 131 651 (Sha et al.), 4 370 325 (Packman), 4 409 205 (Shively), 4 744 980 e 4 883 658 (Holly), 4 914 088 (Glonek), 5 075 104 (Gressel et al.) e 5 294 607 (Glonek et al.).

Patentes norte-americanas que se referem à utilização de insertos oculares no tratamento do globo ocular seco incluem 3 991 759 (Urquhart). Outra terapia semissólida inclui a administração de carraguinanos (5 403 841) que gelificam após contacto com a película de lágrimas que ocorrem naturalmente.

Outra tentativa recente envolve a utilização de substâncias lubrificantes em vez de lágrimas artificiais. A patente norte-americana N<sup>o</sup> 4 818 537 (Guo) divulga a utilização de uma composição lubrificante baseada em liposomas.

Juntamente com os esforços mencionados antes, que se dirigem principalmente para o alívio dos sintomas associados com o globo ocular seco, também se adoptaram métodos e composições dirigidos ao tratamento do estado do

globo ocular seco. Por exemplo, a patente norte-americana número 5 041 434 (Lubkin) divulga a utilização de esteróides sexuais, tais como estrogénios conjugados, para tratar os sintomas de globo ocular seco em mulheres pós-menopausais, a patente norte-americana Nº 5 290 572 (Mackeen) divulga a utilização de composições de ião cálcio finamente divididas para estimular a película das lágrimas pré-oculares e a patente norte-americana Nº 4 966 773 (Gressel et al.) divulga a utilização de partículas microfinas de um ou mais retinóides para a normalização de tecido ocular.

Embora estas tentativas tenham encontrado algum sucesso, existem no entanto ainda problemas no tratamento do globo ocular seco. A utilização de substitutos das lágrimas, enquanto temporariamente eficaz, geralmente necessita de repetidas aplicações ao longo das horas em que o paciente está desperto. Não é raro que um paciente tenha de aplicar soluções de lágrimas artificiais dez a vinte vezes durante o decurso do dia. Essa tarefa é não só incómoda e demorada mas é também potencialmente muito dispendiosa.

A utilização de insertos oculares é também problemática. Além do custo, eles muito frequentemente são de difícil controlo e desconfortáveis. Além disso, como corpos estranhos introduzidos no globo ocular, eles podem ser uma fonte de contaminação que origina infecções. Em situações em que o inserto não produz em si e não fornece uma película de lágrimas, as lágrimas artificiais têm ainda de ser fornecidas numa base regular e frequente.

Em vista do que se disse antes, há uma necessidade evidente de um tratamento eficaz do globo ocular seco que seja capaz de aliviar os sintomas assim como tratar as deficiências físicas e fisiológicas subjacentes do globo ocular seco e

que seja conveniente e barato para administrar.

Mucinas são proteínas que são fortemente glicosiladas com agrupamentos baseados em glucosamina. As mucinas proporcionam efeitos protectores e lubrificantes às células epicoriais, especialmente as de membranas mucosas. Verificou-se que as mucinas são segregadas por vesículas e descarregadas na superfície do epitélio conjuntivo de globos oculares humanos (Greiner et al. *Mucus Secretory Vesicles in Conjunctival Epithelial Cells of Wearers of Contact Lenses, Archives of Ophthalmology*, Volume 98, páginas 1843-1846 (1980); e Dilly et al., *Surface Changes in the Anaesthetic Conjunctiva in Man, with Special Reference to the Production of Mucus from a Non-Globet-Cell Source, British Journal of Ophthalmology*, Volume 65, páginas 833-842 (1981)). Um certo número de mucinas humanas que existem no epitélio da córnea apical e subapical foram descobertas e clonadas (Watanabe et al., *Human Corneal and Conjunctival Epithelia Produce a Mucin-Like Glycoprotein for the Apical Surface, Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 36, número 2, páginas 337-344 (1995)). Recentemente, Watanabe descobriu uma nova mucina que é segregada pelas células apicais e subapicais da córnea assim como pelo epitélio conjuntivo do globo ocular humano (Watanabe et al. *IOVS*, Volume 36, número 2, páginas 337-344 (1995)). Estas mucinas proporcionam lubrificação e adicionalmente atraem e conservam a humidade e material sebáceo para lubrificação e para a refracção da luz pela córnea.

Mucinas são também produzidas e segregadas noutras partes do organismo incluindo as passagens do ar nos pulmões e mais especificamente a partir de células cárice ("globet") interdispersas entre as células epiteliais da traqueia/brônquio. Certos metabólitos do ácido araquidônico verificou-se estimularem a produção de

mucina nestas células. Yanni referiu a segregação aumentada de glicoproteínas das bucosas no pulmão da ratazana por meio de derivados do ácido hidroxi-icosatetraenoíco (“HETE”) (Yanni et al., *Effect of Intravenously Administered Lipoxygenase Metabolites on Rat Tracheal Mucous Gel Layer Thickness*, International Archives of Allergy And Applied Immunology, Volume 90, páginas 307-309 (1989)). De maneira semelhante, Marom referiu a produção de glicoproteínas de mucosas no pulmão humano provocada por derivados de HETE (Marom et al., *Human Airway. Monohydroxy-eicosatetraenoic Acid Generation and Mucus Release*, Journal of Clinical Investigation, Volume 72, páginas 122-127 (1983)). No entanto, em nenhuma parte da técnica actual foi proposta a utilização de derivados de HETE para estimular a produção de mucina nos tecidos oculares como tratamento para o globo ocular seco.

#### Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a composições para o tratamento do globo ocular seco e outras perturbações que necessitam o humedecimento do globo ocular. Mais especificamente, a presente invenção divulga composições que contêm derivados de HETE para o tratamento das perturbações do tipo dos globos oculares secos.

As composições preferidas incluem uma quantidade eficaz de 15(S)-HETE para a produção de mucinas. As composições são administradas topicalmente ao globo ocular para o tratamento do globo ocular seco.

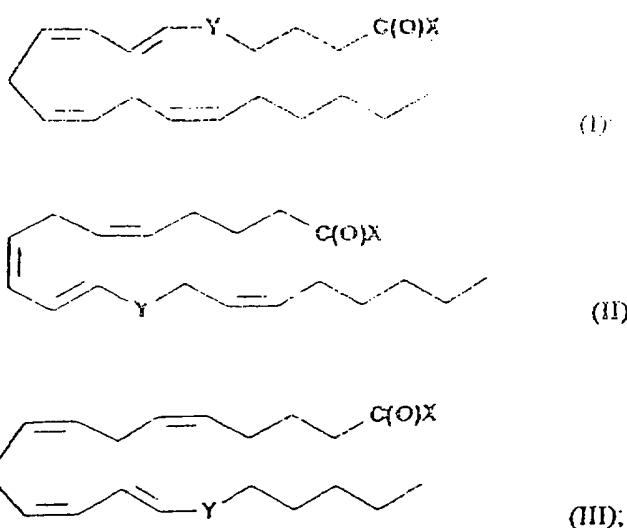
#### Descrição Pormenorizada da Invenção

Foi agora descoberto que certos derivados de HETE estimulam a produção de mucina em epitélio conjuntivo humano e acredita-se portanto serem úteis no

258

tratamento do globo ocular seco. Como é utilizada na presente memória descritiva, a expressão "derivado de HETE" refere-se a qualquer derivado do ácido hidroxí-icosatetraenoico que estimula a produção e/ou a secreção de mucina no epitélio conjuntivo e nas células (globet) a seguir à aplicação ocular tópica e têm uma das seguintes fórmulas (I), (II) ou (III):

e



nas quais:

X é OR ou NHR';

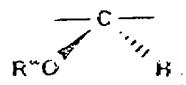
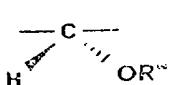
R é H, um grupo de sal catiônico farmaceuticamente aceitável, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, arilalquilo, em que a substituição é feita com um grupo escolhido do conjunto de: alquilo, halogéneo, hidroxi e hidroxi funcionalmente modificado;

R' é H, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, arilalquilo, em que a substituição é feita com um agrupamento escolhido do grupo que consiste em alquilo, halogéneo, hidroxi e

hidroxi funcionalmente modificado; e

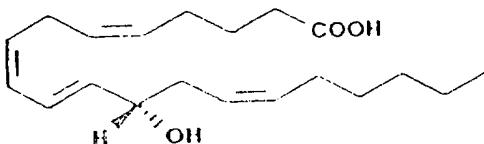
Y é

ou

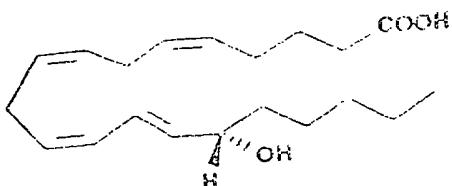


em que R'' é H ou C(O)R.

Compostos preferidos da presente invenção incluem:



ácido 12-hidroxi-5,8,10,14-icosatetraenoico, [S-(E,Z,Z,Z)]-(“12(S)-HETE”)] e



ácido 15-hidroxi-5,8,11,13-icosatetraenoico, [S-(E,Z,Z,Z)]-(“15(S)-HETE”)].

15(S)-HETE é o derivado de HETE mais preferido de acordo com a presente invenção.

A estereoquímica dos derivados de HETE da presente invenção é importante.

O ácido araquidônico ocorre naturalmente como uma molécula com 20 átomos de carbono e 4 ligações duplas. As ligações duplas são todas *cis* nas posições dos carbonos 5, 8, 11 e 14. Semelhantemente, derivados de HETE que ocorrem naturalmente resultantes da oxidação do ácido araquidônico, geralmente contêm 4 ligações duplas entre átomos de carbono particulares e em conformações particulares (isto é, *cis* ou *trans*). Como se descreveu antes, os derivados de HETE da presente invenção têm conformações de ligações duplas de 5,8,11 *cis*, 13 *trans* para

258

15-HETE; 5,8,14 *cis*, 10 *trans* para 12-HETE; e 6 *trans* 8,11,14 *cis* para 5-HETE. Como também se descreveu antes, o grupo hidroxi pode estar na conformação "R" ou "S". Misturas racémicas de derivados de HETE que contêm derivados R e S hidroxi nas posições 5, 12 e 15, respectivamente, são também abrangidas pela presente invenção.

Os derivados de HETE da presente invenção são de ocorrência natural e derivam de ácido araquidônico. Eles são conhecidos na técnica e foram isolados ex vivo assim como preparados biossinteticamente e sinteticamente. Os HETE são preparados endogenicamente pela ação de lipoxigenases ou outras enzimas e subsequentes reduções pelas ações das peroxidases endógenas. Sabe-se que existem diversas lipoxigenases e que elas são designadas pela posição do átomo de carbono que oxidam. Essas enzimas incluem 5-lipoxigenase, 12-lipoxigenase e 15-lipoxigenase. Observou-se que outras enzimas tais como citocromo p-450 catalisam produtos de HETE oxidados do "tipo R". Cada lipoxigenase catalisa a adição do grupo hidroperoxi dos respectivo átomo de carbono. Depois da hidroperoxidação, que forma moléculas como ácido 5-hidroperoxi-icosatetraenóico ("5-HPETE"), 12-HPETE e 15-HPETE, os derivados de araquidonato são reduzidos com a obtenção do álcool resultante por várias peroxidases. As moléculas resultantes incluem 5-HETE, 12-HETE e 15-HETE.

HETES pode ser obtido biossinteticamente, por síntese in vitro. Esses métodos têm envolvido a utilização da respectiva lipoxigenase, O<sub>2</sub>, ácido araquidônico e um agente redutor apropriado (Ver Graff et al., *Activation of Soluble Splenic Cell Guanylate Cyclase by Prostaglandin Endoperoxides and Fatty Acid Hidroperoxides*, Journal of Biological Chemistry, Volume 253, páginas 7662-7676

758

(1978) e Graff, *Preparation of 15-L-Hidroperoxy-5,8,11,13-eicosatetraenoic acid (15-HPETE)*, Methods in Enzymology, Volume 86, páginas 386-392 (1982)). HETES pode também ser sintetizado por via sintética orgânica como descrito por Corey et al., *12-Hidroxi-5,8,14-(Z)-10-(E)-eicosatetraenoic Acid (12-HETE)*, The Logic Chemical Synthesis, John Wiley and Sons, secções 12.9 e 12.11 (1989). Finalmente, os HETE são comercialmente disponíveis de várias fontes que incluem Sigma Chemical Co. (St. Louis, Missouri) e Cayman Chemical (Ann Arbor, Michigan).

Os derivados de HETE da presente invenção destinam-se à administração a um paciente humano que sofre de globo ocular seco. Preferivelmente, os derivados de HETE da presente invenção são administrados topicalmente.

Os derivados de HETE da presente invenção podem ser contidos em vários tipos de composições farmacêuticas, de acordo com técnicas de formulação conhecidas pelos especialistas no assunto. Em geral, os derivados de HETE serão formulados sob a forma de solução para a administração oftálmica tópica. Soluções, suspensões e outras formas de dosagem são particularmente preferidas para o tratamento do globo ocular seco.

As composições oftálmicas da presente invenção incluem um ou mais derivados de HETE num veículo farmaceuticamente aceitável. Podem-se utilizar vários tipos de veículos. Geralmente são preferidas soluções aquosas baseadas na facilidade de formulação, compatibilidade biológica assim como possibilidade de o paciente administrar facilmente essas composições por meio de instilação de uma ou duas gotas das soluções nos globos oculares afectados. No entanto, os derivados de HETE podem também ser facilmente incorporados noutros tipos de composições

258

tais como suspensões, geles viscosos ou semiviscosos ou outros tipos de composições sólidas ou semissólidas. As suspensões podem ser preferidas para os derivados de HETE que são menos solúveis em água. As composições oftálmicas da presente invenção podem também incluir vários outros ingredientes, tais como tampões, agentes preservantes, co-solventes e agentes de formação da viscosidade.

Um sistema tampão apropriado (por exemplo, fosfato de sódio, acetato de sódio ou borato de sódio) pode ser adicionado para evitar o desvio de pH sobre as condições de armazenagem.

As composições da presente invenção podem-se adicionar agentes antioxidantes para proteger os derivados de HETE da oxidação durante a armazenagem. Exemplos desses agentes antioxidantes incluem vitamina E e os seus análogos, ácido ascórbico e hidroxitolueno butilado (BHT).

Os produtos oftálmicos tipicamente são armazenados sob a forma de multidoses. Agentes preservantes são assim necessários para evitar a contaminação microbiana durante a utilização. Os agentes preservantes apropriados incluem: cloreto de benzalcônio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, álcool feniletílico, edetato de dissódio, ácido sórbico, poliquaternio-1 ou outros agentes conhecidos pelos especialistas na matéria. Esses agentes preservantes tipicamente são empregados num nível compreendido entre 0,001 e 1,0% em peso/volume ("% p/v").

Em geral, as doses utilizadas para as finalidades mencionadas antes variam, mas será utilizada uma quantidade eficaz para aumentar a produção de mucina no globo ocular e assim eliminar ou melhorar os sintomas de globo ocular seco. Como utilizada na presente memória descritiva, "quantidade farmaceuticamente eficaz"

refere-se a uma quantidade que melhora os sintomas de globo ocular seco num paciente humano. Quando as composições são doseadas topicalmente, elas são geralmente utilizadas numa gama de concentração de 0,001 até cerca de 1,0% em peso/volume com 1-2 gotas administradas 1-4 vezes por dia.

Tal como utilizada na presente memória descriptiva a expressão “veículo farmaceuticamente aceitável” refere-se a qualquer formulação que é segura e proporciona o fornecimento apropriada para a via de administração pretendida de uma quantidade eficaz de pelo menos um derivado de HETE da presente invenção.

Lisboa, 20 de Dezembro de 2000

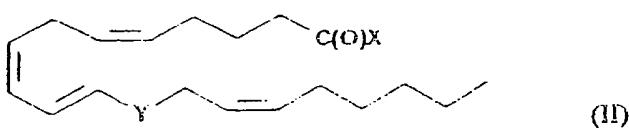
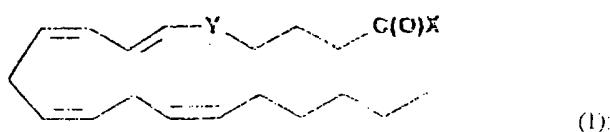
 O Agente Oficial da Propriedade Industrial



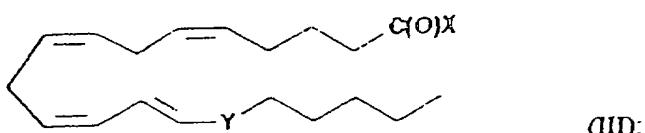
**JOSÉ DE SAMPAIO**  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.  
1250 LISBOA

## Reivindicações

1. Utilização de uma substância veicular farmaceuticamente aceitável e um ou mais derivados de ácido hidroxi-icosatetraenoico (HETE) de acordo com as fórmulas (I), (II) ou (III):



e



nas quais:

X é OR ou NHR';

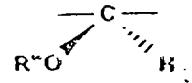
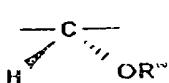
R é H, um grupo de sal catiônico farmaceuticamente aceitável, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, arilalquilo, em que a substituição é feita com um grupo escolhido do conjunto de: alquilo, halogéneo, hidroxi e hidroxi funcionalmente modificado;

R' é H, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, arilalquilo, em que a substituição é feita com um agrupamento escolhido do grupo que consiste em alquilo, halogéneo, hidroxi e hidroxi funcionalmente modificado; e

Y é

258

ou



em que R" é H ou C(O)R, na fabricação de uma composição para o tratamento do globo ocular seco em seres humanos.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o derivado de HETE é escolhido do grupo que consiste em: 5(S)-HETE, 5(R)-HETE, 12(S)-HETE, 12(R)-HETE, 15(S)-HETE, 15(R)-HETE e seus racematos.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o derivado de HETE é 15(S)-HETE ou 12(S)-HETE.

4. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que a composição é uma formulação oftalmica tópica.

5. Composição oftalmica tópica para o tratamento de globo ocular seco compreendendo

- (i) um ou mais derivados de HETE de acordo com a fórmula (I), (II) ou (III) como se define na reivindicação 1;
- (ii) uma substância veicular farmaceuticamente aceitável; e
- (iii) um agente preservante para evitar a contaminação microbiana; com a condição de que o componente (i) não seja 12(R)-HETE nem 15-HETE racémico.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5 que compreende ainda um antioxidante.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que o derivado de HETE é escolhido do grupo que consiste em: 5(S)-HETE, 5(R)-HETE e o seu racemato, 12(S)-HETE, 15(S)-HETE e 15(R)-HETE.

8. Composição de acordo com a reivindicação 5 ou a reivindicação 6, em que o derivado de HETE é 15(S)-HETE ou 12(S)-HETE.

9. Composição que compreende uma substância veicular farmaceuticamente aceitável e um ou mais derivados de HETE de acordo com as fórmulas (I), (II) ou (III) como se define na reivindicação 1, com a excepção de 12(R)-HETE e de 15-HETE racémico, para utilização no tratamento do globo ocular seco em seres humanos.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, em que o derivado de HETE é escolhido do grupo que consiste em 5(S)-HETE, 5(R)-HETE e o seu racemato, 12(S)-HETE, 15(S)-HETE ou 15(R)-HETE.

11. Embalagem de multidoses para o tratamento do globo ocular seco que compreende:

- (a) uma solução de uma composição oftálmica tópica que compreende um ou mais derivados de HETE de acordo com a fórmula (I), (II) ou (III) ou se define na reivindicação 1 numa substância veicular farmaceuticamente aceitável; e
- (b) meios para instilar gotas de (a) em globos oculares afectados, desde que o derivado de HETE não seja 12(R)-HETE.

Lisboa, 20 de Dezembro de 2000

  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.  
1250 LISBOA

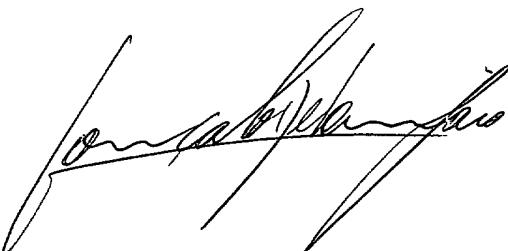
Resumo

**“Composições contendo derivados do ácido hidroperoxi-icosatetraenóico e métodos de utilização no tratamento de perturbações do globo ocular seco”**

Divulgam-se composições que contêm um derivado de HETE e métodos da sua utilização para o tratamento do globo ocular seco.

Lisboa, 20 de Dezembro de 2000

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial



**JOSÉ DE SAMPAIO**  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.  
1250 LISBOA