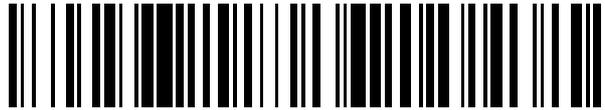


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 722**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.1998 E 10180121 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2338494**

54 Título: **Noribogaína en el tratamiento del dolor y de la adicción a drogas**

30 Prioridad:

**04.09.1997 US 57921 P**

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

**23.12.2013**

73 Titular/es:

**DEMEX, INC. (100.0%)  
305 South Andrews Avenue, Suite 515  
Fort Lauderdale, FL 33301, US**

72 Inventor/es:

**MASH, DEBORAH C**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

**ES 2 435 722 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).

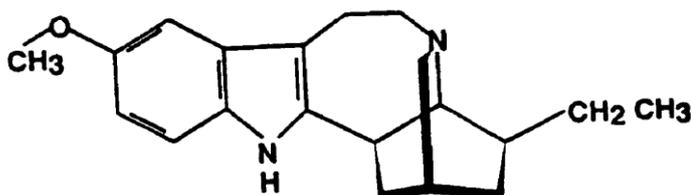
## DESCRIPCIÓN

## Campo de la invención

[0001] La presente invención se ocupa de nuevas composiciones farmacéuticas. En particular, la invención se relaciona con nuevas composiciones farmacéuticas que contienen el fármaco noribogaína. Además, la presente invención proporciona nuevas composiciones útiles en el tratamiento del dolor y la prevención de dependencia o abuso de drogas en un paciente.

## Antecedentes de la Invención

[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:



[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)). En la misma época 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)). 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.

[0004] 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)).

[0005] Se ha informado que la administración de Ibogaína reduce los síntomas de abstinencia asociados 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. Nº 4.499.096); cocaína y anfetaminas (patente U.S. Nº 4.587.243); alcohol (patente U.S. Nº 4.857.523); y nicotina / tabaco (patente U.S. Nº 5.026.697). Además se ha informado que es eficaz en pacientes adictos a múltiples drogas y combinaciones de drogas (patente U.S. Nº 5.152.994). Entre las dependencias específicas de drogas que, según se informa, son susceptibles de tratamiento con ibogaína se encuentran heroína, cocaína, alcohol, nicotina, cafeína, anfetamina, desoxiefedrina, metadona y sus combinaciones.

[0006] 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 habitualmente en aliviar el sufrimiento a menudo grave que acompaña al proceso de abstinencia de las drogas y son en general inútiles para tratar el abuso o la adicción a drogas múltiples. Por lo tanto, la técnica anterior ha fallado en suministrar una terapia totalmente satisfactoria para la adicción o el abuso de drogas y evidentemente son necesarios nuevos agentes y métodos.

## Resumen de la invención

[0007] De conformidad con la presente invención, han sido descubiertas propiedades sorprendentes e inesperadas de la noribogaína. Se sabe que este compuesto es un metabolito de ibogaína y es identificado químicamente como la 12-hidroxi-ibogaína. En particular, se encontrado que la noribogaína es útil como agente analgésico no adictivo y

5 como un tratamiento para dependencia o abuso de drogas. Pueden combinarse composiciones farmacéuticas de noribogaína con uno o más antagonistas de opiáceos conocidos para tratar la adicción de forma que los síntomas de abstinencia se eliminan sustancialmente o, como mínimo, se reducen sorprendentemente. Tales composiciones se preparan convenientemente en forma de dosis unitarias suministrando una o más dosis una cantidad terapéuticamente eficaz de ingrediente activo.

10 [0008] En este primer aspecto, la invención se dirige a una composición para uso como un agonista del receptor  $\mu$ -opiáceo, en la que dicha noribogaína se administra para el tratamiento del dolor y la prevención de la dependencia o abuso de drogas en un paciente. 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 opiáceos están contraindicados, la noribogaína se administra sistémicamente en una cantidad eficaz para reducir o eliminar el dolor en ausencia de cualquier terapia analgésica opiáceo 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 mg por kg de peso corporal

15 [0009] Si se desea, pueden administrarse a pacientes uno o más antagonistas de opiáceos, siendo el antagonista preferido naloxona, naltrexona o nalorfina, preferiblemente en una concentración de entre 0,15 mg y 0,5 mg por cada mg de noribogaína administrada. Aunque la invención es compatible con cualquier vía de administración, la vía transdérmica será en general la más conveniente.

20 [0010] En una realización, puede usarse el aspecto de la invención de dependencia o abuso de drogas durante la terapia de abstinencia administrando noribogaína a un paciente en una dosificación suficiente para reducir o eliminar uno o más síntomas asociados con la abstinencia.

25 [0011] Tales síntomas incluyen náusea, vómito, ansiedad, espasmos abdominales, escalofríos y dolor de cabeza. Además, el tratamiento con noribogaína reduce la apetencia de drogas experimentada normalmente por adictos tras cesar la autoadministración de la sustancia consumida. La noribogaína es especialmente útil en el tratamiento de adicción a narcóticos tales como heroína y metadona. Sin embargo, también es útil para tratar pacientes adictos a cocaína, alcohol, anfetaminas y combinaciones de estas drogas. Se prefiere que la noribogaína se administre a pacientes que sufren dependencia o abuso de drogas junto con un antagonista de opiáceos tal como naloxona, naltrexona o nalorfina. La dosificación de noribogaína debería ser como se ha descrito antes junto con su uso para aliviar el dolor. De nuevo, se prefiere en general la vía transdérmica de administración.

30 [0012] En una realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica, preferiblemente en forma de dosis unitaria, que comprende noribogaína y uno o más antagonistas de opiáceos. Cuando se administra a un paciente, una o más dosis unitarias proporcionan una cantidad de noribogaína y de antagonista de opiáceos eficaz para tratar la dependencia de drogas y para proporcionar analgesia. La noribogaína debería estar en general presente en tales composiciones en una concentración de entre unos 0,1 y 20 mg/ml. Cuando se usa naloxona o naltrexona como antagonista de opiáceos en las composiciones, deberían estar presentes a 0,05 hasta 0,5 mg por cada mg de noribogaína.

35 [0013] La presente invención contempla que la administración de ingredientes activos será realizada por cualquier ruta sistémica que sea conveniente y fácilmente accesible para el médico a cargo. Aunque todas las diversas rutas convencionales de administración son contempladas (por ej. transdérmica, intranasal, intramuscular, subcutánea, intravenosa, vaginal, rectal, bucal y oral), la ruta preferente de administración es la transdérmica.

40 [0014] La presente invención contempla además el uso de noribogaína como un adjunto a la terapia convencional de abstinencia de drogas, proporcionando específicamente la administración de noribogaína simultáneamente con uno o más antagonistas de opiáceos. Administración "simultánea" se refiere a la administración de los dos agentes (es decir, noribogaína y un antagonista de opiáceos) de cualquier manera en la que se manifiesten los efectos farmacológicos de ambos en el paciente al mismo tiempo. Por ello, la administración simultánea no requiere que se use una única composición farmacéutica, la misma forma de dosificación, o incluso la misma vía de administración para la administración de noribogaína y antagonista de opiáceos o que los dos agentes se administren al mismo tiempo precisamente. Sin embargo, la administración simultánea se realizará de forma más conveniente por la misma forma de dosificación unitaria y la misma vía de administración, esencialmente al mismo tiempo. Obviamente, tal administración procede de la forma más ventajosa administrando simultáneamente ambos ingredientes activos en una nueva composición farmacéutica según la presente invención.

45 [0015] Composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención son preparadas por medios convencionales que usan métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, en la técnica se conocen métodos para preparar composiciones farmacéuticas de antagonistas de opiáceos completamente adaptables a la preparación de composiciones de ambos noribogaína y antagonistas de opiáceos. Se proporcionan composiciones farmacéuticas sólidas de conformidad con la presente invención en forma de dosis unitarias. Una dosis unitaria para 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 del fármaco), una o más entidades de las cuales contienen una dosificación apropiada para una administración única.

[0016] Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas sólidas de conformidad con la invención son adaptables para proveer administración por rutas transdérmica, intranasal, oral, vaginal, rectal y bucal. Sin embargo, para rutas parenterales (es decir, 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.

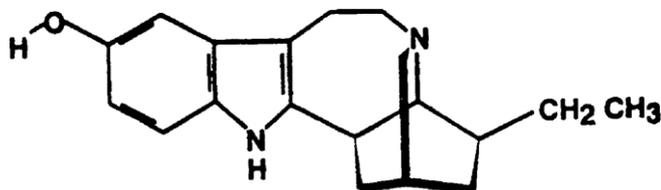
### Breve Descripción de las Figuras

[0017] La Figura 1 (paneles A y B): El panel A indica la estimulación de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS a membranas del tálamo de ratas por concentraciones diversas de noribogaína (■) e ibogaína (●). Los resultados se expresan en porcentaje del estímulo máximo (definido por 10 μM DAMGO). El panel B indica el desplazamiento inhibitorio de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS estimulada por noribogaína, por la influencia de la naloxona (0,1 μM)

### Descripción Detallada de la Invención

[0018] La noribogaína, un metabolito de ibogaína, tiene propiedades que son muy adecuadas para el tratamiento del dolor y de los síntomas de abstinencia asociados con la dependencia o abuso de drogas. En particular, ha sido descubierto que la noribogaína se une a dos clases de receptores de opiáceos que han sido relacionados con el alivio del dolor, los receptores μ y κ. En el caso de los receptores del tipo μ, parece que la noribogaína actúa como un agonista total de opiáceos. Además, la noribogaína eleva los niveles de serotonina del cerebro por bloqueo de la reabsorción sináptica. Se cree que tales niveles (así como las interacciones de ligandos en los receptores de opiáceos μ y κ) tienen un papel en la ansiedad y deseo de droga experimentados por los adictos durante la abstinencia.

[0019] La noribogaína es sintetizada por O-demetilación de ibogaína. Esto podría ser realizado, por ejemplo, haciendo reaccionar 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

[0020] La presente invención no está limitada a ninguna forma química particular de noribogaína y el fármaco puede ser dado a pacientes como una base libre o como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable. En el último caso, en general es preferida la sal de clorhidrato, pero también pueden ser usadas otras sales derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de tales ácidos incluyen, sin limitación, ácido bromhídrico, 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 tánico, ácido embónico, ácido enántico y semejantes. Como se discutió anteriormente, la propia noribogaína puede ser formada por la O-demetilación de ibogaína 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

[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. En este aspecto, se prefiere que las composiciones farmacéuticas, especialmente las usadas en el tratamiento de adicción o abuso de drogas, contengan uno o más antagonistas de opiáceos. Aunque serán probablemente usadas más frecuentemente composiciones apropiadas para administración oral, otras vías que pueden usarse incluyen vías 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. N° 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 normales en la técnica (véase por ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., A. Oslo editor, Easton PA 1980)).

5 [0022] La noribogaína es usada preferentemente en conjunción con cualquiera de los vehículos y excipientes comúnmente empleados en preparaciones farmacéuticas, por ej., talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, disolventes acuosos o no acuosos, aceites, derivados de parafina, glicoles, etcétera. Agentes colorantes y aromatizantes también pueden añadirse a las preparaciones, particularmente a  
10 aquéllas destinadas a administración oral. Las soluciones pueden prepararse usando agua o disolventes orgánicos fisiológicamente compatibles como etanol, 1,2-propilenglicol, poliglicoles, dimetil-sulfóxido, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres parciales de glicerina y semejantes. Composiciones parenterales que contienen noribogaína podrían prepararse usando técnicas convencionales que pueden incluir solución salina isotónica estéril, agua, 1,3-butanodiol, etanol, 1,2-propilenglicol, poliglicoles mezclados con agua, solución de Ringer, etcétera.

15 [0023] Cuando se formulen composiciones que contengan noribogaína en combinación con un antagonista de opiáceo, el antagonista preferido será naloxona, naltrexona o nalorfina. Estos agentes están comercialmente disponibles y se han aprobado para el tratamiento de abstinencia de opiáceos. 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  
20 en unos 0,05 a unos 0,5 mg por cada miligramo de noribogaína. El antagonista puede ser añadido en cualquier forma química que sea estable en la formulación particular que se esté preparando.

#### Usos Terapéuticos

25 [0024] A los pacientes les será administrada noribogaína o una composición que contiene noribogaína junto con un antagonista de opiáceo para el tratamiento del dolor y la prevención de la dependencia o abuso de drogas. La dosificación se seleccionará para reducir o eliminar uno o más de los síntomas experimentados por el paciente. Cuando se usa en el aspecto de la invención de tratamiento del dolor, la noribogaína se administra como un analgésico y se debe dar suficiente noribogaína para reducir o eliminar el dolor del paciente. Cuando se usa en el  
30 aspecto de la invención de dependencia o abuso de drogas, la noribogaína debe darse en una dosificación suficiente para reducir síntomas comúnmente asociados con este proceso, por ejemplo, dolor de cabeza y muscular, y preferiblemente en una dosificación suficiente para también reducir apetencias de droga. Para ambos tratamientos, la dosificación diaria estará normalmente 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 de peso corporal del paciente. La dosificación puede ser  
35 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 dosificación única o múltiple (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  
40 continua usando preparaciones transdérmicas o parches.

[0025] La administración según la invención puede requerirse en base a largo plazo y el fármaco podría tomarse en un régimen prescrito (como se discutió antes) o como se necesite por el paciente. En general se prefieren formas de dosificación de liberación sostenida o parches transdérmicos en el tratamiento de estos pacientes  
45

#### Ventajas

[0026] Una de las ventajas principales de la noribogaína es que no es adictiva. Por lo tanto, el alivio de dolor puede lograrse sin riesgo de dependencia relacionada con el uso crónico de narcóticos. De forma semejante, a los  
50 pacientes tratados por dependencia o abuso de drogas se les puede dar noribogaína sin los problemas de abuso/dependencia presentados por el tratamiento con agentes como metadona. En la práctica, 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

[0027] La unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS 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  
60 máxima porcentual (10 μM DAMGO, EC<sub>50</sub> = 7,4 +/- 0,1 nM) de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS estimulada por noribogaína fue determinada en presencia de un exceso de GDP. El valor de EC<sub>50</sub> para la unión estimulada por noribogaína fue 0,324 +/- 0,015 μM. Por contraste, la ibogaína provocó un estímulo débil de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS incluso a concentraciones por encima de 100 μM. La unión estimulada por noribogaína fue bloqueada en presencia de naloxona (antagonista competitivo, EC<sub>50</sub> = 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  
65 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 de [<sup>35</sup>S]GTPγS estimulada por noribogaína estuvo en concordancia cercana al número máximo de sitios ligantes de [<sup>35</sup>S]GTPγS que podían ser ocupados después de la estimulación por DAMGO de las proteínas G.

5 [0028] Tomados en conjunto, estos resultados demuestran que la noribogaína actúa como un agonista total del receptor μ de opiáceo y tiene eficacia como un agente antinociceptivo que puede usarse sin la responsabilidad de abuso inherente a los opiáceos. Los resultados también indican que la noribogaína puede ser eficazmente usada, sea sola o en conjunción con un antagonista de opiáceo, en el tratamiento de la adicción a drogas.

10

**TABLA 1: Estimulación de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS a membranas del tálamo de ratas (Sprague Dawley) por agonistas de opiáceos de diferente eficacia**

Fármaco	EC <sub>50</sub> (nM) de unión de [ <sup>35</sup> S]GTPγS
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 ± Desviación Estándar de tres o más experimentos. EC <sub>50</sub> = concentración de fármaco que produce la mitad de la estimulación máxima de la unión	

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende noribogaína para uso como un agonista del receptor  $\mu$  de opiáceo en la que dicha noribogaína se administra para el tratamiento del dolor y la prevención de dependencia o abuso de drogas en un paciente.

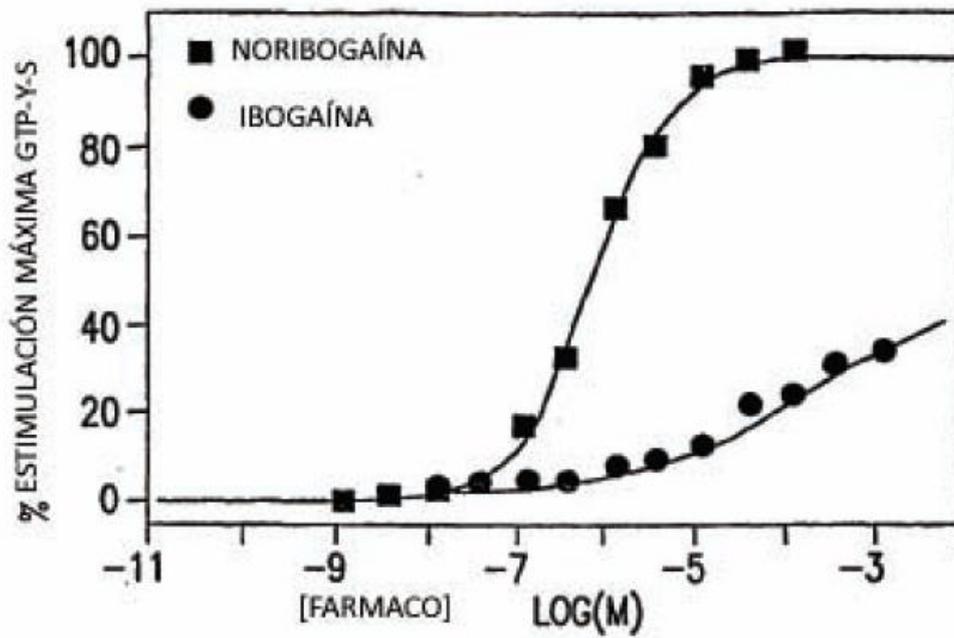


FIG.1A

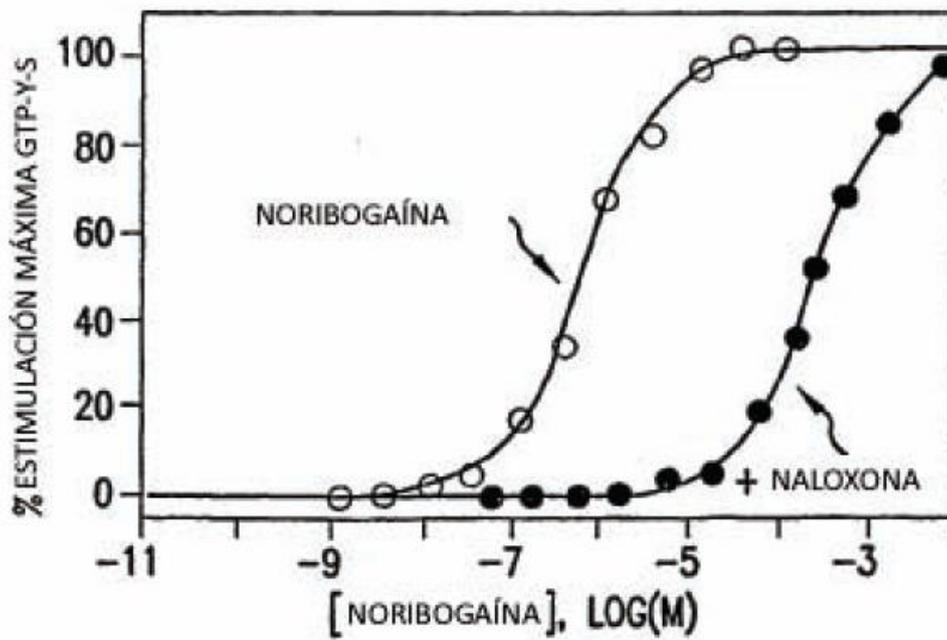


FIG.1B