

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO.

N.º 100 279

REQUERENTE: KABI PHARMACIA AB., sueca, industrial e comercial,
com sede em S-751 82 Uppsala, Suécia

EPÍGRAFE: "UTILIZAÇÃO DE DIFENILBUTILPIPERAZINOCARBOXAMIDAS NA
PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O TRATA-
MENTO DE PERTURBAÇÕES PROVOCADAS POR ABUSO DE DROGAS
EM PACIENTES VICIADOS E PROCESSO DE TRATAMENTO QUE
AS EMPREGA"

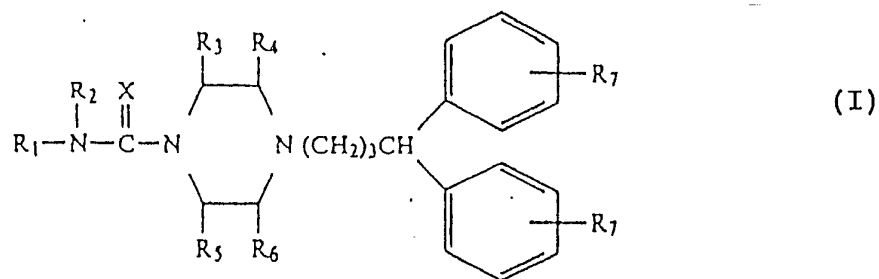
INVENTORES: ANDERS BJÖRK, e ERIK CHRISTENSSON

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.
NA SUÉCIA EM 22 DE MARÇO DE 1991, SOB O Nº 9100860-7.

Wifan

RESUMO

A invenção refere-se a uma nova utilização de certas difenilbutil-piperazinocarboxamidas de fórmula geral



na qual os símbolos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e X possuem as significações mencionadas nas reivindicações, em especial, amperozida, 4-[4,4-bis(4-fluorfenil)-butil]-N-etil-1-piperazino-carboxamida ou dos seus sais, para o tratamento de perturbações causadas pelo uso excessivo de determinadas substâncias. Mais especificamente, o mencionado tratamento refere-se à atenuação dos sintomas de retirada e à modificação do comportamento de procura de drogas.



Sector Técnico da Invenção

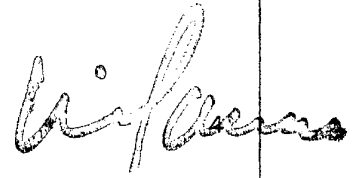
A invenção refere-se a uma nova utilização de certas difenilbutilpiperazinocarboxamidas, em especial amperozida 4- [4,4-bis(4-fluorfenil)butil] - N-etil-1-piperazino-carboxamida e seus sais, no tratamento de perturbações provocadas pelo abuso de determinadas substâncias.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se ao melhoramento dos sintomas de retirada e à modificação do comportamento de procura de drogas.

Historial da Invenção

Diferentes classes de receptores de neurónios e neurotransmissores no cérebro têm sido implicados no complexo mecanismo subjacente ao impulso para beber álcool. Verificações experimentais têm favorecido os subtipos de receptor opióide, dopaminérgico, serotoninérgico e de benzodiazepine. Se a categoria do receptor é pré-sináptica ou pós-sináptica por natureza e se a síntese do neurotransmissor e/ou a libertação está igualmente envolvida na manifestação do alcoolismo é um factor actualmente desconhecido.

É extremamente difícil escapar à dependência da droga. Isto é verdadeiro, quer a dependência seja baseada em etanol, anfetamina, barbitíricos, benzodiazepinas, cocaína, nicotina, opióides e feniclidina ou drogas semelhantes. Apesar da intensa pesquisa, não existem até agora nenhuma droga que possam es-



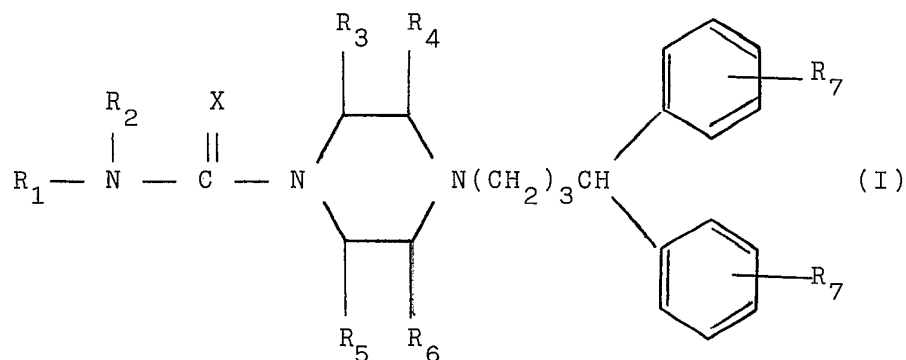
pecificamente combater, por exemplo, a ânsia por álcool em indivíduos dependentes do álcool. As pesquisas anteriores demonstram que, por exemplo, os agentes bloqueadores de recepção da serotonina (por exemplo, zimelidina, sertralina) reduzem o consumo voluntário de álcool nas ratazanas e nos seres humanos. No entanto, o mecanismo de acção dos mencionados compostos não é bem entendido. Existe uma considerável evidência experimental de que os efeitos na recepção do álcool podem ser uma expressão de uma função inibidora mais geral que a serotonina desempenha no comportamento de consumo pelos alcoólicicos. De facto, os agentes bloqueadores de recepção da serotonina e os agonistas da serotonina têm sido confirmados como agentes reductores de um certo número de comportamentos de consumo por via oral, tais como a ingestão de alimentos, assim como uma variedade de fluidos aromatizados, como o álcool.

Tem-se constatado que o agente bloqueador da recepção da serotonina, a sertralina, reduz a ingestão de álcool nas ratazanas. Simultaneamente com o efeito na ingestão de álcool, no entanto, a sertralina baixava a ingestão de alimentos e de água e provocava um declínio geral dos pesos corporais (Gill K. et al., Alcohol, 5, 355-358, 1988; Myers R. D. e Quarfordt S. D., Pharmacol. Biochem. Behav. 40; 923-928, 1991). É claro que é provável que a acção da sertralina sobre a ingestão de álcool esteja relacionada com um efeito do agente bloqueador de ingestão da serotonina sobre o comportamento de consumo pela via oral. Daí que não fosse de esperar um declínio também da ingestão de álcool. Além disso, durante o período a seguir ao do tratamento com sertralina, a ingestão de álcool subiu para o nível anterior ao tratamento. Consequentemente existe a necessidade de um agente mais específico e eficaz para ser administrado no tratamento de perturbações devidas a excessos.

Wifan⁵

Súmary da Invenção

Verificou-se agora, inesperadamente, que as difenilbutil-piperazinocarboxamidas de fórmula



na qual

R_1 e R_2 são substituintes independentemente escolhidos do grupo formado por hidrogênio, cadeias de alquilo com 1 a 10 átomos de carbono lineares ou ramificadas, cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono, alcenilo com 2 a 10 átomos de carbono, fenilo não substituído ou substituído por um a três substituintes escolhidos entre halogéneo (especialmente flúor, cloro ou bromo), alquilo inferior com 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi inferior com 1 a 5 átomos de carbono, amina não substituída ou substituída por um ou dois grupos de alquilo inferior com 1 a 5 átomos de carbono; grupos $-\text{CF}_3$ e $-\text{CN}$;

R_3 , R_4 , R_5 e R_6 são substituintes independentemente escolhidos de hidrogênio, alquilo inferior com 1 a 3 átomos de carbono e fenilo;

R_7 é escolhido de hidrogênio, halogéneo, (em especial, flúor, cloro ou bromo), alcoxi inferior com 1 a 3 átomos de carbono e $-\text{CF}_3$; e



X representa O ou S,

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis,

são extremamente eficazes e específicos na supressão da dependência do álcool.

Esta descoberta inaugura um processo totalmente novo para tratamento da dependência de drogas, álcool, nicotina e produtos semelhantes. Verificou-se que as reais substâncias eram diferentes, tanto química como farmacologicamente, dos medicamentos até agora propostos para o tratamento da dependência de drogas.

Especificamente a invenção refere-se ao alívio ou prevenção da síndrome da retirada resultante da habituação a um excesso duma droga ou substância e/ou à supressão da dependência de drogas ou uso excessivo de certas substâncias.

As referidas substâncias já são conhecidas do estado da técnica (veja-se a patente norte-americana US 4 308 387, que se inclui aqui a título de referência), assim como a sua utilização noutras áreas da medicina (consultar as patentes norte-americanas US 4 447 433, 4 385 057 e 5 013 735).

W. J. J. J.

Descrição Pormenorizada da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo para o tratamento de perturbações provocadas pelo uso excessivo de certas substâncias, mediante a administração a um paciente, que sofre devido a excessos, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma difenilbutilpiperazinocarboxamida de acordo com a fórmula I, conforme acima definida. As substâncias actualmente preferidas são aquelas em que

R_1 significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ou ciclopropilo;

R_2 significa hidrogénio;

R_3 , R_4 , R_5 e R_6 significam hidrogénio; ou

R_3 e R_6 significam hidrogénio

e R_4 e R_5 significam metilo; ou R_4 e R_5 significam hidrogénio, e

R_3 e R_6 significam metilo;

R_7 significar hidrogénio ou halogéneo; sendo um substituinte em cada anel de benzeno

R_4 e R_5 significam metilo; ou

R_4 e R_5 significam hidrogénio e

R_3 e R_6 significam metilo;

W. J. Jansen

R₇ significa hidrogénio ou halogéneo, sendo preferivelmente um substituinte em cada anel de benzeno flúor, e

X significa O,

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Actualmente, a substância de maior preferência é a amperozida ou um seu sal fisiologicamente aceitável. A amperozida, com a designação química de 4 - [4,4 - bis(4-fluorfenil)-butil] - N - etil - 1 - piperazinocarboxamida é um composto psicotrópico desenvolvido pela firma Björk A. K. K. et al. (patente norte-americana US 4 308 587), com efeitos preferencialmente no comportamento emocional mediado por uma acção sobre as áreas límbicas do cérebro (Christensson H. e Björk A., Pharmacol. Toxicol. 66: supl. I, 5-7, 1990).

Embora seja ainda desconhecido o mecanismo pelo qual a amperozida influencia o comportamento emocional, as pesquisas indicam que a amperozida é um antagonista serotoninérgico (Svartengren J. e Simonsson P., "Pharmacol. Toxicol. 66; Supl. I, 8-11, 1990) e, além disso, actua como um agente bloqueador da ingestão de serotonina (Eriksson E, "Life Sci, 47; 2111-2117, 1990). As recentes descobertas sugerem que a amperozida modifica também a neurotransmissão glutaminérgica que teria importância para a aprendizagem e a memória.

No mencionado artigo por Eriksson E, cita-se uma afirmação que declara que "os agentes de serotonina poderiam ser úteis no tratamento de excessos, por exemplo, citalopram e zimelidina, que parecem suprimir o abuso do álcool". No entanto, no referido artigo não existe nenhuma menção do facto de que se tenha constatado que a ingestão de serotonina reduz um certo

Wifac

número de comportamentos relativos ao consumo por via oral. Aparentemente, um bloqueio da ingestão de serotonina não constitui, por si só, a base para uma especificidade farmacológica de acção no tratamento de perturbações devidas ao uso excessivo duma determinada substância. Por conseguinte, a afirmação geral feita no citado artigo por Eriksson E. não dá ao técnico especialista nesta área a base para seleccionar as substâncias que satisfaçam a necessidade de agentes mais específicos e eficazes a serem utilizados no tratamento de perturbações causadas pelo uso excessivo de certas substâncias.

A invenção refere-se também à utilização de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma substância de acordo com a fórmula I, para a preparação de uma composição para o tratamento de perturbações provocadas pelo uso excessivo de certas substâncias, assim como à composição em si mesma.

Uma administração repetida a um paciente de certas drogas tais como opiáceos (por exemplo, morfina), cocaína, benzodiazepinas (por exemplo, diazepam) ou de substâncias nocivas em uso excessivo, tais como álcool ou nicotina, podem acarretar uma dependência física e/ou psicológica dessa droga ou substância.

Quando se retira a referida droga ou substância de vício de um indivíduo dela dependente, o citado indivíduo desenvolve determinados sintomas que incluem perturbações do sono ou do humor e um intenso desejo da droga ou substância do vício.

Estes sintomas podem ser descritos genericamente como a síndrome da retirada ou da substância, em relação com a presente invenção.



As formulações que compreendem os compostos farmacologicamente activos da presente invenção estão descritas nas patentes norte-americanas US 4 308 387, 4 385 057 e 5 013 735 que são incorporadas na presente memória como referência. Como exemplos das referidas formulações, que se espera que sejam apropriadas para uso no tratamento de perturbações provocadas pelo vício de certas substâncias, podem-se mencionar:-

Cápsulas contendo (por cápsula):

ingrediente activo	10 mg
lactose	250 mg
amido	120 mg
estearato de magnésio	5 mg

Comprimidos contendo (por comprimido):

Ingrediente activo	10 mg
Avicel	108 mg
Sílica coloidal	10 mg
Talco	20 mg
Estearato de magnésio	2 mg

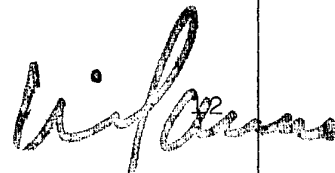


Solução para injeções (por 100 ml):

Ingrediente activo	1000 mg
Metagina	100 mg
NaCl	700 mg
HCl 0,1 N para pH 3,5	
Água esterilizada para	100 ml.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz, expressa em mg por dia, das substâncias acima definidas, por exemplo a amperozida, para utilização no tratamento das perturbações provocadas por substâncias que suscitam vícios estaria compreendida entre cerca de 0,1 e cerca de 40 mg, preferivelmente entre 0,1 e 20 mg, e em especial entre 1 e 20 mg, dependendo da condição específica a ser tratada, da idade e do peso do paciente específico e da resposta específica do paciente à medicação. A dose individual exacta, assim como a dosagem diária, será portanto determinada de acordo com os princípios médicos normais sob a orientação de um médico. Os ensaios em animais, referidos a seguir, indicaram que uma administração duas vezes ao dia causa um efeito terapêutico e seria de esperar que fosse este o caso também quando a substância é administrada a um ser humano.

Consequentemente, é de esperar que o ingrediente activo seja administrado a um paciente com necessidade de um tratamento desse tipo, de acordo com as usuais vias de administração e sob as formas usuais. As citadas formas compreendem soluções, suspensões, emulsões, comprimidos, cápsulas e pós preparados em agentes veiculares farmacêuticamente aceitáveis



para a administração por via oral, ou numa solução esterilizada para a administração por via parentérica.

Numa forma de realização da presente invenção, a dosagem diária da substância activa é administrada continuamente, num nível substancialmente constante, por um determinado período de tempo, por exemplo através de injeção ou bomba.

Consideram-se diversos aditivos para promoverem a estabilidade ou a facilidade de administração do medicamento. A composição farmacêutica pode também conter substâncias suplementares farmacêuticamente vantajosas e diferentes dos compostos farmacologicamente activos da presente invenção, para um tratamento de combinação.

Vinte anos de pesquisa demonstraram, de forma consistente, que as drogas em que o ser humano se vicia geralmente autoadministradas pelos animais de laboratório. Etanol, anfetamina, barbitíricos, benzodiazepinas, cocaína, nicotina, opióides e fenociclidina e substâncias semelhantes são apenas alguns exemplos de substâncias ingeridas em excesso pelo Homem e que são autoadministradas pelos animais dos ensaios. O valor dos animais de ensaio para investigação sobre o mecanismo farmacológica e comportamental, que está subjacente à dependência de drogas, tem sido repetidamente demonstrado. De facto, os animais de ensaio são o nosso único recurso para a investigação sobre os compostos para melhorar ou modificar o comportamento de busca da droga. Em relação a isto, existe uma considerável evidência experimental dando fundamento ao facto de que um aspecto comum no mecanismo do próprio processo da tomada da droga está na base do cérebro que provoca a predilecção pelo uso excessivo das drogas acima mencionadas.

13

Os seguintes exemplos destinam-se a ilustrar a presente invenção sem de forma alguma limitar o âmbito da mesma.

Exemplo 1 : - Preparação de um comprimido de amperozida

Preparou-se comprimidos de amperozida tendo a seguinte composição:-

Cloridrato de amperozida	5,0 mg
Lactose	105,5 mg
Celulose microcristalina	13,0 mg
Glicolato de amido de sódio	5,2 mg
Dióxido de silicone	0,65 mg
Estearato de magnésio	0,65 mg

A composição central foi revestida com um revestimento de sacarose convencional, para se obter um comprimido para administração por via oral.

14
Wifana

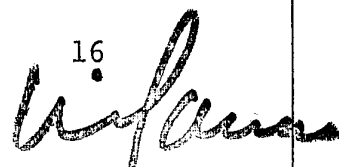
Exemplo 2 : - Efeito de amperozida sobre a ingestão de
álcool induzida por cianamida em ratazanas

Determinou-se o efeito da amperozida administrada sistematicamente em ratazanas do tipo Sprague-Dawley, induzidas a beberem álcool cronicamente por uma série de ingestões de cianamida por via intraperitoneal, de acordo com processos experimentais anteriormente descritos (Critcher E. C. e Myers R. D., "Alcohol" 4 : 347-353, 1987). Registaram-se as ingestões de alimentos e água e as medições sobre o aumento de peso corporal.

A amperozida administrada por via subcutânea numa dose de 2,5 mg / Kg b. i. d. , por um período de três dias, alterou acentuadamente o consumo voluntário de álcool. Um efeito imediato ocorreu a seguir à administração da amperozida em termos de quantidade absoluta em g/Kg e da proporção do álcool para a água. Foi reduzida a média em g/Kg da ingestão (P menos de 0,01) em cerca de 60% relativamente ao nível do ensaio anterior, de 4,4 g/Kg para 1,6 g/Kg de álcool. A proporção de álcool para o fluido total consumido foi reduzida de maneira semelhante, em relação ao nível do ensaio anterior. Tem especial importância o facto de que não houve nenhuns efeitos significativos produzidos pela amperozida em termos de uma alteração do peso corporal ou das quantidades de alimentos e de água consumidos pelas ratazanas durante o período de tratamento, em comparação com o nível do ensaio anterior, demonstrando a existência de uma especificidade farmacológica de acção da mencionada droga.

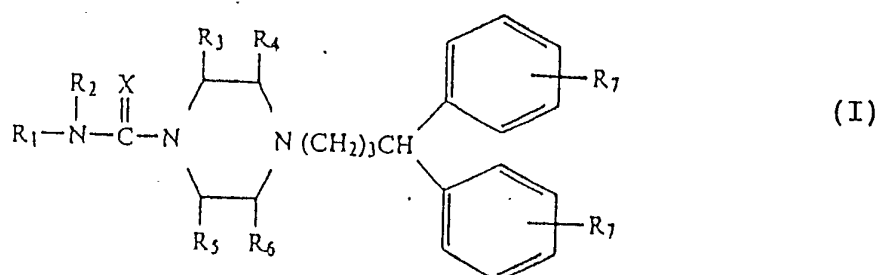
Wifera

É particularmente notável a descoberta de que a amperozida, administrada consoante um regime de dose constante por intermédio de uma mini-bomba osmótica do tipo Alzet, implantada no espaço intraescapular, numa dose de 5 mg/Kg/dia, durante sete dias, atenuou de maneira significativa a ingestão de álcool na ratazana tratada com cianamida, em termos de proporção absoluta de g/Kg e proporção de álcool para água. A respeito da ingestão absoluta de álcool, diminui a média da ingestão de g/Kg (P menor do que 0,01), de 7,0 g/Kg para 3,4 g/Kg de álcool durante a administração de amperozida. No período de quatro dias a seguir à administração sistemática da amperozida, isto é, após a mini-bomba ter sido esvaziada da droga, a ingestão da proporção absoluta g/Kg pelas ratazanas estava ainda eliminada. Além disso, quando o padrão preferencial foi reensaiado no 30º, 70º, 110º e 140º dias a seguir ao término da administração da amperozida, o declínio persistia. Simultaneamente com o efeito sobre a ingestão de álcool, o consumo de alimentos, assim como o nível do peso corporal continuaram não afectados pela amperozida. Estes resultados com a amperozida proporcionam a primeira demonstração de uma acção duradoura de qualquer droga sobre a ingestão anormal de álcool de demonstra claramente que os compostos em questão são úteis para impedir ou reduzir a dependência de agentes indutores de dependência.



REIVINDICAÇÕES:

1a. Utilização de uma difenilbutil-piperazinocarboxamida de fórmula



na qual

R_1 e R_2 representam substituintes independentemente escolhidos do grupo formado por hidrogénio, cadeias de alquilo com 1 a 10 átomos de carbono lineares ou ramificadas, cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono, alcenilo com 2 a 10 átomos de carbono, fenilo não substituído ou substituído por um a três substituintes escolhidos entre halogéneo (especialmente flúor, cloro ou bromo), alquilo inferior com 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi inferior com 1 a 5 átomos de carbono, amina não substituída ou substituída por um ou dois grupos de alquilo inferior com 1 a 5 átomos de carbono; grupos CF_3 e $-CN$;

R_3 , R_4 , R_5 e R_6 são substituintes independentemente escolhidos de hidrogénio, alquilo inferior com 1 a 3 átomos de carbono e fenilo;

R_7 é escolhido de hidrogénio, halogéneo (em especial, flúor, cloro ou bromo), alcoxi inferior com 1 a 3 átomos de carbono e CF_3 ; e

X representa O ou S;

ou um seu sal fisiologicamente aceitável, na preparação de composições farmacêuticas para o alívio ou a prevenção da síndrome provocada pela retirada de uma droga ou de uma substância em excesso que provoca habituação e/ou para a supressão da dependência de drogas ou de certas substâncias empregadas em excesso.

2a. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de, na citada fórmula (I),

R₁ significar metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ou ciclopropilo;

R₂ significar hidrogénio;

R₃, R₄, R₅ e R₆ significarem hidrogénio; ou

R₃ e R₆ significarem hidrogénio e

R₄ e R₅ significarem metilo; ou

R₄ e R₅ significarem hidrogénio e

R₃ e R₆ significarem metilo;

R₇ significar hidrogénio ou halogéneo; sendo um substituinte em cada anel de benzeno de preferência, flúor; e

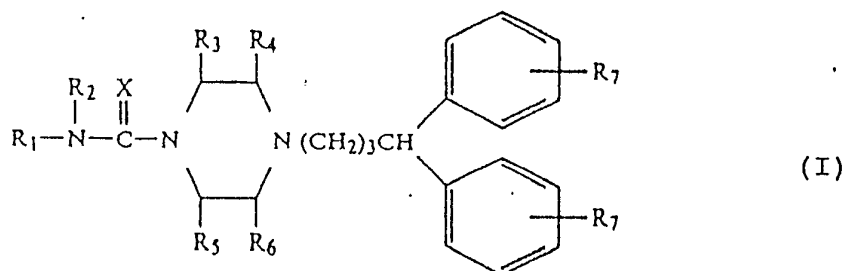
X representar oxigénio.

3a. Utilização de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo facto de a citada difenilbutil-piperazinocarboxamida ser amperozida, 4-[4,4-bis(4-fluorfenil)-butil]-N-etil-1-piperazino-carboxamida ou um seu sal fisiologicamente aceitável.

4a. Composição farmacêutica para o alívio ou a prevenção da síndrome de retirada resultante da habituação a uma

Wifana

droga ou o excesso de uma substância e/ou para a supressão da dependência de drogas ou excessos de certas substâncias, caracterizada pelo facto de compreender uma difenilbutilpiperazinocarboxamida de fórmula



na qual

R_1 e R_2 são substituintes independentemente escolhidos do grupo formado por hidrogénio, cadeias de alquilo com 1 a 10 átomos de carbono lineares ou ramificadas, cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono, alcenilo com 2 a 10 átomos de carbono, fenilo não susbtituído ou substituído por um a três substituintes escolhidos entre halogéneo, (especialmente flúor, cloro ou bromo), alquilo inferior com 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi inferior com 1 a 5 átomos de carbono, amina não substituída ou substituída por um ou dois grupos alquilo inferior com 1 a 5 átomos de carbono, grupos $-CF_3$ e $-CN$;

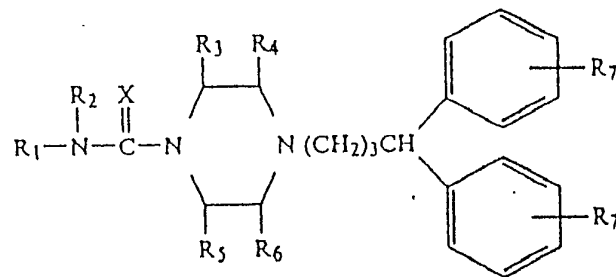
R_3 , R_4 , R_5 e R_6 são substituintes independentemente escolhidos de hidrogénio, alquilo inferior com 1 a 3 átomos de carbono e fenilo;

R_7 é escolhido de hidrogénio, halogéneo (em especial flúor, cloro ou bromo), alcoxi inferior com 1 a 3 átomos de carbono e $-CF_3$; e

X representa O ou S, ou um seu sal fisiologicamente aceitável.

5a. Processo para o alívio ou a prevenção duma síndrome de retirada resultante da habituação a um excesso de droga ou

de substâncias e/ou para a supressão da dependência de drogas ou substâncias em excesso, caracterizado pelo facto de compreender a administração de uma quantidade eficaz de uma difenilbutil-piperazinocarboxamida de fórmula



na qual

R_1 e R_2 são substituintes independentemente escolhidos no grupo formado por hidrogénio, cadeias de alquilo lineares ou ramificadas com 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, aralquilo com 7 a 9 átomos de carbono, alcenilo com 2 a 10 átomos de carbono, fenilo não substituído ou substituído por um a três grupos escolhidos entre halogéneo (especialmente flúor, cloro ou bromo), alquilo inferior com 1 a 5 átomos de carbono; alcoxi inferior com 1 a 5 átomos de carbono, amina não substituída ou substituída por um ou dois grupos alquilo inferior com 1 a 5 átomos de carbono ou grupos $-CF_3$ e CN ; R_3 , R_4 , R_5 e R_6 são grupos independentemente escolhidos de hidrogénio, alquilo inferior com 1 a 3 átomos de carbono e fenilo;

R_7 é escolhido do grupo formado por hidrogénio, halogéneo (em especial flúor, cloro ou bromo), alcoxi inferior com 1 a 3 átomos de carbono e $-CF_3$; e

X significa O ou S, ou um seu sal fisiologicamente aceitável, a um paciente que necessita de um tratamento deste tipo.

6a. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de

20
Américo da Silva Carvalho

R₁ significar metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ou ciclopropilo;

R₂ significar hidrogénio;

R₃, R₄, R₅ e R₆ significarem hidrogénio ou

R₃ e R₆ significarem hidrogénio e

R₄ e R₅ significarem metilo; ou

R₄ e R₅ significarem hidrogénio; e

R₃ e R₆ significarem metilo;

R₇ significar hidrogénio ou halogéneo, sendo preferivelmente um substituinte em cada anel de benzeno flúor, e

X significar O.

7a. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de a mencionada difenilbutilpiperazinocarboxamida ser amperozida, 4-[4,4-bis(4-fluorfenil)-butil]-N-etil-1-piperazino-carboxamida ou um seu sal fisiologicamente aceitável.

8a. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de a citada amperozida ser administrada numa dose diária compreendida entre 0,1 e 40mg.

Lisboa, 23 de Março de 1992

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Américo da Silva Carvalho

AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Rua Marquês de Fronteira, N.º 127 - 2.º
1000 LISBOA