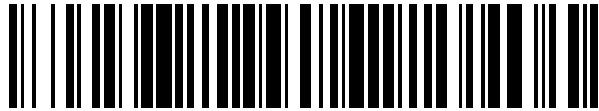


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 268**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.1998 E 03075683 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **16.07.2003 EP 1327447**

54 Título: **Noribogaína para el tratamiento del dolor y la drogadicción**

30 Prioridad:

**04.09.1997 US 57921 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.02.2013**

73 Titular/es:

**DEMERX, INC. (100.0%)  
440 Biscayne Boulevard  
Miami, FL 33137, US**

72 Inventor/es:

**MASH, DEBORAH C.**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

**ES 2 395 268 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

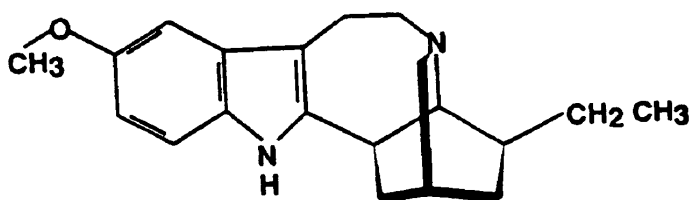
## DESCRIPCIÓN

## Campo de la invención

5 [0001] La presente invención se ocupa de nuevas composiciones farmacéuticas. En particular, la invención se relaciona con nuevas composiciones farmacéuticas para proporcionar analgesia que contienen el fármaco noribogaína. Las composiciones incluyen particularmente aquellas que contengan uno o más antagonistas de opioides, además de la noribogaína.

## Antecedentes de la Invención

10 [0002] La Ibogaína es un alcaloide de indol obtenido del Tabernanth iboga, un arbusto de África Occidental y es usado por personas naturales de esa región en rituales religiosos. La estructura de la ibogaína ha sido determinada y han sido divulgados procedimientos para su síntesis (véanse, Buchi, et al., J. Am. Chem. Soc. 88:3099 (1966); Rosenmund, et al., Chem. Ber. 108:1871 (1975); y Huffman, et al., J. Org. Chem. 50:1460 (1985)). La estructura química es como sigue:



15 [0003] En 1956 Salmoiraghi y Page aclararon la relación existente entre la serotonina y la ibogaína (J. Pharm. and Exp. Ther. 120 (1):20-25 (1957)). Sobre el mismo tiempo Schneider publicó tres trabajos importantes: "Potentiation Action of Ibogaine on Morphine Analgesia" (Experientia 12:323-24 (1956)); "Neuropharmacological Studies of Ibogaine: An Indole Alkaloid with Central Stimulant Properties" (Ann. of N.Y. Acad. Sci. 66:765-76 (1957)); y "An Analysis of the Cardiovascular Action of Ibogaine HCl" (Arch. Int. Pharmacodyn. 110:92-102 (1957)).

20 [0004] Dhahir publicó una evaluación de la farmacología y toxicología de la ibogaína en su tesis doctoral, "A Comparative Study of the Toxicity of Ibogaine and Serotonin" (University Microfilms International 71-25-341, Ann Arbor, Mich.). La tesis da una visión general de gran parte del trabajo realizado con la ibogaína.

25 [0005] Estudios adicionales de interés incluyen: "The Effects of Some Hallucinogens on Aggressiveness of Mice and Rats" (Kostowski, et al., Pharmacology 7:259-63 (1972)), "Cerebral Pharmacokinetics of Tremor-Producing Harmala and Iboga Alkaloids" (Zetler, et al., Pharmacology 7(4):237-248 (1972)), "High Affinity 3H-Serotonin Binding to Caudate: Inhibition by Hallucinogenic and Serotonergic Drugs" (Whitaker, et al., Psychopharmacology 59:1-5 (1978)); "Selective Labeling Of Serotonin Receptors by d-(3H)Lysergic Acid Diethylamide in Calf Caudate" (Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A. 75(12):5783-87 (1978)); y "A Common Mechanism of Lysergic Acid, Indolealkylamine and Phenethylamine Hallucinogens: Serotonergic Mediation of Behavioral Effects in Rats" (Sloviter, et al., J. Pharm. Exp. Ther. 214 (2):231-38 (1980)). Dzoljic et al. han informado de más trabajo actual en "Effect of Ibogaine on Naloxone-Precipitated Withdrawal Syndrome in Chronic Morphine Dependent Rats," (Arch. Int. Pharmacodyn., 294:64-70 (1988)). Bagal et al (1996) Brain Research 741 (1-2) describen la modulación por ibogaína y noribogaína de la antinocicepción inducida por morfina.

35 [0006] Se ha informado que la administración de Ibogaína reduce los síntomas de abstinencia relacionada con la dependencia de drogas y alivia la gran urgencia de droga en adictos. Ha sido revelado que es eficaz en el tratamiento de las dependencias resultantes de una amplia gama de drogas, incluyendo narcóticos (patente U.S. N° 4.499.096); cocaína y anfetaminas (patente U.S. N° 4.587.243); alcohol (patente U.S. N° 4.857.523); y nicotina / tabaco (patente U.S. N° 5.026.697). Además se ha informado que es eficaz en pacientes adictos a múltiples drogas y combinaciones de drogas (patente U.S. N° 5.152.994). Entre las dependencias específicas de drogas que, según se informa, son manejables por el tratamiento con ibogaína se encuentran dependencia a la heroína, cocaína, alcohol, nicotina, cafeína, anfetamina, desoxiefedrina, metadona y sus combinaciones.

45 [0007] Otros agentes farmacológicos que han sido usados en el tratamiento de ciertas clases de adicción o dependencia de drogas incluyen naloxona y naltrexona. Sin embargo, estos agentes fallan en aliviar el sufrimiento a menudo grave que típicamente acompaña al proceso de abstinencia de las drogas y son en general inútiles en tratar el abuso o la adicción a drogas múltiples. Por lo tanto, el estado anterior de la técnica ha fallado en suministrar una terapia totalmente satisfactoria para la dependencia o el abuso de drogas y evidentemente son necesarios nuevos agentes y métodos.

**Resumen de la invención**

[0008] De conformidad con la presente invención, han sido descubiertas propiedades sorprendentes e inesperadas de la noribogaína. Este compuesto se sabe que es un metabolito de ibogaína y es identificado químicamente como la 12-hidroxi-ibogamina. En particular, se encontró que la noribogaína es útil como agente analgésico no adictivo.

5 [0009] Tales composiciones están convenientemente preparadas en forma de dosis unitarias, una o más dosis unitarias suministrando una cantidad terapéuticamente eficaz de ingrediente activo.

[0010] En este primer aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende noribogaína para uso como un agonista del receptor  $\mu$ -opioide, en donde dicha noribogaína se administra para el tratamiento del dolor de un paciente por administración sistémica.

10 [0011] En una realización preferida, la administración es por medio de una composición farmacéutica en la que noribogaína es el único agente analgésico. En pacientes para los que los analgésicos opioides están contraindicados, la noribogaína se administra sistémicamente en una cantidad eficaz para reducir o eliminar el dolor en ausencia de cualquier terapia analgésica opioide concomitante. En cada caso, la dosificación de noribogaína administrada a un paciente debería estar entre 0,1 y 100 mg por kg de peso corporal y, preferiblemente, entre 1 y 30  
15 mg por kg de peso corporal

[0012] Si se desea, pueden administrarse a pacientes uno o más antagonistas de opioides, siendo el antagonista preferido naloxona, naltrexona o nalorfina, preferiblemente a una concentración de entre 0,15 mg y 0,n mg por cada mg de noribogaína administrada. Aunque el método es compatible con cualquier vía de administración, la vía transdérmica se era en general la más conveniente.

20 [0013] La presente invención se dirige a una composición farmacéutica, preferentemente en forma de dosis unitarias, que comprende noribogaína y uno o más antagonistas de opioides. Cuando se administra a un paciente, una o más dosis unitarias suministran una cantidad eficaz de noribogaína y del antagonista de opioide para proporcionar analgesia. La noribogaína en general debe estar presente en estas composiciones a una concentración de entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/ml. Cuando la naloxona o naltrexona es usada como un antagonista de  
25 opioide en composiciones, éstas deben estar presentes en 0,05 a 0,5 mg por cada mg de noribogaína.

[0014] La presente invención contempla que la administración de ingredientes activos será realizada por cualquier ruta sistémica que sea conveniente y fácilmente asequible para el médico a cargo. Aunque todas las diversas rutas convencionales de administración son contempladas (por ej. transdérmica, intranasal, intramuscular, subcutánea, rectal, bucal, intravenosa, vaginal y oral), la ruta preferente de administración es la transdérmica.

30 [0015] Las composiciones farmacéuticas sólidas de conformidad con la invención son preparadas por medios convencionales que usan los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, en la técnica se conocen métodos para preparar composiciones farmacéuticas de antagonistas de opioides completamente adaptables a la preparación de composiciones de tanto la noribogaína, como de los antagonistas de opioides. se proporcionan composiciones farmacéuticas sólidas de conformidad con la presente invención en forma de dosis unitarias. Una dosis unitaria para  
35 una composición farmacéutica sólida se refiere a la cantidad de cada uno de los ingredientes activos que es administrada en cualquier entidad. Por lo tanto, la forma de dosis unitaria de una composición farmacéutica sólida hace referencia a una entidad discreta (por ej. una cápsula, pastilla, supositorio, o dispositivo de liberación sostenida del fármaco), una o más entidades de las cuales contienen una dosis apropiada para una administración única.

40 [0016] Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas sólidas de conformidad con la invención son adaptables para proveer administración por las rutas transdérmica, intranasal, rectal, oral, vaginal y bucal. Sin embargo, para rutas parenterales (e.g., subcutánea, intravenosa, e intra-arterial) se proporcionan nuevas composiciones farmacéuticas líquidas de conformidad con la presente invención. Igualmente se suministran nuevas composiciones farmacéuticas líquidas apropiadas para administración oral (por ej., jarabes y elixires). Cada una de estas composiciones farmacéuticas se prepara por métodos conocidos en la técnica.

**Breve Descripción de las Figuras**

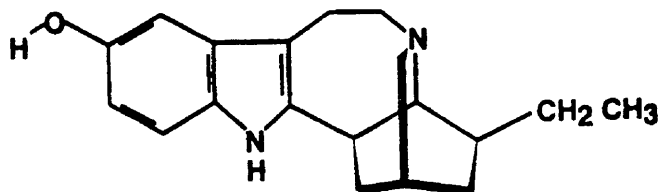
[0017] La Figura 1 (paneles A y B): El panel A indica la estimulación de la unión [35S]GTPyS a membranas del tálamo de ratas por concentraciones diversas de noribogaína (■) e ibogaína (●). Los resultados son expresados en porcentaje del estímulo máximo (definido por 10  $\mu$ M DAMGO). El panel B indica el desplazamiento inhibitorio de la unión [35S]GTPyS estimulada por noribogaína, por la influencia de la naloxona (0,1  $\mu$ M)

**Descripción Detallada de la Invención**

50 [0018] La noribogaína, un metabolito de ibogaína, tiene propiedades que son muy adecuadas para el tratamiento del dolor. En particular, ha sido descubierto que la noribogaína se une a dos clases de receptores de opioides que han sido relacionados con el alivio del dolor, los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ . En el caso de los receptores del tipo  $\mu$ , parece que la noribogaína actúa como un agonista opiato total. Además, la noribogaína eleva los niveles de serotonina del cerebro  
55 bloqueando la retoma sináptica. Se cree que tales niveles (así como las interacciones de ligandos en los receptores

opiatos  $\mu$  y  $\kappa$ ) tienen un papel en la ansiedad y gran urgencia de droga experimentadas por los adictos durante la retirada de la droga.

5 [0019] La noribogaína es sintetizada por O-demetilación de ibogaína. Esto podría ser realizado, por ejemplo, haciendo reaccionar la ibogaína con tribromuro de boro / cloruro de metileno a temperatura ambiente y luego purificando el producto usando procedimientos conocidos. Actualmente, la noribogaína también puede ser obtenida del National Institute on Drug Abuse (Rockville, Md.). El compuesto tiene la siguiente estructura:



### Forma química de la noribogaína

10 [0020] La presente invención no está limitada a ninguna forma química especial de noribogaína y el fármaco puede ser dado a pacientes como una base libre o como una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable. En el último caso, en general es preferida la sal de hidrocloreto, pero también pueden ser usadas otras sales derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de tales ácidos incluyen, sin limitación, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metano-sulfónico, ácido fosforoso, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maleico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido tálco, ácido embónico, ácido enántico y semejantes. Como se discutió anteriormente, la misma noribogaína puede ser formada por la O-demetilación de la ibogaína, la que, a su vez, puede ser sintetizada por métodos conocidos en la técnica (véase, por ej., Huffman, et al., J Org. Chem. 50: 1460 (1985)).

### Formas de Dosificación y Vía de Administración Preferidas

20 [0021] Como se mencionó anteriormente, cualquier ruta de administración y forma de dosificación son compatibles con los tratamientos discutidos anteriormente y la noribogaína podría administrarse bien como el único agente activo o en combinación con otros fármacos activos terapéuticamente. Aunque las composiciones apropiadas para la administración oral serán probablemente las usadas más frecuentemente, otras rutas que pueden ser usadas incluyen rutas peroral, interna, pulmonar, rectal, nasal, vaginal, lingual, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intracutánea y subcutánea. Especialmente preferida es la ruta transdérmica de administración, en la que el fármaco es aplicado como parte de una crema, gel o preferentemente, parche (para ejemplos de formulaciones transdérmicas, véanse las patentes U.S. Nº 4.806.341, 5.149.538 y 4.626.539). Otras formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, aerosoles, supositorios, líquidos parenterales y orales, incluyendo suspensiones, soluciones y emulsiones. También pueden ser usadas formas de dosificación de liberación sostenida. Todas las formas de dosificación podrían ser preparadas usando métodos que son usuales en la técnica (véase por ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., A. Oslo editor, Easton PA 1980)).

35 [0022] La noribogaína es usada preferentemente en conjunción con cualquiera de los vehículos y excipientes comúnmente empleados en las preparaciones farmacéuticas, por ej., talco en polvos, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, disolventes acuosos o no acuosos, aceites, derivados de parafina, glicoles, etcétera. Agentes colorantes y sazoadores también pueden ser añadidos a las preparaciones, particularmente a aquéllas destinadas a la administración oral. Las soluciones pueden ser preparadas usando agua o disolventes orgánicos fisiológicamente compatibles como etanol, 1,2-propilenglicol, poliglicoles, dimetil-sulfóxido, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres parciales de glicerina y semejantes.

40 [0023] Composiciones parenterales que contienen noribogaína podrían ser preparadas usando técnicas convencionales que pueden incluir solución salina isotónica estéril, agua, 1,3-butandiol, etanol, 1,2-propilenglicol, poliglicoles mezclados con agua, solución de Ringer, etcétera.

45 [0024] Cuando se formulen composiciones que contengan noribogaína en combinación con un antagonista de opioide, el antagonista preferido será naloxona, naltrexona o nalorfina. Estos agentes están comercialmente disponibles y se han aprobado para el tratamiento en la retirada de opioides. En general, la noribogaína o una sal farmacéuticamente aceptable de noribogaína debe estar presente en las composiciones farmacéuticas a una concentración de entre 0,1 y 20 mg/ml. Naloxona, naltrexona, o nalorfina deberían estar presentes preferentemente en aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg por cada miligramo de noribogaína. El antagonista puede ser añadido en cualquier forma química que sea estable en la formulación especial que se esté preparando.

### Usos Terapéuticos

50 [0025] A los pacientes les será administrada noribogaína o una composición que contendrá noribogaína junto con un antagonista de opioide, sea para el tratamiento del dolor. La dosis será seleccionada para reducir o eliminar uno o más de los síntomas experimentados por el paciente. Por lo tanto, cuando la noribogaína se esté administrando

como un analgésico, se debe dar suficiente fármaco para reducir o eliminar el dolor del paciente. Para el tratamiento, la dosis diaria típica estará entre 0,1 mg y 100 mg de noribogaína por kg del peso corporal del paciente y preferentemente entre 1 mg y 30 por kg del peso corporal del paciente. La dosis puede ser suministrada en dosis únicas o divididas. Estas dosificaciones son sólo pautas y la dosificación real seleccionada para un paciente individual será determinada por el médico a cargo sobre la base de las condiciones clínicas y usando métodos bien conocidos en la técnica. Los composiciones pueden ser suministradas en un régimen de dosis únicas o múltiples (por ejemplo, un paciente puede tomar 3 mg de una composición de noribogaína en forma oral tres veces al día). Alternativamente, el fármaco puede ser administrado de una manera esencialmente continua usando preparaciones transdérmicas o parches.

[0026] Cuando se usa la noribogaína en el tratamiento del dolor, puede requerirse un tratamiento a largo plazo y el fármaco podría tomarse en un régimen prescrito (como se discutió antes). En general son preferidas las formas de dosificación de liberación sostenida o parches transdérmicos en el tratamiento de estos pacientes

**Ventajas**

[0027] Una de las ventajas principales de la noribogaína es que no es adictiva. Por lo tanto, el alivio de dolor puede ser logrado sin riesgo de dependencia relacionada con el uso crónico de narcóticos. De forma semejante, a los pacientes tratados por dependencia o abuso de drogas se les puede dar noribogaína sin los problemas asociados a la dependencia o al abuso, presentados por el tratamiento con agentes como metadona. A decir verdad, los pacientes que participan en programas de sustitución de drogas podrían querer usar noribogaína para eliminar gradualmente al sustituto. También, al aliviar algunos de los aspectos peores del proceso de retirada de la droga, la noribogaína debería ser una forma de terapia que las personas dependientes, o en abuso, de las drogas encontrarán aceptable.

**Ejemplos**

[0028] La unión de [35S]GTPyS estimulada por noribogaína a membranas del tálamo de ratas fue usada para medir la activación del receptor de proteínas G y los resultados se muestran en la Figura 1 y la Tabla 1. La estimulación en porcentaje del máximo (10 µM DAMGO, EC50 = 7,4 +/- 0,1 nM) de la unión de [35S]GTPyS estimulada por noribogaína fue determinada en presencia de un exceso de GDP. El valor de EC50 para la unión estimulada por noribogaína fue 0,324 +/- 0,015 µM. Por contraste, la ibogaína provocó un estímulo débil de la unión [35S]GTPyS incluso a concentraciones por encima de 100 µM. La unión estimulada por noribogaína fue bloqueada en presencia de naloxona (antagonista competitivo, EC50 = 35 +/- 1,8 µM), demostrando aún más que el efecto de la noribogaína lo fue por mediación del receptor µ. El desplazamiento a la derecha de la relación concentración / efecto de la unión estimulada por noribogaína con una concentración creciente de naloxona fue similar a la medida para DAMGO en presencia del antagonista competitivo. El nivel de unión [35S]GTPyS estimulada por noribogaína estuvo en concordancia cercana al número máximo de sitios ligantes de [35S]GTPyS que podían ser ocupados después de la estimulación por DAMGO de las proteínas G.

[0029] Tomados en conjunto, estos resultados demuestran que la noribogaína actúa como un agonista total del receptor µ de opioide y que tiene eficacia como un agente antinociceptivo, del cual se podría hacer uso sin la inherente limitación de abuso de los opiatos. Los resultados también indican que la noribogaína puede ser eficazmente usada, sea a solas o en conjunción con un antagonista de opioide, en el tratamiento de la adicción a la droga.

TABLA 1

Estimulación de la unión de [35S]GTPyS a membranas del tálamo de ratas (Sprague Dawley) por agonistas de opioides de diferente eficacia	
Fármaco	EC50 (nM) de unión de [35S]GTPyS
Buprenorfina	0,7 ± 0,1
DAMGO	7,4 ± 0,1
Morfina	52 ± 6,3
Noribogaína	324± 15,5
Naloxona	NE
Buprenorfina + Naloxona	301 ± 44
DAMGO + Naloxona	2.230 ± 131
Morfina + Naloxona	26.000 ± 842
Noribogaína + Naloxona	236.000 ± 3.410

Los valores son medias ± E.S. de tres o más experimentos.

EC50 = concentración del fármaco que produce la mitad de la estimulación máxima de la unión

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende noribogaína para uso como un agonista del receptor  $\mu$  de opioide en la que dicha noribogaína se administra para el tratamiento del dolor en un paciente por administración sistémica.

5 2. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1, en la que dicho dolor es un dolor nociceptivo.

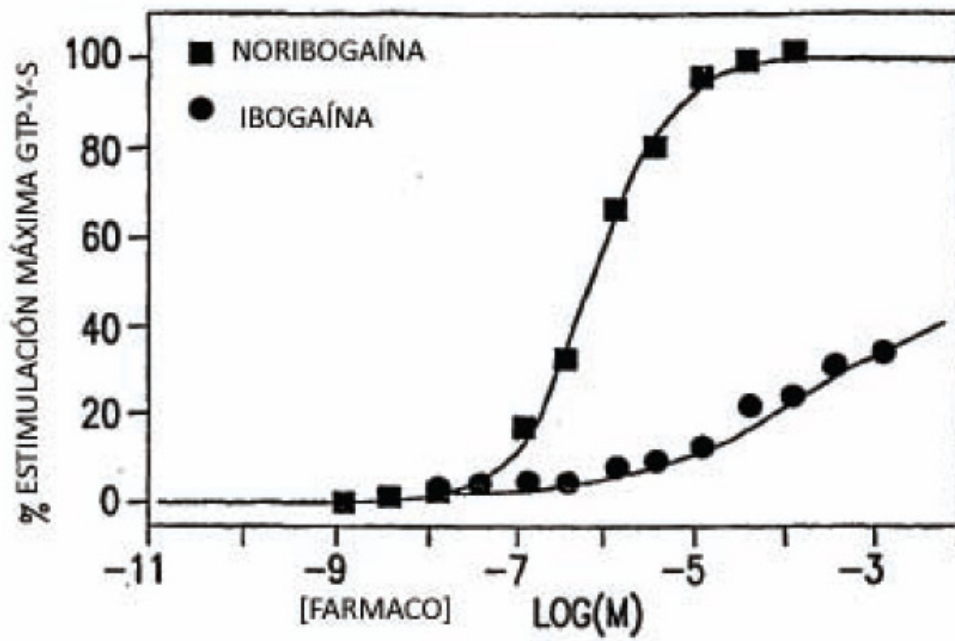


FIG.1A

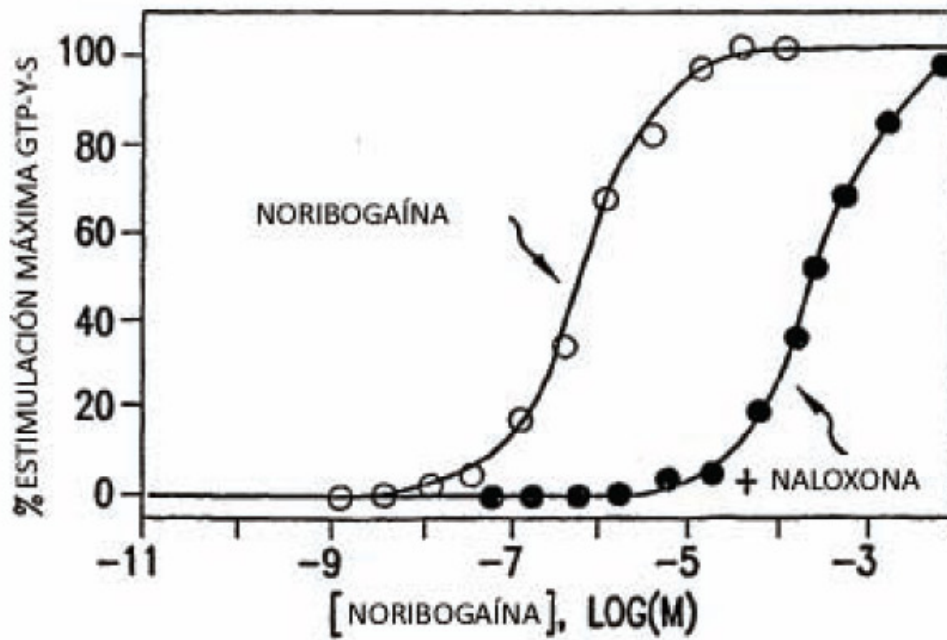


FIG.1B