



No. 14-057046- -00009-0000

Fecha: 2015-12-10 16:32:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6



No. 15-294174- -00000-0000

Fecha: 2015-12-10 16:32:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6



cc

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: ANSOLVATOS DE SAL DE NORIBOGAINA.

SOLICITANTE: DEMERX, INC.

EXPEDIENTE No. 14-057.046

DIRECCIÓN: 305 South Andrews Avenue Suite 515 Fort Lauderdale, FL
33301. Estado Unidos.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 10 de diciembre de 2015

P2014/000026A

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

P2014/000026A

1. Identificación del Tramite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural

☒ Persona Juridica

NOVARTIS AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐ Micro☐ Pequeña☐ Mediana☐ Otra

Documento de Identificación

☐ C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro

Número

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estado Unidos	305 South Andrews Avenue Suite 515 Fort Lauderdale, FL 33301	Florida
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	6017799	6017700

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

79.782.747 Bta

74.295

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.	Cra 5 No. 34-03	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

14-057.046

No. de divisionales

1

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No

Fecha

D

M

A

6. Anexos

☒	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☐	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☒	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☒	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

CARLOS R. OLARTE
Nombre y apellidos


Firma

79.782.747
C.C.

74.295
Tarjeta Profesional

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

P2014/000026A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: DEMEXX, INC.

Dirección: 305 South Andrews Avenue Suite
515 Fort Lauderdale, FL 33301

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: (1) Richard D. GLESS (2) William C. Schinzer

Dirección: 305 South Andrews Avenue Suite 515 Fort Lauderdale, FL
33301

Nacionalidad o Domicilio: (1) y (2) Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/055597

Fecha Septiembre 14, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/040471

Fecha Marzo 21, 2013

6

Título (54) ANSOLVATOS DE SAL DE NORIBOGAINA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/55, A61K 31/404, C07D 223/14, A61P
25/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 15, 2011

(31) Número de
Solicitud

61/535,300

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha _____



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



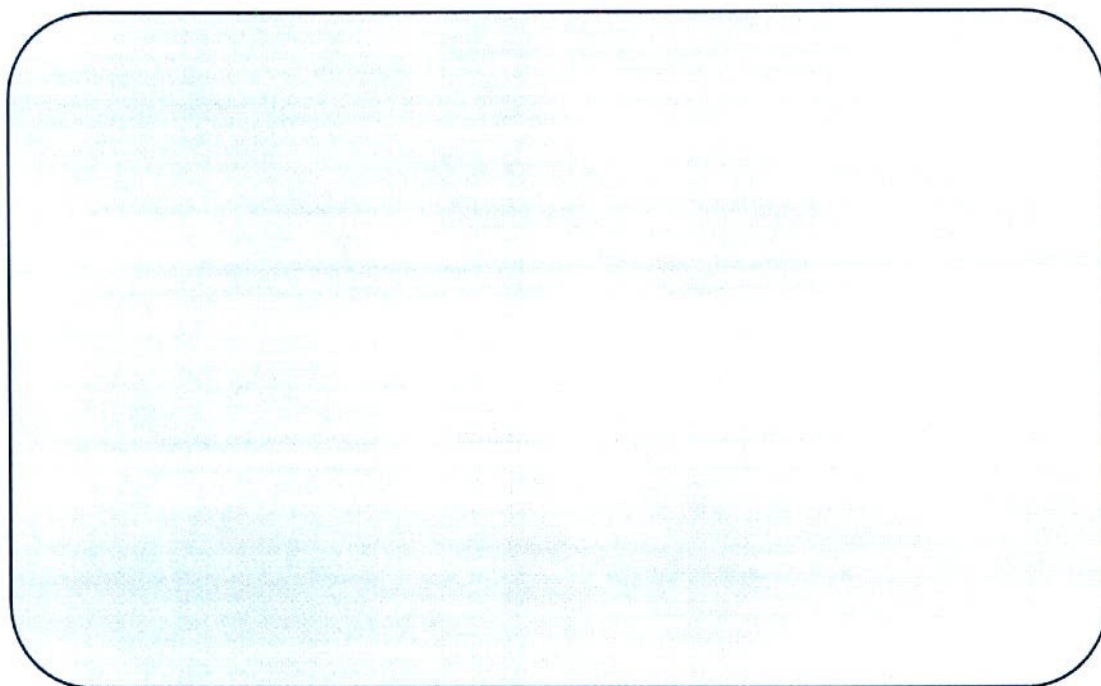
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



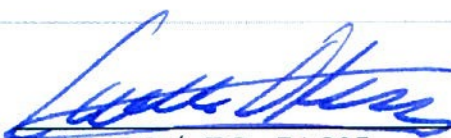
FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 133609

Bogotá D.C., Diciembre 10 de 2015 - 16:20:27

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	132751	09/12/2015	832.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00
			=====

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-057046-00009-0000

Fecha: 2015-12-10 16:32:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 15-294174-00000-0000

Fecha: 2015-12-10 16:32:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 10 de 2015 - 16:20:28

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>6</u>
---	----------------------------------	------------------------

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL		Código	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		Código	2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA			
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:	
Expediente:		Solicitante / <i>Quejoso / Demandante / otros.</i>	
15-294774-0			
Prueba excluida: CD			
Nº. de Pruebas excluidas: 1			
Fecha de emisión de la Prueba:			
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO			
Nº. de bloque:		Otras especificaciones:	
Nº. de rodante:			
Nº. de estante:			
Nº. de archivador:			
Nº. de entrepaño:			
Nº. de gaveta:			
Nº. de caja:			
IMPORTANTE: - El material gráfico o especial que se encuentra dentro o anexo a las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códigos, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.			
Observaciones:		Unidad de Conservación	
El CD contiene:		☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro	
-10 archivos PDF's		Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro	
procesados y			
cargados al			
sistema.			
		cc.	

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

P2014/000026A

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

NOVARTIS AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐ Micro☐ Pequeña☐ Mediana☐ Otra

Documento de Identificación

☐ C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estado Unidos	305 South Andrews Avenue Suite 515 Fort Lauderdale, FL 33301	Florida
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	6017799	6017700

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

79.782.747 Bta

74.295

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.	Cra 5 No. 34-03	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

No. de divisionales

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

PI02-F05 vr7 (2013-01-14)

5. Comprobante de Pago No	_____	Fecha	<table><tr><td>D</td><td>M</td><td>A</td></tr></table>	D	M	A
D	M	A				

6. Anexos											
<table><tr><td>X</td><td>Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación</td></tr><tr><td>X</td><td>Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación</td></tr><tr><td></td><td>Número de documento que ordena la comisión o fusión o división</td></tr><tr><td>X</td><td>Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud</td></tr><tr><td>X</td><td>Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético</td></tr></table>	X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación	X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación		Número de documento que ordena la comisión o fusión o división	X	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud	X	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético	
X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación										
X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación										
	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división										
X	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud										
X	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético										

7. Firma									
<table><tr><td>CARLOS R. OLARTE</td><td>_____</td></tr><tr><td>Nombre y apellidos</td><td>Firma</td></tr><tr><td>79.782.747</td><td>_____</td></tr><tr><td>C.C.</td><td>Tarjeta Profesional</td></tr></table>	CARLOS R. OLARTE	_____	Nombre y apellidos	Firma	79.782.747	_____	C.C.	Tarjeta Profesional	
CARLOS R. OLARTE	_____								
Nombre y apellidos	Firma								
79.782.747	_____								
C.C.	Tarjeta Profesional								



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000026A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: DEMERX, INC.

Dirección: 305 South Andrews Avenue Suite
515 Fort Lauderdale, FL 33301

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Richard D. GLESS (2) William C. Schinzer

Dirección: 305 South Andrews Avenue Suite 515 Fort Lauderdale, FL
33301

Nacionalidad o Domicilio: (1) y (2) Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/055597

Fecha Septiembre 14, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/040471

Fecha Marzo 21, 2013

6

Título (54) ANSOLVATOS DE SAL DE NORIBOGAINA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/55, A61K 31/404, C07D 223/14, A61P
25/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 15, 2011

(31) Número de
Solicitud

61/535,300

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha _____



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application DEMEXX, INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/535,300 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from GLESS, Richard D. to DEMEXX, INC., dated 20 October 2011 (20.10.2011)



(51) International Patent Classification:

A61K 31/55 (2006.01) C07D 223/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/055597

(22) International Filing Date:

14 September 2012 (14.09.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/535,300 15 September 2011 (15.09.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **DE-MERX, INC.** [US/US]; 4400 Biscayne Boulevard, Suite 580, Miami, FL 33137 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GLESS, Richard D.** [US/US]; c/o Demerx, Inc., 4400 Biscayne Boulevard, Suite 580, Miami, FL 33137 (US). **SCHINZER, William C.** [US/US]; c/o Demerx, Inc., 4400 Biscayne Boulevard, Suite 580, Miami, FL 33137 (US).(74) Agents: **SWISS, Gerald F.** et al.; **Foley & Lardner LLP**, 3579 Valley Centre Drive, Suite 300, San Diego, CA 92130 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

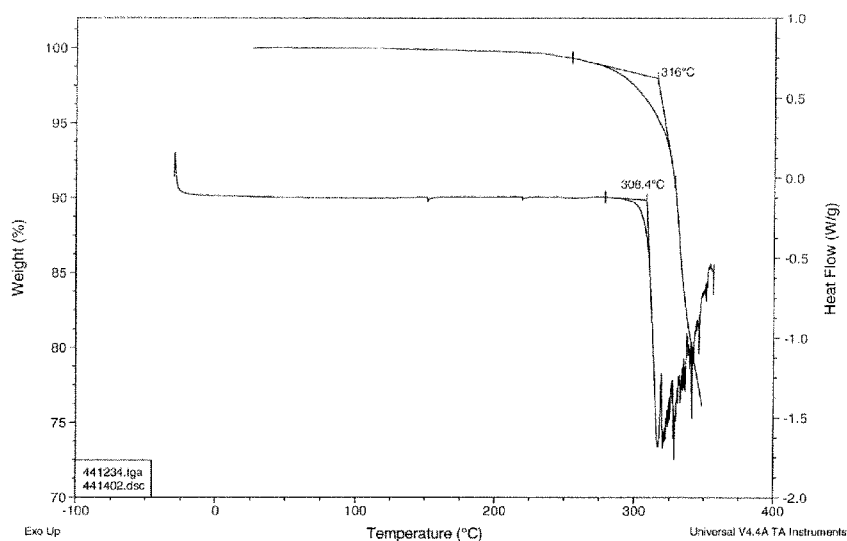
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: NORIBOGAINE SALT ANSOLVATES

FIG. 1



(57) Abstract: Stable noribogaine salt ansolevates are useful for preparing pharmaceutical compositions and for alleviating nociceptive pain in a patient. Such ansolevates can be prepared by slurrying solvated forms, preferably MeOH solvated noribogaine hydrochloride in EtOH/water.

NORIBOGAINE SALT ANSOLVATES

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

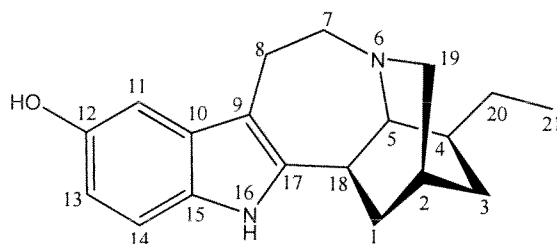
[0001] This application claims the benefit under 35 U.S.C. 119(e) of U.S. Provisional Application Serial No. 61/535,300 filed September 15, 2011, which is hereby incorporated by reference into this application in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] This invention relates to stable solid forms of noribogaine salts and pharmaceutical uses thereof. In one embodiment, the stable salts are crystalline ansolvates. In another embodiment, the stable salts are amorphous ansolvates.

STATE OF THE ART

[0003] Noribogaine is a compound of formula:



Noribogaine and its pharmaceutically acceptable salts, such as for example the hydrochloride salt, have recently received significant attention as a non-addictive alkaloid useful in treating drug dependency (U.S. Patent No. 6,348,456) and as a potent analgesic (U.S. Patent Nos. 7,220,737 and 7,754,710). Each of these patents are incorporated herein by reference in their entirety.

[0004] When used for treating humans, an orally delivered, solid formulations of therapeutic agent preferably need to meet certain criteria. For a tablet composition of the therapeutic agent, the tablet must be compressible and shear-stable, where the agent should be compatible with one or more excipients and not undergo morphological change during storage or manufacture. Likewise, the therapeutic agent in a tablet or capsule must be dense enough to pack enough of the agent with the understanding that smaller tablets or capsules are deemed to be more easily ingested than larger ones.

[0005] One of the critical factors for processing such a therapeutic agent is the packing of the agent in its crystal lattice. Accordingly, the selection of a polymorph from a manufacturing perspective is very critical. The therapeutic agent must also be sufficiently

stable, must retain its polymorphic form during manufacture of a tablet or a capsule dosage form, and must not degrade during a normal shelf-life storage. Each of these criteria is critical to ensure that unacceptable by-products are not formed. Very few polymorphic forms of an active agent satisfy all of these criteria so as to be suitable for use as the active ingredient in a orally delivered, solid formulation of the therapeutic agent.

[0006] As to noribogaine hydrochloride a number of crystal polymorphs in the form of a solvate have been identified. These solvated crystalline polymorphs unfortunately lack one or more of the characteristics defined above to be suitable as an active in a pharmaceutical composition.

[0007] Accordingly, there is a need to define one or more forms of noribogaine hydrochloride which meet each of the above criteria.

SUMMARY

[0008] It has now been unexpectedly discovered that certain ansoolvates of noribogaine salts are substantially more stable and can maintain their polymorphic forms during manufacture and storage and have a suitable density to allow for facile manufacture of capsules and/or tablets. These certain ansoolvates are characterized by either a crystalline or amorphous structure.

[0009] In one embodiment, the ansoolvates of this invention preferably have a density that is at least 3% and up to 20%, or more preferably at least 5% and up to 15%, greater than the density of a solvated crystalline hydrochloride salt of noribogaine.

[0010] In another embodiment, ansoolvates are crystalline ansoolvates of noribogaine hydrochloride having a unit cell volume of less than about 1850 cubic angstrom, preferably less than about 1800 cubic angstrom, more preferably, less than about 1750 cubic angstrom, or most preferably less than $1700 \pm 2\%$ cubic angstrom. For a crystalline ansolvate polymorph, it is contemplated that a smaller unit cell volume correlates with a higher density of that polymorph.

[0011] Such stable crystalline ansolvate salts include the hydrochloride salt, the sulfate salt, and the tosylate salt, each of which demonstrate superior stability and other superior physicochemical properties compared to solvated crystalline forms, which include methanol or water as the solvent. Preferably, the salt is a hydrochloride salt.

[0012] The crystalline ansolvate polymorphs of this invention provide several advantages including enhanced heat stability as compared to solvated forms. Also, its density is increased compared to ansoolvates created by desolvation of solvated polymorphs of noribogaine hydrochloride. In the latter case, the loss of solvent in the solvated polymorph

leads to spatial gaps (holes) in the crystal structure which render it less dense and potentially capable of undergoing an undesirable form conversion during high-pressure manipulations of tableting and formulating. The denser anhydrate polymorphs of this invention provide more compact and smaller tablets than solvated polymorphs for tableting while using the same amount of a noribogaine salt.

[0013] As used herein, the term “stable” or “stability” of a polymorph refers to polymorphic and/or chemical stability at about 25°C, and preferably at about 40°C for at least 1 day, preferably for at least a week, and more preferably for several months. More preferably, the anhydrate polymorphs of this invention are stable under the aforementioned conditions and at about 75% relative humidity (RH), yet more preferably at about 97% RH. Still more preferably, stability refers to stability for at least 1 day, preferably for at least a week, at about 25°C and about 75% RH, more preferably at about 40°C and 75% relative humidity (RH), and still more preferably at about 40°C and about 97% RH. A “stable” polymorph does not undergo polymorphic transformation when exposed to moisture and/or heating, for example, up to about 40°C. In addition, chemical/polymorphic stability can be further measured by no observable change in one or more of, preferably, two of, more preferably three of, and most preferably all of, XRPD, TGA, DVS, IR, and ¹H-NMR of the solid form. However, the stability of compounds somewhat less stable under humidity or moisture exposure can be enhanced by adding desiccants well known to the skilled artisan.

[0014] Surprisingly, the corresponding crystalline solvated salts of noribogaine are not stable and/or are not polymorphically pure, nor are these crystalline noribogaine forms obtained by desolvating these solvates. Such unstable desolvated forms are referred to herein as “unstable porous crystalline noribogaine anhydrate salts” as removal of the solvate results in the formation of pores within the crystalline structure. As used herein, stable crystalline anhydrate noribogaine salts do not include “unstable porous crystalline noribogaine anhydrate salts.”

[0015] Accordingly, in one aspect, this invention provides for stable anhydrate noribogaine salts and, in particular, stable crystalline anhydrate salt. In one embodiment, the salt is a pharmaceutically acceptable salt. In one embodiment, the salt is an anhydrate of the hydrochloride salt of noribogaine (NI.HCl, Form A or Form I). In another embodiment, the salt is an anhydrate of the tosylate salt of noribogaine (NI.TsOH, Form B). In another embodiment, the salt is an anhydrate sulfate salt (NI.H₂SO₄, Form D).

[0016] In one embodiment, the crystalline stable anhydrate noribogaine hydrochloride shows substantially no weight loss at temperatures under 300°C in its thermogravimetric

analysis (TGA) thermogram evidencing the lack of solvent in the crystal structure. In another embodiment, the crystalline stable ansolvate noribogaine hydrochloride has a density that is at least 3% and up to 20%, or preferably at least 5% and up to 15% greater than the density of a solvated crystalline hydrochloride salt of noribogaine. In another embodiment, the crystalline stable ansolvate noribogaine hydrochloride has a unit cell volume of less than about 1850 cubic angstrom, preferably less than about 1800 cubic angstrom, more preferably, less than about 1750 cubic angstrom, or most preferably less than $1700 \pm 2\%$ cubic angstrom.

[0017] In another embodiment, this invention provides a solvated crystalline noribogaine hydrochloride polymorph characterized by about 4% weight loss at temperatures under 125°C , preferably at temperatures ranging from 27°C to 125°C in its TGA thermogram. In another embodiment, the solvated crystalline noribogaine hydrochloride polymorph is characterized by at least one X-ray powder diffraction peak (Cu K α radiation) selected from 9.7, 10.5, 12.2, 13.2, 13.8, 16.1, 16.5, 17.5, 18, 19.5, 21.5, 22.2, 23, 24.5, 25.2 2θ (each $\pm 0.2^{\circ}2\theta$). In another embodiment, such a solvated polymorph is characterized by the X-ray diffraction pattern as substantially shown in the two top panels of FIG. 4.

[0018] It has also been discovered that a solvated hydrochloride polymorph of noribogaine obtained from MeOH is surprisingly converted to a pure, ansolvate polymorph of noribogaine hydrochloride upon stirring in EtOH/water, e.g., 9:1 EtOH/water. Accordingly, also provided herein is a process of preparing a noribogaine hydrochloride ansolvate comprising slurrying a noribogaine solvate, preferably, one obtained from MeOH, in EtOH/water. It is noted that solvated hydrochloride polymorph of noribogaine obtained from methanol is an intermediate for the preparation of a polymorph of this invention and, accordingly, is part of the invention as claimed.

[0019] The table below demonstrates the superior moisture stability of the ansolvate, hydrochloride Form A polymorph.

Table 1

Salt/Form	Stoichiometry	Approx. Aqueous Solubility	RH Stability
HCl, Form A	1:1 salt	1-4 mg/mL	About 97% RH/RT: no form change after 7 days.
Tosylate, Form B	Likely 1:1 salt	3 mg/mL	About 75% RH/ RT: no deliquescence after 1 day. About 97% RH/RT: deliquesced after 1 day.
Phosphate, Form C	1:1 salt	23 mg/mL	About 75% RH/ RT: no deliquescence after 1 day. About 97% RH/RT and about

			75% RH/ about 41°C: no deliquescence and no form change after 7 days.
Sulfate, Form D	1:1 salt	> 80 mg/mL	About 75% RH/ RT: no deliquescence. About 97% RH/RT: deliquesced after 1 day. About 75% RH/ about 41°C: no deliquescence and no form change after 7 days.

[0020] The superior polymorphic and thermal stability of Form A and the other polymorphic forms are also evidenced by comparing the XRPD patterns of FIGs. 3 and 5, and the thermograms of FIGs. 1 and 2 and those of FIGs. 6 and 10-12.

[0021] To determine the effect of relative humidity, weighed amounts of relevant noribogaine starting materials were transferred to vials, which were then uncapped and placed inside a jar containing a saturated aqueous salt solution: sodium chloride was used for ~75% RH and potassium sulfate for ~97% RH. Relative humidity stressing experiments were conducted at ambient and elevated temperatures for given durations.

[0022] Two other moisture absorbing, unstable, polymorphs of noribogaine hydrochloride, Forms F and G, which had mutually similar XRPD patterns were also identified. Form G was isolated from a slurry of Form A in MeOH at ambient temperature. Material G likely contains MeOH and water, and Form F (or Form II) is likely hydrated. After drying, material G exhibited 7.95% gravimetric weight loss and converted to Form A, as characterized by XRPD. Form F showed 4.1% gravimetric weight loss indicating the presence of solvent in the polymorph and is converted to Form A as characterized by XRPD. A sharp weight loss at ~312°C indicated likely decomposition. Both Forms G and F are contemplated to readily pick up moisture from the atmosphere.

[0023] In another embodiment, the crystalline noribogaine hydrochloride anhydrate is characterized by the onset of an endothermic peak at approximately 308°C with a peak as measured by differential scanning calorimetry at approximately 315 °C. In another embodiment, the crystalline noribogaine hydrochloride anhydrate is characterized by the substantial absence of thermal events at temperatures below the endothermic peak at about 308±°C as measured by differential scanning calorimetry. In another embodiment, the crystalline noribogaine hydrochloride anhydrate is characterized by a DSC or a TGA thermogram substantially similar to that of FIG. 1. In another embodiment, the crystalline noribogaine hydrochloride anhydrate is characterized by a DVS pattern substantially similar

to that of FIG. 2. In another embodiment, the crystalline noribogaine hydrochloride anhydrate is characterized by at least one, at least two, or at least three X-ray powder diffraction peaks (Cu K α radiation) selected from 11.6°, 12.1°, 13.5°, 14.0°, 15.0°, 15.8°, 17.2°, 18.0°, 18.4°, 20.0°, 20.9°, 21.1°, 22.0°, 22.8°, 23.0°, 24.9°, 25.9°, 26.5°, 29.5°, and 31.5°2 θ (each $\pm 0.2^\circ 2\theta$). In another embodiment, the crystalline noribogaine hydrochloride anhydrate is characterized by an X-ray powder diffraction pattern (Cu K α radiation) substantially similar to that of FIG. 3.

[0024] In another embodiment, the crystalline NI.H₃PO₄ is characterized by an XRPD pattern substantially similar to that of any one of patterns in FIG. 5. In another embodiment, the crystalline NI.H₃PO₄ is characterized by a DSC or a TGA thermogram substantially similar to that of FIG. 6.

[0025] In another embodiment, the crystalline noribogaine sulfate anhydrate (NI.H₂SO₄) is characterized by at least one, at least two, or at least three X-ray powder diffraction peaks (Cu K α radiation) selected from 8.5°, 11.4°, 12.0°, 15.4°, 16.6°, 17.2°, and 18.3°2 θ (each $\pm 0.2^\circ 2\theta$). In another embodiment, the crystalline noribogaine sulfate anhydrate (NI.H₂SO₄) is characterized by an X-ray powder diffraction pattern (Cu K α radiation) substantially similar to that of FIG. 8. In another embodiment, the crystalline NI.H₂SO₄ is characterized by a DSC or a TGA thermogram similar to that of FIG. 9. In another embodiment, the crystalline NI.H₂SO₄ is characterized by a DVS pattern similar to that of FIG. 10.

[0026] In one of its composition embodiments, this invention provides a composition comprising the stable, crystalline noribogaine salt anhydrates provided herein, and preferably the Form A anhydrate. In another of its composition embodiments, this invention provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and the stable crystalline noribogaine salt anhydrates provided herein, preferably the Form A anhydrate.

[0027] In another of its composition embodiments, this invention provides a kit comprising: the anhydrates provided herein, preferably the sulfate and the tosylate Forms B and D; or a composition comprising the anhydrate provided herein, preferably the sulfate and the tosylate Forms B and D; or a pharmaceutical composition comprising the anhydrate provided herein, preferably the sulfate and the tosylate Forms B and D; and a pharmaceutically acceptable excipient, and a desiccant. Various suitable desiccants appropriate for use in this kit is well known to the skilled artisan.

[0028] In one of its method embodiments, this invention provides a method of storing the ansoolvtes provided herein, preferably the tosylate and sulfate Forms B and D, comprising storing the ansolvate crystals or a composition or a pharmaceutical composition comprising the ansolvate crystals, in an anhydrous environment, preferably in the presence of nitrogen or argon, and more preferably in the presence of a desiccant.

[0029] In one of its method embodiments, this invention provides a method of treating a patient to alleviate nociceptive pain in the absence of the treatment of drug dependence or drug abuse and in the absence of any concomitant opioid analgesic therapy, comprising: administering systemically to said patient a pharmaceutical composition comprising an effective amount of the crystalline noribogaine salt, preferably an ansolvate salt as provided here, or the compositions, including the pharmaceutically acceptable compositions, provided here, to said patient effective to reduce or eliminate said nociceptive pain in said patient. As used herein, opioids refer to compounds that show its pharmacological effect by binding to opioid receptors, and include natural (such as the opiates) and synthetic compounds well known to the skilled artisan. In all of such treatments, the dosing of crystalline noribogaine salt to the treated patient is already disclosed in the art. See, for example, U.S. Patent Nos. 6,348,456, 7,220,737, and 7,754,710, each of these patents are incorporated herein by reference in their entirety.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0030] FIG. 1 is an overlay of a differential scanning calorimetry (DSC) and a thermogravimetric analysis (TGA) patterns of noribogaine hydrochloride ansolvate Form A.

[0031] FIG. 2 shows dynamic vapor sorption (DVS) curves for noribogaine hydrochloride ansolvate Form A.

[0032] FIG. 3 shows X-ray powder diffraction (XRPD) patterns of two samples of noribogaine hydrochloride ansolvate Form A.

[0033] FIG. 4 shows, in the top panel, an XRPD pattern of the noribogaine hydrochloride Form G obtained when a methanol slurry of noribogaine hydrochloride Form A was kept at room temperature for 7 days, in the middle panel, an XRPD pattern of Form F, and in the bottom panel, an XRPD pattern of noribogaine hydrochloride ansolvate Form A.

[0034] FIG. 5 shows XRPD overlay of $\text{NI.H}_3\text{PO}_4$ Form C with minor peak shifting.

[0035] FIG. 6 shows DSC and TGA overlay of $\text{NI.H}_3\text{PO}_4$ Form C.

[0036] FIG. 7 shows DVS curves for $\text{NI.H}_3\text{PO}_4$ Form C.

[0037] FIG. 8 shows the XRPD pattern of $\text{NI.H}_2\text{SO}_4$ Form D.

[0038] FIG. 9 shows DSC and TGA overlay of $\text{NI.H}_2\text{SO}_4$ Form D.

[0039] FIG. 10 shows DVS curves for $\text{NI.H}_2\text{SO}_4$ Form D.

[0040] FIG. 11 shows a DSC pattern of noribogaine hydrochloride Form F.

[0041] FIG. 12. shows a TGA pattern of noribogaine hydrochloride Form F.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0042] As noted above, this invention is directed, in part, to a stable crystalline ansoolvates of noribogaine salts and, in particular, to the hydrochloride salt. However, prior to discussing this invention in further detail, the following terms will be defined.

Definitions

[0043] As used herein, the following terms have the following meanings.

[0044] The singular forms “a,” “an,” and “the” and the like include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to “a compound” includes both a single compound and a plurality of different compounds.

[0045] The term “about” when used before a numerical designation, *e.g.*, temperature, time, amount, and concentration, including a range, indicates approximations which may vary by $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ or $\pm 1\%$.

[0046] “Administration” refers to introducing an agent into a patient. A therapeutic amount can be administered, which can be determined by the treating physician or the like. An oral route of administration is preferred. The related terms and phrases “administering” and “administration of”, when used in connection with a compound or pharmaceutical composition (and grammatical equivalents) refer both to direct administration, which may be administration to a patient by a medical professional or by self-administration by the patient, and/or to indirect administration, which may be the act of prescribing a drug. For example, a physician who instructs a patient to self-administer a drug and/or provides a patient with a prescription for a drug is administering the drug to the patient. In any event, administration entails delivery to the patient of the drug.

[0047] The “crystalline ansolvate” of noribogaine hydrochloride is a crystalline solid form of a noribogaine salt, such as, *e.g.*, the crystalline Form A or D. Such a crystal lattice is substantially free of solvents of crystallization. However, any solvent present is not included in the crystal lattice and is randomly distributed outside the crystal lattice. Therefore, ansolvate crystals in bulk may contain, outside the crystal lattice, small amounts of one or more solvents, such as the solvents used in its synthesis or crystallization. As used above, “substantially free of” and “small amounts,” refers to the presence of solvents preferably less than 10,000 parts per million (ppm), or more preferably, less than 5000 ppm.

[0048] “Comprising” or “comprises” is intended to mean that the compositions and methods include the recited elements, but not exclude others. “Consisting essentially of” when used to define compositions and methods, shall mean excluding other elements of any essential significance to the combination for the stated purpose. Thus, a composition or a method consisting essentially of the elements as defined herein would not exclude, respectively, other materials or steps that do not materially affect the basic and novel characteristic(s) of the claimed composition or method. “Consisting of” shall mean excluding more than trace elements of other ingredients and substantial method steps. Embodiments defined by each of these transition terms are within the scope of this invention.

[0049] “Pharmaceutically acceptable” refers to non-toxic material suitable for in vivo and preferably human administration.

[0050] “Therapeutically effective amount” or “therapeutic amount” refers to an amount of a drug or an agent that when administered to a patient suffering from a condition, will have the intended therapeutic effect, *e.g.*, alleviation, amelioration, palliation or elimination of one or more manifestations of the condition in the patient. The therapeutically effective amount will vary depending upon the subject and the condition being treated, the weight and age of the subject, the severity of the condition, the particular composition or excipient chosen, the dosing regimen to be followed, timing of administration, the manner of administration and the like, all of which can be determined readily by one of ordinary skill in the art. The full therapeutic effect does not necessarily occur by administration of one dose, and may occur only after administration of a series of doses. Thus, a therapeutically effective amount may be administered in one or more administrations. For example, and without limitation, a therapeutically effective amount of an agent, in the context of alleviating nociceptive pain, refers to an amount of the agent that reduce or eliminate one or more manifestations of the nociceptive pain in the patient.

[0051] “Treatment”, “treating”, and “treat” are defined as acting upon a disease, disorder, or condition with an agent to reduce or ameliorate the harmful or any other undesired effects of the disease, disorder, or condition and/or its symptoms and produce beneficial or desired clinical results. Treatment, as used herein, covers the treatment of a human patient, and includes: (a) reducing the risk of occurrence of the condition in a patient determined to be predisposed to the disease but not yet diagnosed as having the condition, (b) impeding the development of the condition, and/or (c) relieving the condition, *i.e.*, causing regression of the condition and/or relieving one or more symptoms of the condition. For purposes of this

invention, beneficial or desired clinical results include, but are not limited to, reducing or eliminating nociceptive pain.

Preparing and characterizing the noribogaine polymorphs

[0052] The noribogaine hydrochloride anhydrate Form A is prepared by reacting noribogaine free base with hydrochloric acid in a variety of solvents, or by crystallizing the hydrochloride from a variety of solvents as tabulated in the Examples section below. Upon slow evaporation of noribogaine hydrochloride from a methanol slurry over 7 days, a Form G crystal different from Form A is obtained. See top panel, FIG. 4. Form G or F crystals are converted to form A anhydrides upon stirring in EtOH-water, as described herein below.

[0053] The Form A crystals were indexed as shown below. Successful indexing of the XRPD patterns indicates that sample is composed primarily of a single crystalline phase.

Noribogaine hydrochloride form A

Bravais type	Primitive orthorhombic
a [Å]	8.943
b [Å]	13.019
c [Å]	14.584
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volume [Å ³ /cell]	1,698.1
Chiral Contents?	Chiral
Extinction Symbol	P 21 21 21
Space Group(s)	P 21 21 21 (19)

[0054] Thermogravimetric data for Form A crystals show negligible weight loss prior to ~316°C at which point a sharp weight loss is observed, indicating probable decomposition (FIG. 1). The DSC thermogram shows likely simultaneous melting and decomposition above approximately 300°C, consistent with the TGA data. Form A crystals, when characterized by DSC, did not show one or more broad endotherms related to desolvation, as observed, for Form F solids (see, FIG. 11). The compound exhibited virtually no hygroscopicity by dynamic vapor sorption (DVS), showing weight gain/loss of only approximately 0.03% between 5 and 95% relative humidity (FIG. 2).

[0055] The approximate ambient-temperature solubilities of noribogaine hydrochloride Form A were measured in a variety of solvents and solvent mixtures using the solvent addition method (Table 2). The material exhibited low solubility in most of the solvents

tested, and was more soluble in a number of organic-aqueous mixtures, HFIPA, MeOH, and TFE.

[0056] Samples from the slurry and accelerated stability experiments of Form C exhibited a minor amount of peak shifting by XRPD, indicating a family of XRPD patterns. The XRPD patterns were successfully indexed as shown below.

Bravais type	Triclinic
a [Å]	9.190
b [Å]	10.234
c [Å]	11.009
α [deg]	75.45
β [deg]	73.16
γ [deg]	78.38
Volume [Å ³ /cell]	949.9
Chiral Contents?	Chiral
Extinction Symbol	P -
Space Group(s)	P 1 (1)

[0057] For another slightly peak shifted form of Form C, the following indexing was obtained.

Bravais type	Triclinic
a [Å]	9.226
b [Å]	10.212
c [Å]	11.022
α [deg]	75.48
β [deg]	72.65
γ [deg]	78.02
Volume [Å ³ /cell]	949.6
Chiral Contents?	Chiral
Extinction Symbol	P -
Space Group(s)	P 1 (1)

[0058] An overlay of the DSC and TGA thermograms for Form C is presented in FIG. 6. A broad endotherm at approximately 75°C in the DSC thermogram corresponds with approximately 1.6% weight loss from 30 to 140°C by TGA, indicating volatilization of solvent, likely water. A sharp decline in the TGA thermogram, with an onset marked at 241°C, indicates probable decomposition. No melting was observed by DSC as decomposition of the salt likely occurs prior to or concurrent with the melting.

[0059] The DVS curves for noribogaine phosphate (Form C) are shown in FIG. 7. Weight loss of approximately 1 wt% occurred upon equilibration to 5% RH, indicating loss of water that was present in the sample prior to the start of the experiment. Steady weight gain of approximately 3.3 wt% between 5 and 95% RH is observed; all of this weight was lost on

desorption from 95 to 5% RH. XRPD of the post-DVS solids showed that the sample remained Form C after sorption/desorption.

[0060] Form D crystals were indexed as shown below.

Bravais type	Primitive orthorhombic
a [Å]	8.628
b [Å]	14.122
c [Å]	15.455
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volume [Å ³ /cell]	1,883.1
Chiral Contents?	Chiral
Extinction Symbol	P 21 21 21
Space Group(s)	P 21 21 21 (19)

[0061] Form F crystals were indexed as shown below. It is contemplated that the larger cell volume of Form F compared with Form A could possibly accommodate one or two molecules of water or an additional hydrochloride molecule.

Bravais type	Primitive orthorhombic
a [Å]	10.043
b [Å]	10.842
c [Å]	16.903
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volume [Å ³ /cell]	1,840.5
Chiral Contents?	Chiral
Extinction Symbol	P 21 21 21
Space Group(s)	P 21 21 21 (19)

[0062] An overlay of the DSC and TGA thermograms for sulfate Form D is presented in FIG. 9. Weight loss of 4.9 wt% from approximately 160 to 245°C by TGA corresponds with a small shoulder endotherm at approximately 192°C overlapping a sharp endotherm at 214°C by DSC, likely corresponding with simultaneous melting and dissociation of the salt (FIG. 8). The onset of likely decomposition is marked at approximately 274°C in the TGA thermogram.

[0063] The DVS curves for the sulfate salt are shown in FIG. 10. Relatively insignificant weight gain (about 0.7 wt%) was observed up to 75% RH, followed by approximately 26 wt% gain between 75 and 95% RH, indicating the material is very hygroscopic above 75% RH. The water gained was not completely lost on desorption from 95 to 5% RH. After analysis, the sample was observed to have deliquesced, consistent with the RH stressing experiments conducted previously.

Characterizing the solids

[0064] Selected XRPD patterns were collected with an Inel XRG-3000 diffractometer. An incident beam of Cu K α radiation was produced using a fine-focus tube and a parabolically graded multilayer mirror. Prior to the analysis, a silicon standard (NIST SRM 640c) was analyzed to verify the Si 111 peak position. A specimen of the sample was packed into a thin-walled glass capillary, and a beam-stop was used to minimize the background from air. Diffraction patterns were collected in transmission geometry using Windif v. 6.6 software and a curved position sensitive Equinox detector with a 2 θ range of 120°.

[0065] Selected XRPD patterns were also collected with a PANalytical X'Pert PRO MPD diffractometer using an incident beam of Cu radiation produced using an Optix long, fine-focus source. An elliptically graded multilayer mirror was used to focus Cu K α X-rays through the specimen and onto the detector. Prior to the analysis, a silicon specimen (NIST SRM 640d) was analyzed to verify the Si 111 peak position. A specimen of the sample was sandwiched between 3 μ m thick films and analyzed in transmission geometry. A beam-stop, short antiscatter extension, and antiscatter knife edge (select samples only) were used to minimize the background generated by air. Soller slits for the incident and diffracted beams were used to minimize broadening from axial divergence. Diffraction patterns were collected using a scanning position-sensitive detector (X'Celerator) located 240 mm from the specimen and Data Collector software v. 2.2b.

[0066] DSC was performed using a TA Instruments Q2000 differential scanning calorimeter. Temperature calibration was performed using NIST traceable indium metal. The sample was placed into an aluminum DSC pan, covered with a lid, and the weight was accurately recorded. A weighed aluminum pan configured as the sample pan was placed on the reference side of the cell.

[0067] Thermogravimetric analyses were performed using a TA Instruments Q5000 IR thermogravimetric analyzer. Temperature calibration was performed using nickel and Alumel™. Each sample was placed in an aluminum pan. The sample was hermetically sealed, the lid pierced, then inserted into the TO furnace. The furnace was heated under nitrogen.

[0068] Dynamic vapor sorption (DVS) data were collected on a VTI SOA-100 Vapor Sorption Analyzer. NaCl and PVP were used as calibration standards. Samples were not dried prior to analysis. Sorption and desorption data were collected over a range from 5 to 95% RH at 10% RH increments under a nitrogen purge. The equilibrium criterion used for analysis was less than 0.0100% weight change in 5 minutes with a maximum equilibration time of 3 hours. Data were not corrected for the initial moisture content of the samples.

Examples

[0069] The following abbreviations are used in the examples and in this disclosure:

ACN	acetonitrile
EtOH	ethanol
EtOAc	ethyl acetate
HFIPA	hexafluoroisopropanol
MeOH	methanol
MTBE	tert-butyl methyl ether
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
SC	slow cool
SE	slow evaporation
VD	vapor diffusion
VS	vapor stress
DSC	differential scanning calorimetry
DVS	Dynamic vapor sorption
XRPD	x-ray powder diffraction
B/E	birefringence with extinction
conc.	concentrated
endo	endotherm
P.O.	preferred orientation
ppt.	precipitation/ precipitate
RH	Relative humidity
RT	room (ambient) temperature
TGA	Thermogravimetric analysis

Example 1. Solubility of Form A polymorph

[0070] The solubility of noribogaine hydrochloride anhydrate were determined as tabulated below.

Table 2

Solvent System	Solubility (mg/mL) ^a
acetone	<1
acetone: water 50:50	11
ACN	<1

Solvent System	Solubility (mg/mL) ^a
ACN: water 80:20	9
chloroform	<1
chloroform: EtOH 50:50	<1
p-dioxane	<1
EtOAc	<1
EtOH	<1
HFIPA	10
MeOH	2
MeOH: THF 50:50	1
TFE	4
TFE: water 50:50	10
THF	<1
water	<4 ^b

a. Solubilities were calculated based on the total solvent used to give a solution.

b. Solubility measurement made by adding water all at once and allowing mixture to stir for ~24 hours, resulting in a clear solution with a very small amount of fine solids in suspension.

Example 2. Preparation of crystal Form A

[0071] Noribogaine hydrochloride anhydrate Form A was prepared by formation of the hydrochloride salt from the free base in IPA.. Noribogaine free base (136 g) was charged to a 5 L flange flask fitted with a nitrogen inlet, gas bubbler, overhead stirrer, dropping funnel and thermometer. Isopropanol (3.27 L) was added and the mixture was heated under stirring and nitrogen atmosphere to 45-55°C over one hour to afford a clear solution. Isopropanol/HCl (5 M, 128.6 ml, 1.4 eq). was added over one hour. Precipitation of an off-white solid was observed and the suspension was allowed to cool under stirring to room temperature overnight. The mixture was further chilled to 0-5°C. After 30 minutes the solid was collected by filtration and washed with DCM (2 x 0.49 L) and sucked dry to constant weight under nitrogen purge. The solid was further dried under vacuum at 60°C for four days to afford. 150 g of Noribogaine hydrochloride which was shown to be Form A by XRPD.

[0072] Various solid forms of noribogaine obtained from various solvents are tabulated below

Table 3

Solvent/ Solvent System	Conditions	Habit/Description
acetone	dissolve free base w/ sonication	clear black solution
	add conc. acid w/ stirring	ppt. on contact, opaque purple suspension
	stir at RT, 1 day	opaque brownish-gray suspension; tiny particles and aggregates, B/E
IPA	dissolve free base w/ sonication	clear black solution
	add conc. acid w/ stirring	ppt. formed, opaque dark brown suspension
	stir at RT, 1 day	opaque purplish-gray suspension; very tiny particles and aggregates, partial B/E
MeOH	dissolve free base w/ sonication	clear black solution
	add conc. acid w/ stirring	clear reddish-black solution
	stir at RT, 1 day	cloudy brown suspension (solids present); after isolating – off-white, tiny particles and aggregates, B/E

Table 4

Solvent/ Solvent System	Conditions	Habit/Description
TFE	stir at ~68°C for ~1.5 hrs., SC, ~68°C to RT, stir at RT 1 day	clear solution
	refrigerator, 1 day	clear solution
	mill, 30 Hz, 30 min.	white, tiny particles and aggregates, partial B/E
water	VS, ~41°C, 7 days	dry off-white solids, droplets of solvent on walls; rectangular plates, B/E
	mill, 30 Hz, 30 min.	white, tiny particles and aggregates, partial B/E
	slurry, ~38°C, 3 days	cloudy brown solution, off white solids; rectangular plates, B/E
IPA	slurry, ~39°C, 3 days	clear liquid phase, off white solids; rectangular plates, B/E
HFIPA	VD w/ MTBE, 8 days	clear liquid phase, small amount white solids on bottom; aggregates and unknown morphology, partial B/E
EtOH	slurry, ~39°C, 3 days	clear liquid phase, off white solids; rectangular plates, B/E
	VS, ~41°C, 7 days	damp off-white solids; rectangular plates, B/E
ACN: water 90:10	slurry, RT, 7 days	clear liquid phase, off white solids; rectangular plates, B/E

Example 3. Preparation of crystal Form C, the phosphate salt

[0073] Noribogaine free base (0.9055 g) was dissolved in IPA (20 mL) with sonication, yielding a clear, very dark green solution. Phosphoric acid (0.209 mL, concentrated) was added in a 1: 1 stoichiometric ratio with stirring, causing precipitation on contact and resulting in an opaque gray suspension. The mixture was allowed to stir at ambient conditions for 3 days, at which time an opaque dark purple suspension was observed. Solids were collected by vacuum filtration, causing a color change from dark purple to light purplish-gray while the solids were air drying on the filter. The resulting solids were designated as a mixture of Form C (phosphate) and another Form, E, by XRPD. A portion of the solids

(0.6009 g) was added to an 80:20 mixture of EtOH and water (total of 2 mL), and undissolved solids remained. The slurry was loaded onto an orbital shaker and was agitated at ambient temperature and 150 rpm for 3 days, affording an opaque purplish-gray suspension. The solids were collected by vacuum filtration and vacuum dried at ambient temperature for 1 day, resulting in pure Form C (phosphate) by XRPD.

Example 4. Preparation of crystal Form D, the sulfate salt

[0074] Noribogaine free base (0.7730 g) was dissolved in IPA (25 mL) with sonication, resulting in a clear green solution. Concentrated sulfuric acid (0.1463 mL) was added in a 1:1 molar ratio with stirring, causing precipitation on contact, giving an opaque very light gray suspension. The mixture was allowed to stir at ambient conditions for 3 days, and the solids were collected by vacuum filtration and washed with IPA (89% yield).

Example 5. Preparation of crystal form F of the hydrochloride salt

[0075] Form F was prepared by precipitation of the HCl salt from a MeOH solution of the free base by adding methanolic HCl and subsequently purifying by slurrying in MeOH. Form F was characterized by XRPD as shown in the middle panel of FIG. 4.

Example 5. Conversion of form F to pure form A ansovate

[0076] Surprisingly, it was observed that the solvated polymorph F, converted to the ansovate form A, upon stirring in 9:1 ethyl alcohol and water. Such a desolvation is surprising, given that it occurs upon stirring in another solvent, which comprises hydroxy groups and alkyl moieties as in MeOH.. As described above, form F is a solvated polymorph that is obtained from MeOH. The form F polymorph also converts to the ansovate form A upon heating.

Example 7. Preparation of crystal form G of the hydrochloride salt

[0077] When a methanol slurry of noribogaine hydrochloride was kept at room temperature for 7 days, off white, rectangular aggregates and irregular plates were obtained (Form G), which showed XRPD as shown in the top panel of FIG. 4.

CLAIMS

1. A stable pharmaceutically acceptable salt of noribogaine ansolvate.
2. The stable salt of noribogaine ansolvate of claim 1, wherein the salt is a hydrochloride salt.
3. The salt of claim 2, which is crystalline.
4. The crystalline salt of claim 3, characterized by at least one X-ray powder diffraction peak (Cu K α radiation) selected from 12.1°, 13.5°, 14.0°, 15.0°, 15.8°, 18.0°, 20.0°, 20.9°, 21.1°, 22.0°, 22.8°, 23.0°, 26.5, and 31.5°2 θ (each ± 0.2 °2 θ).
5. The crystalline salt of claim 3, which shows substantially no thermal transitions under 300°C in its differential scanning calorimetry thermogram.
6. The crystalline salt of claim 3, which shows substantially no weight loss at a temperature under 300°C in its thermogravimetric analysis thermogram.
7. The crystalline ansolvate salt of claim 3, which has a density that is at least 3% and up to 20% greater than the density of a solvated crystalline hydrochloride salt of noribogaine.
8. The crystalline ansolvate salt of claim 3, which has a unit cell volume of less than about 1800 cubic angstrom, or less than about 1750 cubic angstrom, or less than 1700 $\pm 2\%$ cubic angstrom.
9. A crystalline noribogaine hydrochloride solvate polymorph characterized by about 4% weight loss at temperatures under 125°C in its differential scanning calorimetry thermogram.
10. The crystalline solvate polymorph of claim 9 characterized by at least one X-ray powder diffraction peak (Cu K α radiation) selected from 9.7, 10.5, 12.2, 13.2, 13.8, 16.1, 16.5, 17.5, 18, 19.5, 21.5, 22.2, 23, 24.5, 25.2 2 θ (each ± 0.2 °2 θ).
11. The stable ansolvate salt of noribogaine of claim 1, wherein the salt is a sulfate salt.
12. The salt of claim 11, which is crystalline.

13. The crystalline salt of claim 12 characterized by at least one X-ray powder diffraction peak (Cu K α radiation) selected from 8.5°, 11.4°, 12.0°, 13.3, 15.4°, 16.6°, 17.2°, 18.3°2 θ , 20.6, 21.0, and 21.5 (each ± 0.2 °2 θ).
14. A composition comprising the stable noribogaine ansolvate salt of any one of claims 1 – 8 and 11-14.
15. The composition of claim 14, further comprising a pharmaceutically acceptable excipient.
16. A crystalline polymorph of a phosphate salt of noribogaine.
17. A method of treating a patient to alleviate nociceptive pain in the absence of the treatment of drug dependence or drug abuse and in the absence of any concomitant opioid analgesic therapy, comprising: administering systemically to said patient a pharmaceutical composition comprising effective amount of the stable noribogaine salt ansolvate of any one of claims 1– 8 and 11-14, or the composition of claim 14 or 15, to said patient effective to reduce or eliminate said nociceptive pain in said patient.
18. A method of treating a patient to alleviate nociceptive pain in the absence of the treatment of drug dependence or drug abuse and in the absence of any concomitant opioid analgesic therapy, comprising: administering systemically to said patient a pharmaceutical composition comprising effective amount of the stable noribogaine salt ansolvate of claim 1, or the phosphate salt of claim 16, or the composition of claim 14 or 15, to said patient effective to reduce or eliminate said nociceptive pain in said patient.

1/12

FIG. 1

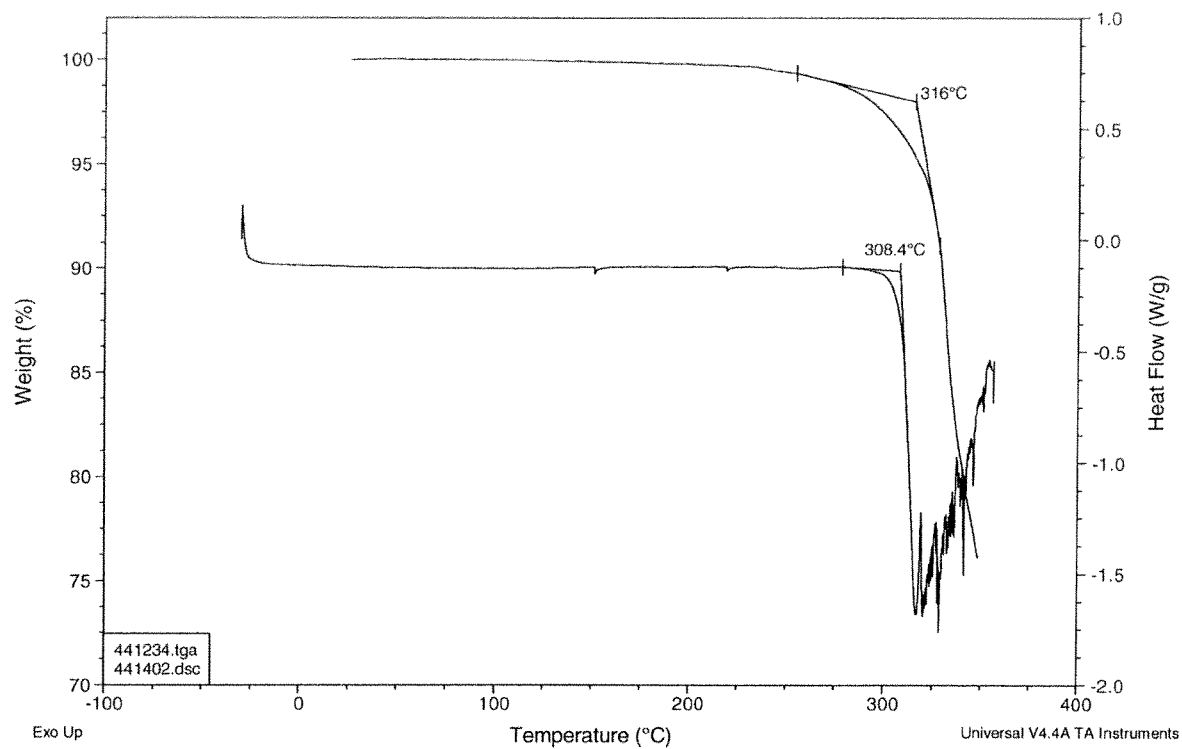
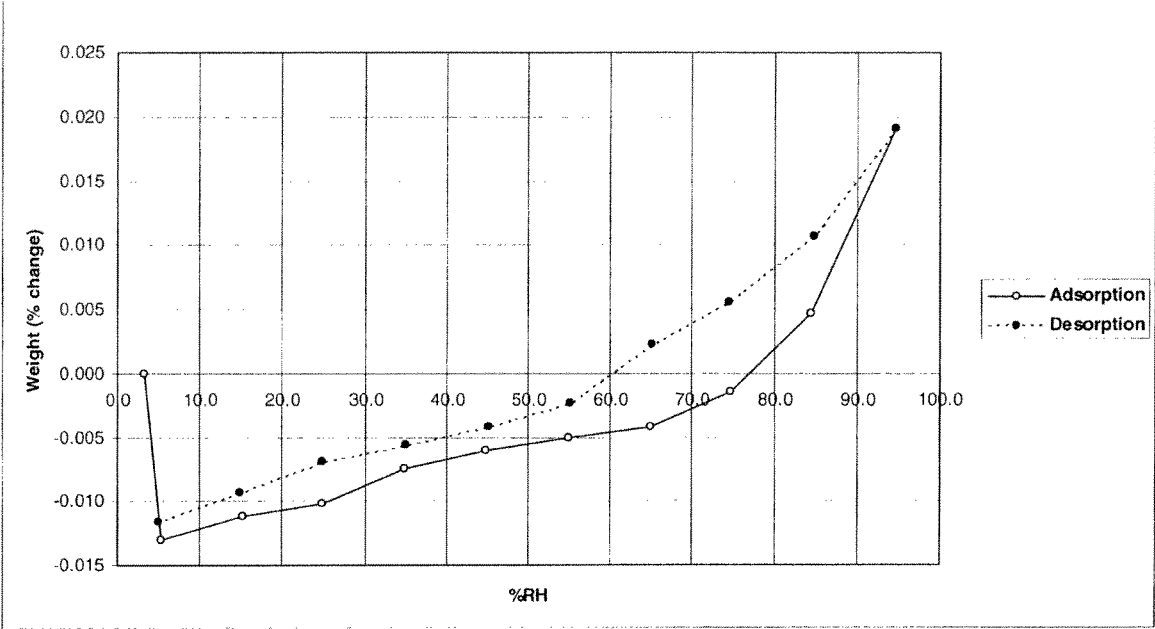
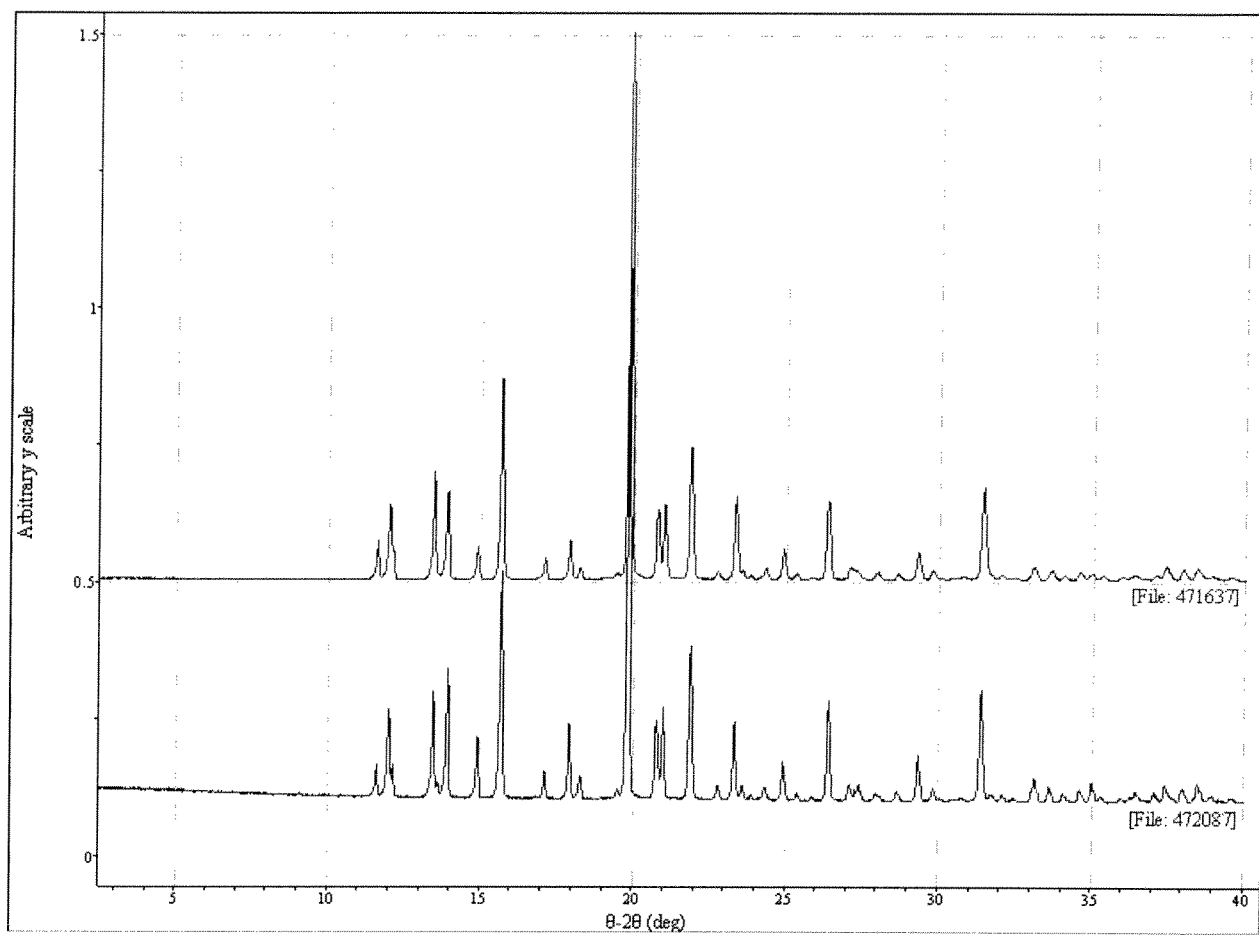


FIG. 2



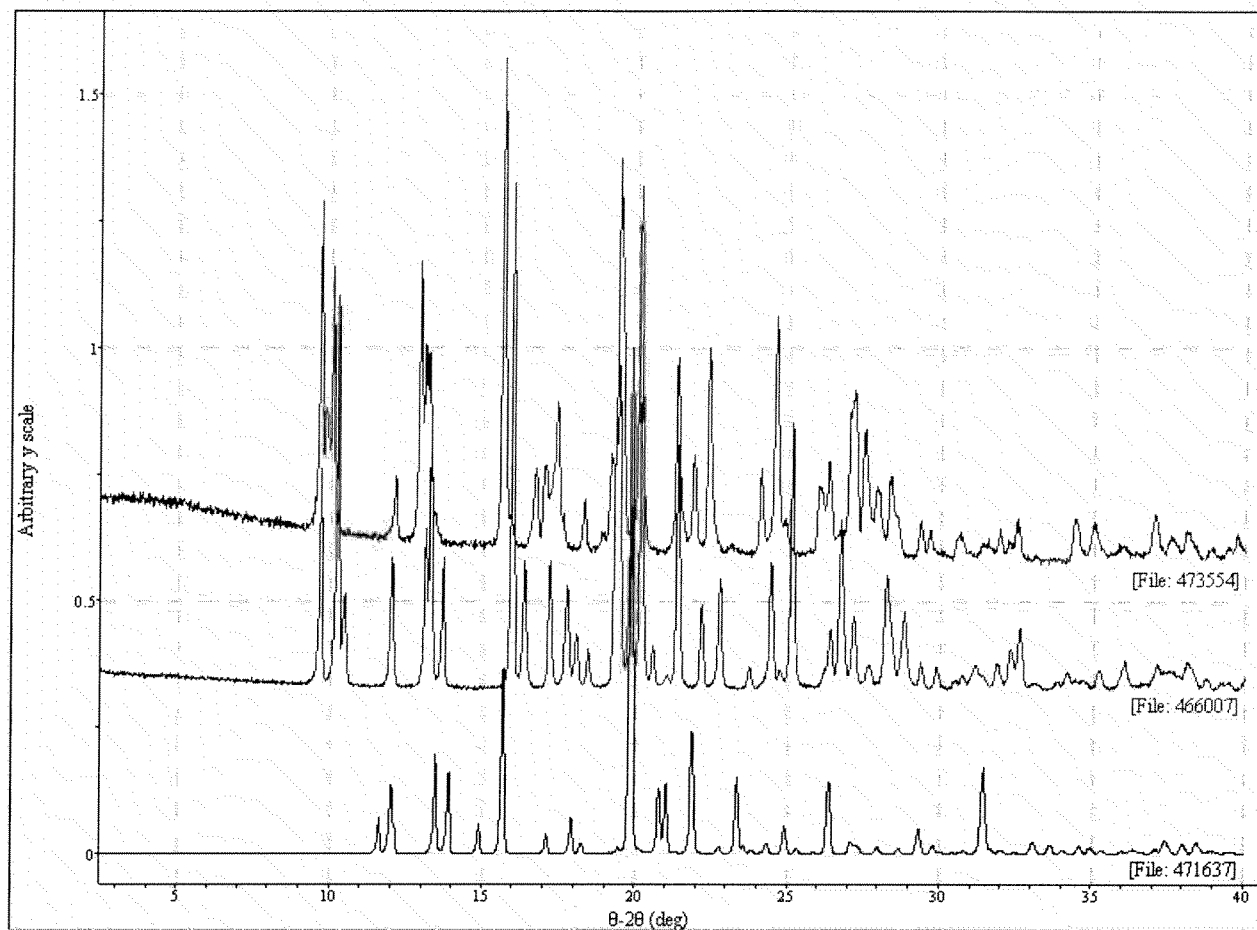
3/12

FIG. 3



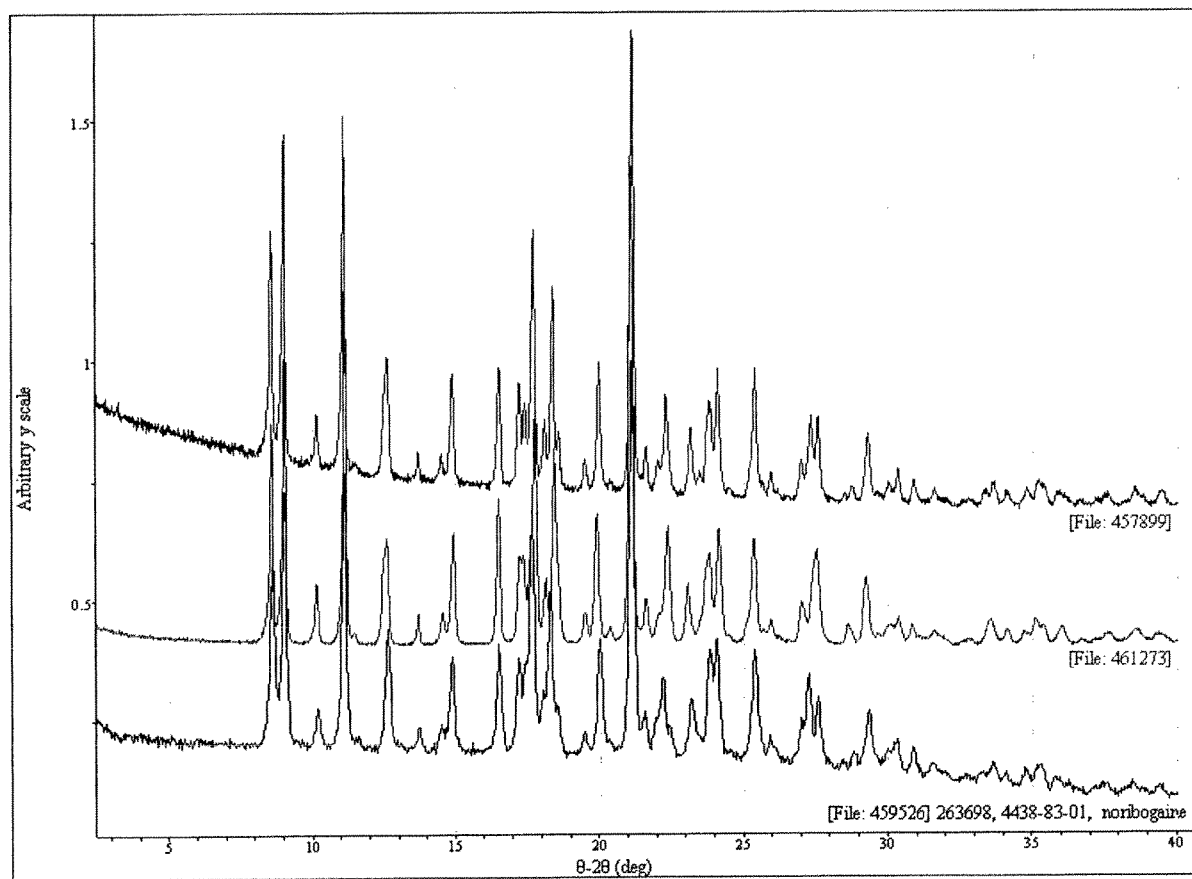
4/12

FIG. 4



5/12

FIG. 5



6/12

FIG. 6

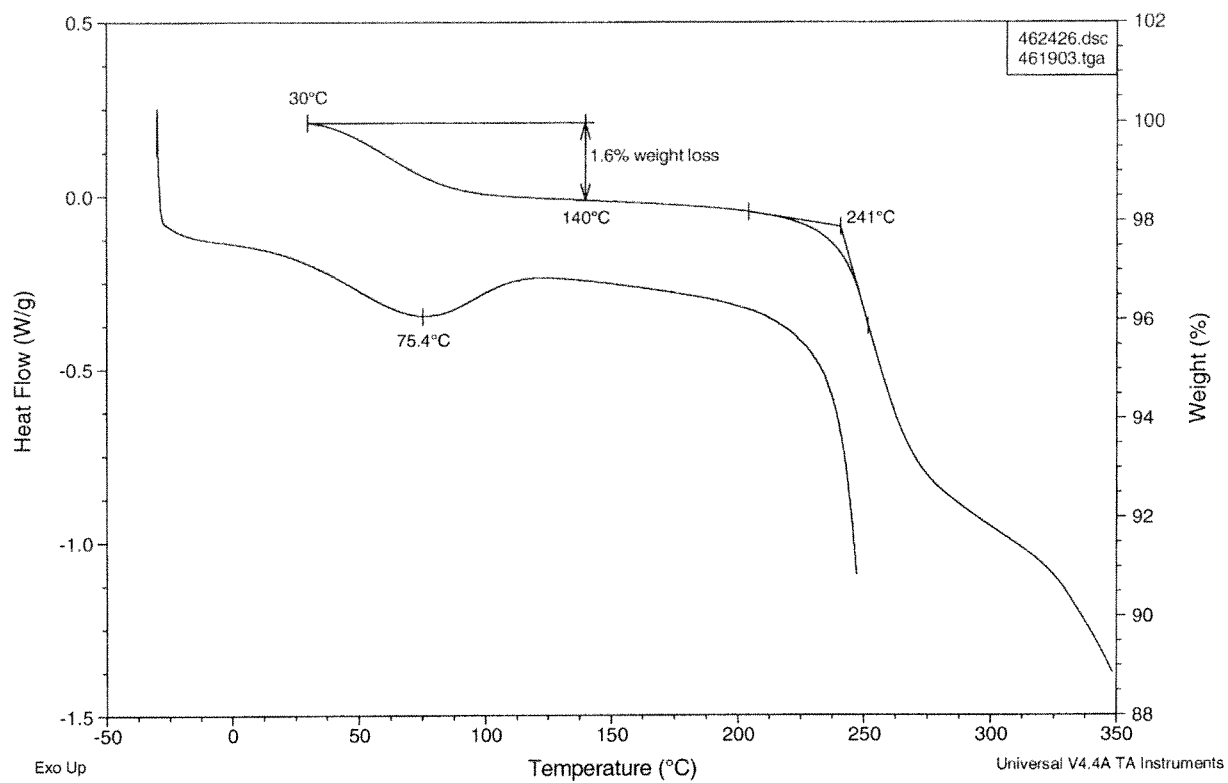
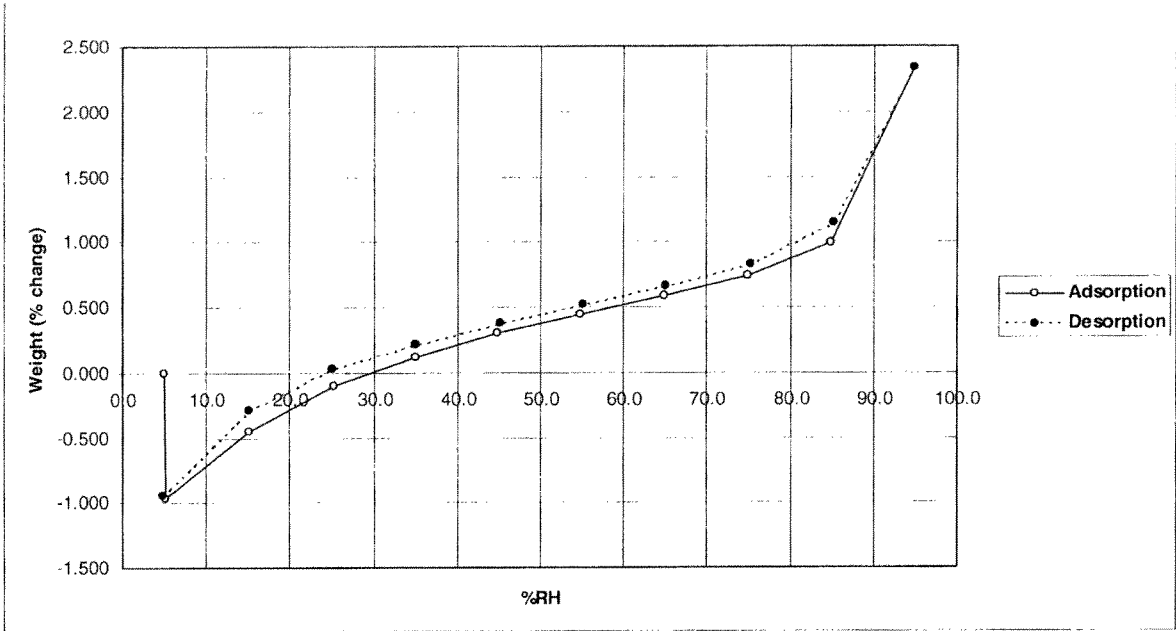
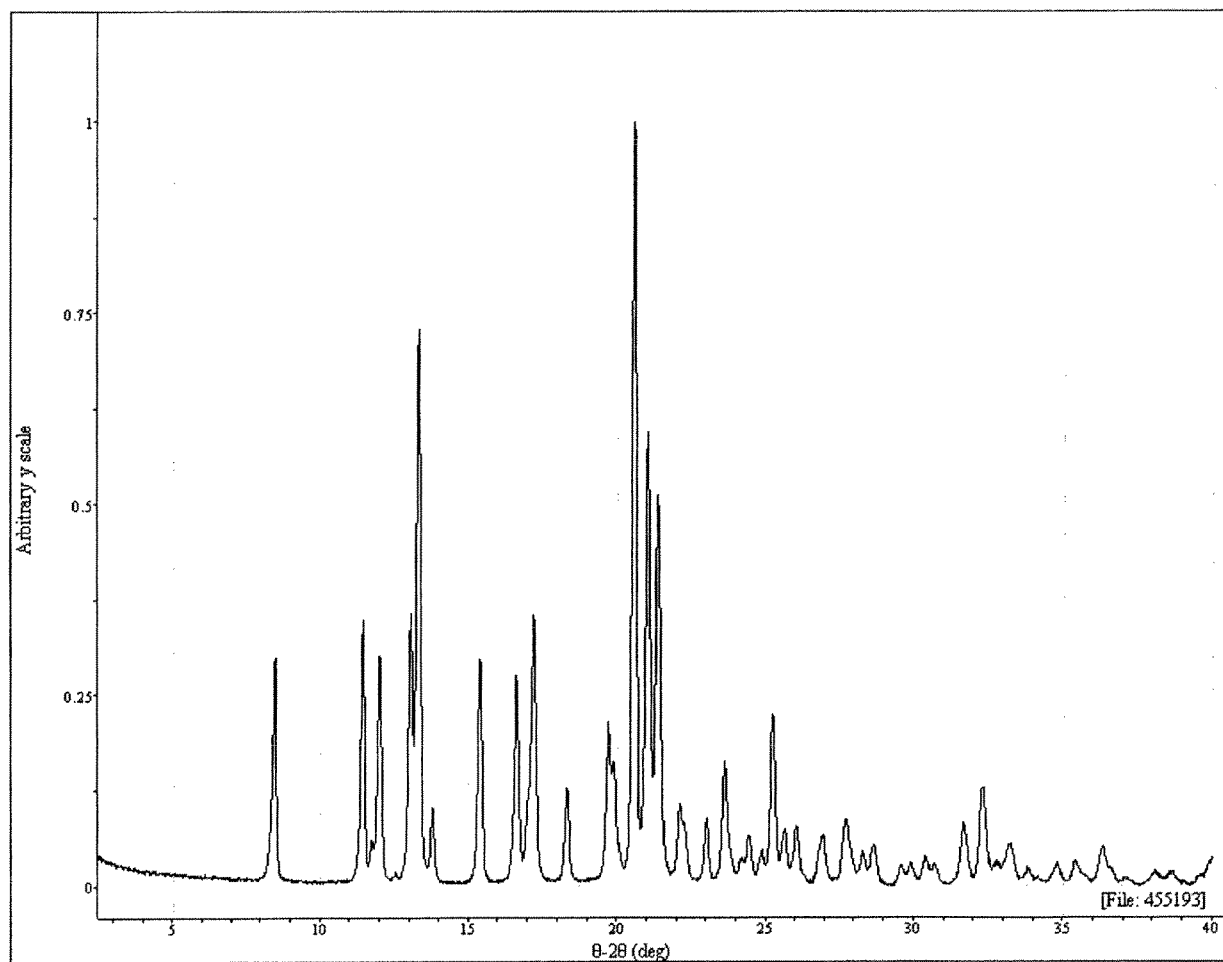


FIG. 7



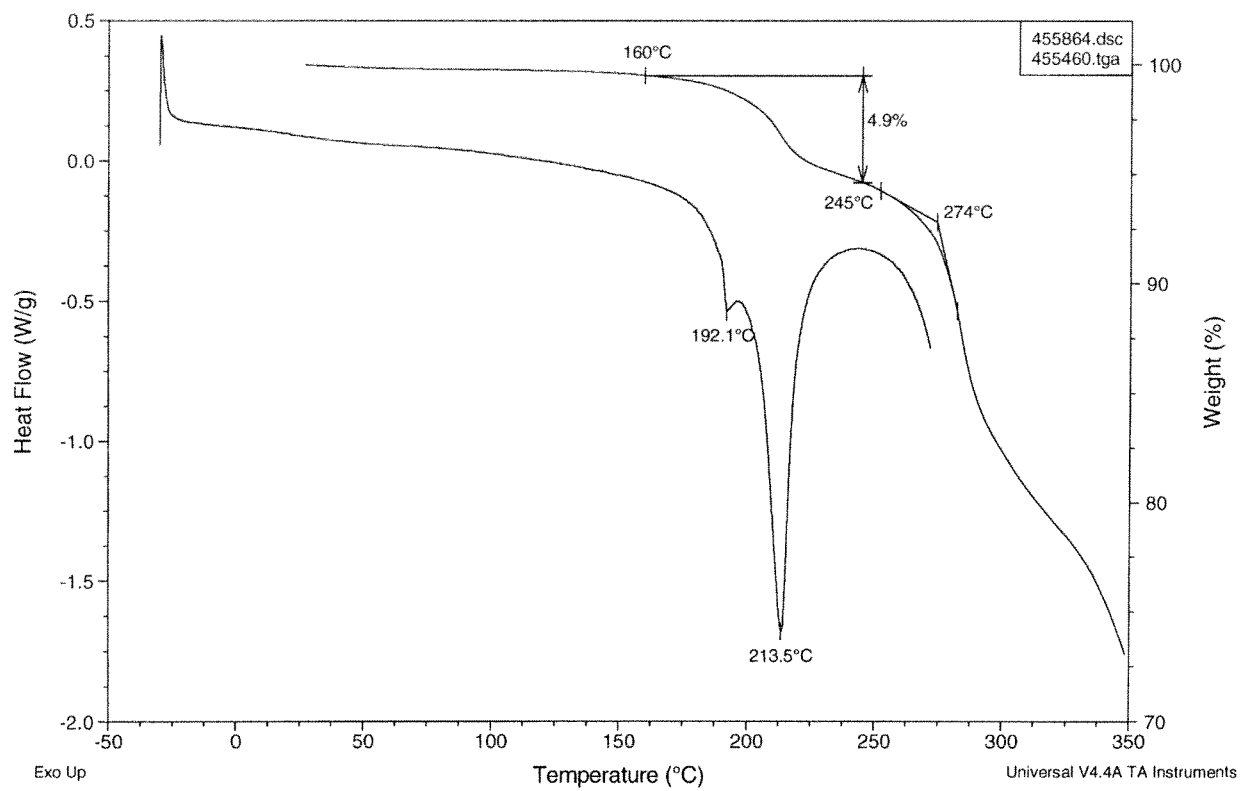
8/12

FIG. 8



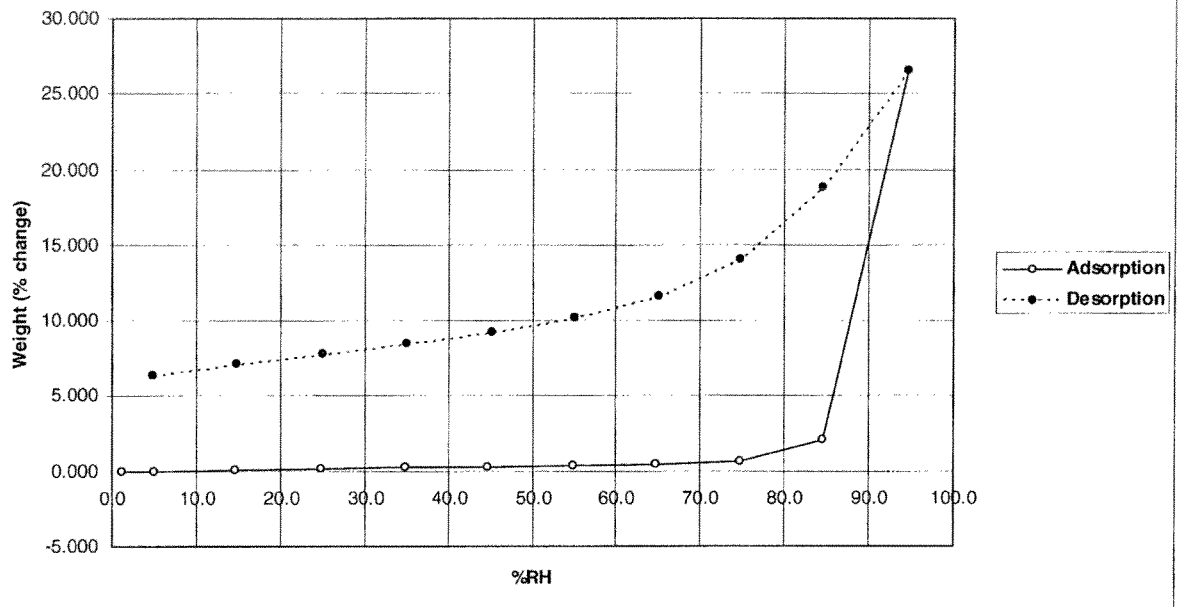
9/12

FIG. 9



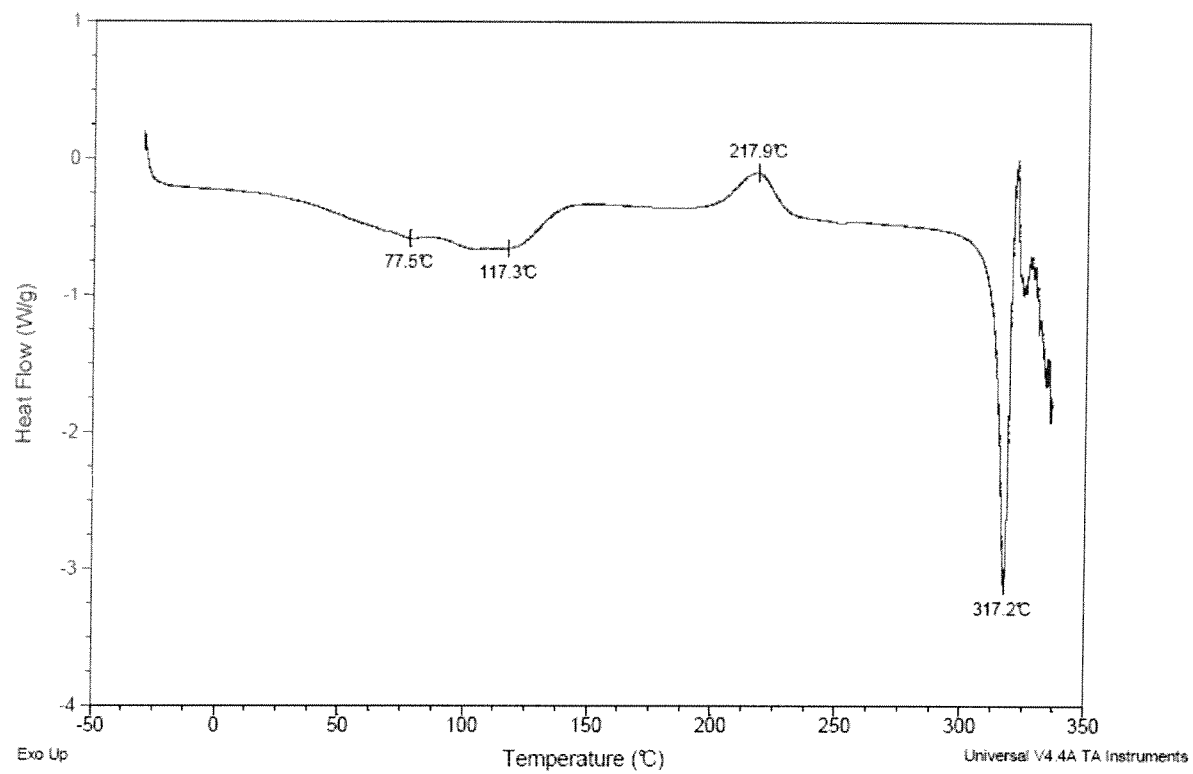
10/12

FIG. 10



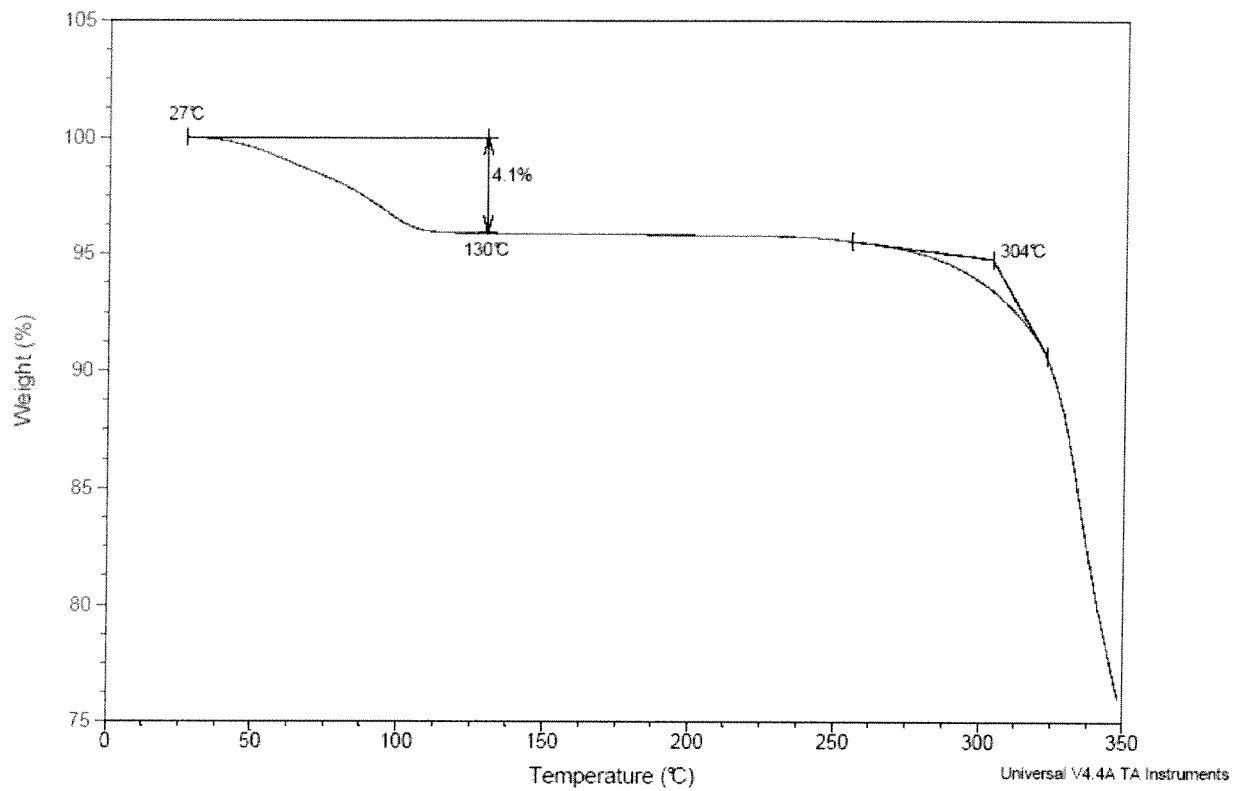
11/12

FIG. 11



12/12

Fig. 12



ANSOLVATOS DE SAL DE NORIBOGAINA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

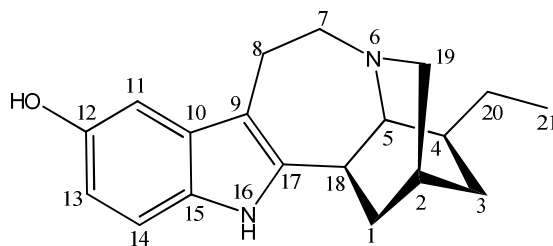
Esta solicitud reclama el beneficio bajo 35 U.S.C. 119(e) de Solicitud provisional de E.U.A. Serie No. 61/535,300 presentada el 15 de septiembre de 2011, que se incorpora aquí para referencia en esta solicitud en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a formas sólidas estables de sales de noribogaina y sus usos farmacéuticos. En una modalidad, las sales estables son ansolvatos cristalinos. En otra modalidad, las sales estables son ansolvatos amorfos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Noribogaina es un compuesto de fórmula:



Noribogaina y sus sales farmacéuticamente

aceptables, tal como por ejemplo la sal de clorhidrato, recientemente ha recibido considerable atención como un alcaloide no adictivo útil en el tratamiento de dependencia de fármaco (Patente de E.U.A. No. 6,348,456) y como un
5 potente analgésico (Patente de E.U.A. Nos. 7,220,737 y 7,754,710). Cada una de estas patentes se incorpora aquí para referencia en su totalidad.

Cuando se utiliza para el tratamiento de seres humanos, suministrada por vía oral, formulaciones sólidas de
10 un agente terapéutico preferentemente necesitan cumplir ciertos criterios. Para una composición de tableta de un agente terapéutico, la tableta debe ser compresible y estable al cizallamiento, donde el agente debe ser compatible con uno o más excipientes y no someterse a cambio morfológico durante
15 el almacenamiento o fabricación. Asimismo, el agente terapéutico en una cápsula o tableta debe ser lo suficientemente denso para empacar suficiente del agente con el entendimiento de que pequeñas tabletas o cápsulas se consideran que son más fácilmente ingeridas que las más
20 grandes.

Uno de los factores críticos para el procesamiento tal como agente terapéutico es el empacado del agente en su red cristalina. En consecuencia, la selección de un polimorfo desde una perspectiva de fabricación es muy crítica. El
25 agente terapéutico también debe ser lo suficientemente

estable, debe conservar su forma polimórfica durante la fabricación de una tableta o una forma de dosificación de cápsula y no debe degradarse durante un almacenamiento de vida media normal. Cada uno de estos criterios es fundamental para garantizar que no se formen subproductos inaceptables. Muy pocas formas polimórficas de un agente activo satisfacen todos estos criterios para que sea adecuado para el uso como el ingrediente activo en una formulación sólida, suministrada oralmente de un agente terapéutico.

Como para el clorhidrato de noribogaina un número de polimorfos de cristal en la forma de un solvato se ha identificado. Desafortunadamente estos polimorfos cristalinos solvatados carecen de una o más de las características definidas por anteriormente para ser adecuadas como un activo en una composición farmacéutica.

En consecuencia, hay una necesidad de definir una o más formas de clorhidrato de noribogaina que cumplen cada uno de los criterios anteriores.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se ha descubierto inesperadamente que ciertos ansolvatos de sales de noribogaina son substancialmente más estables y pueden mantener sus formas polimórficas durante su fabricación y almacenamiento y tienen una densidad adecuada

para permitir la fabricación fácil de cápsulas y/o tabletas. Estos ciertos ansolvatos se caracterizan por una estructura cristalina o amorfa.

En una modalidad, los ansolvatos de esta invención
5 preferiblemente tienen una densidad que es al menos el 3% y hasta 20%, o más preferiblemente al menos el 5% y hasta 15%, mayor que la densidad de una sal de clorhidrato cristalino solvatado de noribogaina.

En otra modalidad, ansolvatos son ansolvatos
10 cristalinos de clorhidrato de noribogaina que tiene por un volumen de celda unitario de menos de aproximadamente 1850 angstrom cúbicos, preferiblemente menos de aproximadamente 1800 angstrom cúbicos, más preferiblemente menos de aproximadamente 1750 angstrom cúbicos, o más preferiblemente
15 menos de $1700 \pm 2\%$ angstrom cúbicos. Para un polimorfo de ansolvato cristalino, se contempla que un volumen de celda unitario más pequeño se correlaciona con una mayor densidad de este polimorfo.

Dichas sales de ansolvato cristalino estable
20 incluyen la sal de clorhidrato, la sal de sulfato, y la sal de tosilato, cada una de las cuales demuestran estabilidad superior y otras propiedades fisicoquímicas superiores comparadas con formas cristalinas solvatadas, que incluyen metanol o agua como solvente. Preferiblemente, la sal es una
25 sal de clorhidrato.

Los polimorfos de ansolvato cristalino de esta invención proporcionan varias ventajas incluyendo estabilidad térmica incrementada en comparación con las formas solvatadas. También, su densidad es aumentada en comparación con ansolvatos creados por desolvación de polimorfos solvatados de clorhidrato de noribogaina. En este último caso, la pérdida de solvente en el polimorfo solvatado conduce a las aberturas espaciales (agujeros) en la estructura cristalina que hacen menos denso y potencialmente capaz de someterse a una conversión de forma indeseable durante las manipulaciones de alta presión de formación de tabletas y formulación. Los polimorfos de ansolvato más densos de esta invención proporcionan tabletas más compactas y más pequeñas que los polimorfos solvatados para formación de tabletas mientras se usa la misma cantidad de una sal de noribogaina.

Como se utiliza aquí, el término "estable" o "estabilidad" del polimorfo se refiere a estabilidad polimórfica y/o química a aproximadamente 25°C y preferiblemente en aproximadamente 40°C durante al menos 1 día, preferentemente por al menos una semana, y más preferentemente durante varios meses. Más preferentemente, los polimorfos de ansolvato de esta invención son estables bajo las condiciones mencionadas anteriormente y en aproximadamente 75% de humedad relativa (HR), todavía más

preferiblemente a aproximadamente 97% de HR. Aún más preferiblemente, estabilidad se refiere a estabilidad durante al menos 1 día, preferentemente por al menos una semana, a aproximadamente 25°C y aproximadamente 75% de HR, más
5 preferentemente en aproximadamente 40°C y 75% de humedad relativa (HR) y aún más preferentemente a aproximadamente 40°C y aproximadamente 97% de HR. Un polimorfo "estable" no sufre transformación polimórfica cuando está expuesto a la humedad y o calentamiento, por ejemplo, hasta aproximadamente
10 40°C. Además, la estabilidad química/polimórfica puede medirse además por un cambio no observable en uno o más, preferiblemente, dos de, más preferiblemente tres de, y más preferiblemente todos de, XRPD, TGA, DVS, IR y ¹H-RMN de la forma sólida. Sin embargo, la estabilidad de los compuestos
15 algo menos estable bajo exposición a la humedad o humedad puede aumentar mediante la adición de desecantes bien conocidos para la persona con experiencia.

Sorprendentemente, las sales solvatadas cristalinas correspondientes de noribogaina no son estables y/o no son
20 polimórficamente puras, ni son estas formas cristalinas de noribogaina obtenidas por desolvación de estos solvatos. Dichas formas desolvatadas inestables se denominan aquí como "sales de ansolvatos de noribogaina cristalina porosa inestables" como retiro de los resultados de solvato en la
25 formación de poros dentro de la estructura cristalina. Como

se utiliza aquí, sales de noribogaina de ansolvato cristalino estable no incluyen "sales de ansolvato de noribogaina cristalina porosa inestables".

En consecuencia, en un aspecto, esta invención se
5 proporciona para sales de noribogaina de ansolvato estables y, en particular, sal de ansolvato cristalino estable. En una modalidad, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la sal es un ansolvato de la sal de clorhidrato de noribogaina (NI.HCl, Forma A o Forma I). En
10 otra modalidad, la sal es un ansolvato de la sal de tosilato de noribogaina (NI.TsOH, Forma B). En otra modalidad, la sal es una sal de sulfato de ansolvato (NI.H₂SO₄, Forma D).

En una modalidad, el clorhidrato de noribogaina de ansolvato cristalino estable no muestra substancialmente
15 pérdida de peso en las temperaturas debajo de 300°C en su termograma de análisis termogravimétrico (TGA) evidenciando la falta de solvente en la estructura cristalina. En otra modalidad, el clorhidrato de noribogaina de ansolvato estable cristalino tiene una densidad que es al menos 3% y hasta 20%,
20 o preferiblemente al menos 5% y hasta 15% mayor que la densidad de una sal de clorhidrato cristalino solvatado de noribogaina. En otra modalidad, el clorhidrato de noribogaina de ansolvato cristalino estable tiene un volumen de celda unitaria de menos de aproximadamente 1850 Angstrom cúbicos,
25 preferiblemente menos de aproximadamente 1800 angstrom

cúbicos, más preferiblemente, menos de aproximadamente 1750 angstrom cúbicos, o más preferiblemente menos de $1700 \pm 2\%$ angstrom cúbicos.

En otra modalidad, esta invención proporciona un
5 polimorfo de clorhidrato de noribogaina cristalino solvatado
caracterizado por aproximadamente 4% de pérdida de peso en
las temperaturas debajo de 125°C , preferiblemente a
temperaturas que varían de 27°C a 125°C en su termograma de
TGA. En otra modalidad, el polimorfo de clorhidrato de
10 noribogaina cristalino solvatado se caracteriza por al menos
un pico de difracción en polvo de rayos X (radiación Cu $K\alpha$)
seleccionado de 9.7, 10.2, 12.0, 13.3, 13.7, 16.0, 16.3,
17.7, 18.0, 19.4, 21.4, 22.1, 22.8, 24.4, $25.1^{\circ}2\theta$ (cada ± 0.2
 $^{\circ}2\theta$). En otra modalidad, dicho polimorfo solvatado se
15 caracteriza por el patrón de difracción de rayos X como
substancialmente se muestra en los dos paneles superiores de
la figura 4.

También se ha descubierto que un polimorfo de
clorhidrato de noribogaina solvatado obtenido de MeOH
20 sorprendentemente se convierte en un polimorfo de ansolvato,
puro de clorhidrato de noribogaina en agitación en EtOH/agua,
por ejemplo, EtOH/agua 9:1. En consecuencia, también se
proporciona aquí un proceso de preparación de un ansolvato de
clorhidrato de noribogaina que comprende la formación de
25 suspensión de un solvato de noribogaina, preferiblemente, uno

obtenido de MeOH, en EtOH/agua. Cabe señalar que polimorfo de clorhidrato solvatado de noribogaina obtenido de metanol es un intermedio para la preparación de un polimorfo de esta invención y, por consiguiente, es parte de la invención como se reivindica.

El cuadro siguiente demuestra la estabilidad de humedad superior del ansolvato, polimorfo de Forma A de clorhidrato.

10

CUADRO 1

15

20

25

Sal/forma	Estequiometría	Solubilidad acuosa aprox.	Estabilidad de HR
HCl, Forma A	Sal 1:1	1-4 mg/ml	Aproximadamente 97% HR/RT: no forma cambio después de 7 días
Tosilato, Forma B	Probablemente sal 1:1	3 mg/ml	Aproximadamente 75% HR/RT: no hay delicuescencia después de 1 día. Aproximadamente 97% HR/RT: delicuescencia después de 1 día.
Fosfato, Forma C	Sal 1:1	23 mg/ml	Aproximadamente 75% HR/RT: no hay delicuescencia después de 1 día. Aproximadamente 97% de HR/RT y aproximadamente 75% HR/aproximadamente 41°C: no delicuescencia y no forma cambio después de 7 días.
Sulfato, Forma D	Sal 1:1	>80 mg/ml	Aproximadamente 75% HR/RT: no hay delicuescencia. Aproximadamente 97% de HR/RT: delicuescencia después de 1 día. Aproximadamente 75% de HR/aproximadamente 41°C: no hay delicuescencia y no forma cambio después de 7 días.

La estabilidad térmica y polimórfica superior de Forma A y las otras formas polimórficas se evidencian también mediante la comparación de los patrones XRPD de las figuras 3 y 5 y los termogramas de las figuras 1 y 2 y aquellos de las 5 figuras 6 y 10-12.

Para determinar el efecto de la humedad relativa, cantidades en peso de materiales de inicio de noribogaina relevante se transfieren a los viales, que son entonces destapados y colocados dentro de un frasco que contiene una 10 solución salina acuosa saturada: cloruro de sodio fue utilizado para ~75% de HR y sulfato de potasio para ~97% de HR. Se realizaron experimentos de tensión de humedad relativa a temperaturas elevadas y ambientales para duraciones dadas.

Otros dos polimorfos inestables, que absorben 15 humedad de clorhidrato de noribogaina, formas F y G, que tienen patrones de XRPD mutuamente similares también fueron identificados. Forma G fue aislada de una suspensión de Forma A en MeOH a temperatura ambiente. Material G probablemente contiene MeOH y agua, y Forma F (o Forma II) es probablemente 20 hidratada. Después del secado, material G exhibió 7.95% de pérdida de peso gravimétrico y convertido en Forma A, como se caracteriza por XRPD. Forma F muestra 4.1% en peso gravimétrico que indica la pérdida de la presencia del solvente en el polimorfo y se convierte en Forma A como se 25 caracteriza por XRPD. Una pérdida de peso fuerte a ~312°C

indica probable descomposición. Ambas Formas G y F se contemplan para recoger fácilmente la humedad de la atmósfera.

En otra modalidad, el ansolvato de clorhidrato de noribogaina cristalino se caracteriza por el comienzo de un pico endotérmico a aproximadamente 308°C con un pico como es medido por calorimetría de barrido diferencial a aproximadamente 315°C. En otra modalidad, el ansolvato de clorhidrato de noribogaina cristalino se caracteriza por la ausencia sustancial de eventos térmicos a temperaturas por debajo del pico endotérmico en aproximadamente 308±°C según lo medido por calorimetría de barrido diferencial. En otra modalidad, el ansolvato de clorhidrato de noribogaina cristalino se caracteriza por un DSC o termograma de TGA substancialmente similar al de la figura 1. En otra modalidad, el ansolvato de clorhidrato de noribogaina cristalino se caracteriza por un patrón DVS substancialmente similar al de la figura 2. En otra modalidad, el ansolvato de clorhidrato de noribogaina cristalino se caracteriza por al menos uno, por lo menos dos, o por lo menos tres picos de difracción en polvo de rayos X (radiación Cu K α) seleccionados de 11.6°, 12.1°, 13.5°, 13.9°, 14.9°, 15.7°, 17.1°, 17.9°, 18.3°, 19.8°, 20.8°, 21.0°, 21.9°, 22.8°, 23.3°, 24.9°, 25.9°, 26.4°, 29.3° y 29.8° 2 θ (cada ±0.2° 2 θ). En otra modalidad, el ansolvato de clorhidrato de noribogaina

cristalino se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X (radiación Cu K α) substancialmente similar al de la figura 3.

En otra modalidad, el NI.H₃PO₄ cristalino se
5 caracteriza por un patrón de XRPD substancialmente similar al de cualquiera de los patrones en la figura 5. En otra modalidad, el NI.H₃PO₄ cristalino se caracteriza por un DSC o un termograma TGA substancialmente similar al de la figura 6.

En otra modalidad, el ansolvato de sulfato de
10 noribogaina cristalino (NI.H₂SO₄) se caracteriza por al menos uno, por al menos dos o por al menos tres picos de difracción en polvo de rayos X (radiación Cu K α) seleccionados de 8.5°, 11.4°, 12.0°, 15.4°, 16.6°, 17.2° y 18.3° 2 θ (cada $\pm 0.2^\circ$ 2 θ). En otra modalidad, el ansolvato de sulfato de noribogaina
15 cristalino (NI.H₂SO₄) se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X (radiación Cu K α) substancialmente similar al de la figura 8. En otra modalidad, el NI.H₂SO₄ cristalino se caracteriza por un DSC o un termograma de TGA similar al de la figura 9. En otra
20 modalidad, el NI.H₂SO₄ cristalino se caracteriza por un patrón de DVS similar al de la figura 10.

En una de sus modalidades de la composición, esta invención proporciona una composición que comprende los ansolvatos de sal de noribogaina cristalinos, estables
25 proporcionados aquí, y preferiblemente el ansolvato de Forma

A. En otra de sus modalidades de composición, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y ansolvatos de sal de noribogaina cristalina estables provistos aquí,
5 preferiblemente el ansolvato de Forma A.

En otra de sus modalidades de la composición, esta invención proporciona un kit que comprende: los ansolvatos proporcionados aquí, preferiblemente el sulfato y tosilato de Formas B y D; o una composición que comprende el ansolvato
10 proporcionado aquí, preferiblemente el sulfato y el tosilato de Formas B y D; o

una composición farmacéutica que comprende el ansolvato proporcionado aquí, preferiblemente el sulfato y el tosilato de Formas B y D; y
15 un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un desecante. Varios desecantes adecuados apropiados para su uso en este kit son bien conocidos para una persona con experiencia.

En una de sus modalidades de método, esta invención
20 proporciona un método para almacenar los ansolvatos proporcionados aquí, preferentemente el tosilato y sulfato de Formas B y D, que comprende el almacenamiento de los cristales de ansolvato o una composición o una composición farmacéutica que comprende los cristales de ansolvato, en un
25 ambiente anhidro, preferentemente en presencia de nitrógeno o

argón, y más preferentemente en la presencia de un desecante.

En una de sus modalidades de método, esta invención proporciona un método para el tratamiento de un paciente para aliviar el dolor nociceptivo en la ausencia del tratamiento de la dependencia de fármacos o abuso de fármacos y en la ausencia de cualquier terapia de analgésico opiáceo concomitante, que comprende: administración sistémicamente a dicho paciente de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de la sal de noribogaina cristalina, preferiblemente una sal de ansolvato proporcionada aquí, o las composiciones, incluyendo las composiciones farmacéuticamente aceptables, proporcionadas aquí, dicho paciente es efectivo para reducir o eliminar dicho dolor nociceptivo en dicho paciente. Como se utiliza aquí, los opioides se refieren a compuestos que muestran su efecto farmacológico mediante la unión a los receptores opioides, e incluyen compuestos naturales (tal como los opiáceos) y sintéticos bien conocidos por aquellos de experiencia en la técnica. En todos estos tratamientos, la dosificación de sal cristalina de noribogaina para el paciente tratado ya se describió en la técnica. Véase, por ejemplo, Patente de E.U.A. No. 6,348,456, 7,220,737 y 7,754,710, cada una de estas patentes se incorporan aquí para referencia en su totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1 es una superposición de patrones de calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un análisis
5 termogravimétrico (TGA) de Forma A de ansolvato de clorhidrato de noribogaina.

Figura 2 muestra curvas de absorción de vapor dinámico (DVS) para Forma A de ansolvato de clorhidrato de noribogaina.

10 Figura 3 muestra patrones de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de dos muestras de Forma A de ansolvato de clorhidrato de noribogaina.

Figura 4 muestra, en el panel superior, un patrón de XRPD de la Forma G de clorhidrato de noribogaina obtenida
15 cuando una suspensión de metanol de Forma A de clorhidrato de noribogaina se mantiene a temperatura ambiente durante 7 días, en el panel medio, un patrón de XRPD de la Forma F, y en el panel inferior, un patrón de XRPD de Forma A de ansolvato de clorhidrato de noribogaina.

20 Figura 5 muestra superposición de XRPD de $\text{NI.H}_3\text{PO}_4$ Forma C con el desplazamiento de pico menor.

Figura 6 muestra DSC y superposición de TGA de $\text{NI.H}_3\text{PO}_4$ Forma C.

Figura 7 muestra curvas de DVS para $\text{NI.H}_3\text{PO}_4$ Forma
25 C.

Figura 8 muestra el patrón de XRPD de $\text{NI} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ Forma D.

Figura 9 muestra DSC y superposición de TGA de $\text{NI} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ Forma D.

5 Figura 10 muestra las curvas de DVS de $\text{NI} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ Forma D.

Figura 11 muestra un patrón de DSC de clorhidrato de noribogaina Forma F.

Figura 12 muestra un patrón de TGA de clorhidrato
10 de noribogaina Forma F.

15

20

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se señaló anteriormente, esta invención se dirige, en parte, a ansolvatos cristalinos estables de sales de noribogaina y, en particular, a la sal de clorhidrato. Sin embargo, antes de discutir esta invención en mayor detalle, se definirán los siguientes términos.

Definiciones

Como se usa aquí, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

Las formas singulares "un" "una" y "la/el" y similares incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. Así, por ejemplo, referencia a "un compuesto" incluye tanto un compuesto único y una pluralidad de diferentes compuestos.

El término "aproximadamente" cuando utiliza antes de una designación numérica, por ejemplo, temperatura, tiempo, cantidad, y concentración, incluyendo un intervalo, indica aproximaciones que pueden variar según el $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$.

"Administración" se refiere a la introducción de un agente en un paciente. Una cantidad terapéutica puede ser administrada, que puede ser determinada por el médico tratante o lo similar. Se prefiere la vía de administración

oral. Los términos relacionados y frases de "administración" y "administración de", cuando se utilizan en conexión con una composición farmacéutica o compuesto (y equivalentes gramaticales) se refieren ambos para dirigir la
5 administración, que puede ser la administración a un paciente por un profesional médico o por administración propia por parte del paciente, y/o a la administración indirecta, que puede ser el acto de recetar un fármaco. Por ejemplo, un médico que indica a un paciente para auto-administrarse un
10 fármaco y/o proporciona a un paciente con una prescripción para un fármaco es administrar el fármaco al paciente. En cualquier caso, la administración implica suministro al paciente del fármaco.

El "ansolvato cristalino" de clorhidrato de
15 noribogaina es una forma sólida cristalina de una sal de noribogaina, tales como, por ejemplo, la Forma A o D cristalina. Dicha red cristalina es sustancialmente libre de solventes de cristalización. Sin embargo, cualquier solvente presente no está incluido en la red cristalina y se
20 distribuye al azar fuera de la red cristalina. Por lo tanto, cristales de ansolvato a granel pueden contener, fuera de la red cristalina, pequeñas cantidades de uno o más solventes, tales como los solventes utilizados en su síntesis o cristalización. Como se usa anteriormente, "sustancialmente
25 libre de" y "pequeñas cantidades", se refiere a la presencia

de solventes preferiblemente menores que 10,000 partes por millón (ppm), o más preferentemente, menos de 5000 ppm.

"Que comprende" o "comprende" se pretende que signifique que las composiciones y métodos incluyen los
5 elementos descritos, pero no excluyen a otros. "Que consiste esencialmente de" cuando se usa para definir métodos y composiciones, se entenderá que excluyen otros elementos de cualquier significado esencial a la combinación para el propósito indicado. Por lo tanto, una composición o un método
10 que consiste esencialmente de los elementos tal como se define aquí no excluirá, respectivamente, otros materiales o pasos que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la composición o método reivindicado. "Consiste de" significa excluir más de elementos de traza de
15 los otros ingredientes y pasos del método substancial. Modalidades definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material no tóxico adecuado para administración a humano
20 preferentemente e in vivo.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad terapéutica" se refiere a una cantidad de un fármaco o agente que cuando se administra a un paciente que sufre de una condición, tendrá el efecto terapéutico deseado, por ejemplo,
25 alivio, mejora, paliación o eliminación de una o más

manifestaciones de la condición en el paciente. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo del sujeto y la condición a ser tratada, el peso y la edad del sujeto, la severidad de la condición, la composición particular o excipiente elegido, el régimen de dosificación a seguir, tiempo de administración, la forma de administración y lo similar, todo de lo cual puede determinarse fácilmente por una persona de experiencia en la técnica. El efecto terapéutico completo no necesariamente se produce por la administración de una dosis, y puede ocurrir solamente después de la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser administrada en una o varias administraciones. Por ejemplo y sin limitación, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente, en el contexto de aliviar el dolor nociceptivo, se refiere a una cantidad del agente que reduce o elimina una o más manifestaciones de dolor nociceptivo en el paciente.

"Tratamiento", "que trata" y "tratar" se define como actuar sobre una enfermedad, trastorno o condición con un agente para reducir o mitigar los daños o cualquier otro efecto indeseable de la enfermedad, trastorno o condición y/o sus síntomas y produce resultados clínicos beneficiosos o deseados. El tratamiento, como se usa aquí, cubre el tratamiento de un paciente humano e incluye: (a) reducir el riesgo de ocurrencia de la condición en un paciente

determinado que es predispuesto a la enfermedad pero aún no es diagnosticado como que tiene la condición, (b) impedir el desarrollo de la condición, y/o (c) aliviar la condición, es decir, que causan la regresión de la condición y/o aliviar uno o más síntomas de la condición. Para los propósitos de esta invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, reducir o eliminar el dolor nociceptivo.

10 Preparación y caracterización de los polimorfos de noribogaina

El ansolvato de clorhidrato de nirobogaina Forma A está preparado por hacer reaccionar base libre de noribogaina con ácido clorhídrico en una variedad de solventes o por
15 cristalizar el clorhidrato de una variedad de solventes como los tabulados en la sección de ejemplos más abajo. Sobre la evaporación lenta de clorhidrato de noribogaina de una suspensión de metanol durante 7 días, se obtiene un cristal de Forma G distinto de la Forma A. Véase el panel superior,
20 figura 4. Cristales de Forma G o F se convierten a ansolvatos de Forma A sobre agitación en EtOH-agua, como se describe aquí posteriormente.

Los cristales de Forma A son indizados como se muestra a continuación. Indexación exitosa de los patrones de
25 XRPD indica que la muestra se compone principalmente de una

fase cristalina única.

Clorhidrato de noribogaina Forma A

5	Tipo Bravais	Ortorrómbico primitivo
	a [Å]	8.943
	b [Å]	13.019
	c [Å]	14.584
	α	90
	β	90
	γ	90
	Volumen [Å ³ /celda]	1,698.1
	Contenidos quirales?	Quiral
	Símbolo de extinción	P 21 21 21
10	Grupo(s) de espacio	P 21 21 21 (19)

Datos termogravimétricos para cristales de Forma A muestran la pérdida de peso insignificante antes ~316°C, en cuyo punto se observa una pérdida de peso fuerte, que indica probable descomposición (Figura 1). El termograma DSC muestra probable fusión simultánea y descomposición por encima de aproximadamente 300°C, consistente con los datos de TGA. Cristales de Forma A, cuando se caracteriza por DSC, no muestran una o más endotermas amplias relacionados con la desolvación, como se observa, para sólidos de Forma F (véase Figura 11). El compuesto no exhibe virtualmente higrscopicidad por absorción de vapor dinámico (DVS), que muestra la ganancia/pérdida de peso de solamente aproximadamente 0.03% entre 5 y 95% de humedad relativa (Figura 2).

Las solubilidades de temperatura ambiente

aproximadas de clorhidrato de noribogaina Forma A se miden en una variedad de solventes y mezclas de solventes mediante el método de adición de solvente (cuadro 2). El material exhibe baja solubilidad en la mayoría de los solventes probados, y es más soluble en un número de mezclas orgánicas-acuosas, HFIPA, MeOH y TFE.

Muestras de la suspensión y experimentos de estabilidad acelerada de Forma C exhiben una cantidad menor de desplazamiento pico por XRPD, indicando una familia de patrones de XRPD. Los patrones de XRPD fueron indexados correctamente como se muestra posteriormente.

15

Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	9.190
b [Å]	10.234
c [Å]	11.009
α	75.45
β	73.16
γ	78.38
Volumen [Å ³ /celda]	949.9
Contenidos quirales?	Quiral
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) de espacio	P 1 (1)

20

Para otra forma desplazada por el pico ligeramente de Forma C, se obtiene la siguiente indexación.

25

5

Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	9.226
b [Å]	10.212
c [Å]	11.022
α	75.48
β	72.65
γ	78.02
Volumen [Å ³ /celda]	949.6
Contenidos quirales?	Quiral
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) de espacio	P 1 (1)

10

15

Una superposición de DSC y termogramas de TGA para la Forma C se presenta en la figura 6. Una amplia endoterma a aproximadamente 75°C en el termograma de DSC corresponde con aproximadamente 1.6% de pérdida de peso de 30 a 140°C por TGA, indicando volatilización del solvente, probablemente agua. Un descenso pronunciado en el termograma de TGA, con un inicio marcado a 241°C, indica probable descomposición. No se observa fusión por DSC como la descomposición de la sal probablemente ocurre antes o concurrente con la fusión.

20

25

Curvas de DVS para fosfato de noribogaina (Forma C) se muestran en la figura 7. Pérdida de peso de aproximadamente 1% del peso se produjo al equilibrar al 5% la HR, indicando la pérdida de agua que está presente en la muestra antes del inicio del experimento. Se observa una ganancia de peso constante de aproximadamente 3.3% en peso entre 5 y 95% de HR; todo este peso se pierde en la desorción de 95 a 5% de HR. XRPD de los sólidos post-DVS demostró que la muestra se mantuvo en Forma C después de

adsorción/desorción.

Cristales de Forma D se indexan como se muestra posteriormente

5	Tipo Bravais	Ortorrómbico primitivo
	a [Å]	8.628
	b [Å]	14.122
	c [Å]	15.455
	α	90
	β	90
	γ	90
	Volumen [Å ³ /celda]	1,883.1
	Contenidos quirales?	Quiral
10	Símbolo de extinción	P 21 21 21
	Grupo(s) de espacio	P 21 21 21 (19)

Cristales de Forma F son indizados como se muestra a continuación. Se prevé que el volumen de celda más grande de forma F en comparación con la Forma A posiblemente podría acomodar una o dos moléculas de agua o una molécula adicional de clorhidrato.

20	Tipo Bravais	Ortorrómbico primitivo
	a [Å]	10.043
	b [Å]	10.842
	c [Å]	16.903
	α	90
	β	90
	γ	90
	Volumen [Å ³ /celda]	1,840.5
	Contenidos quirales?	Quiral
	Símbolo de extinción	P 21 21 21
	Grupo(s) de espacio	P 21 21 21 (19)

Una superposición de DSC y termogramas de TGA para el sulfato de Forma D se presenta en la figura 9. Pérdida de

peso de 4.9% en peso de aproximadamente 160 a 245°C por TGA corresponde con una endoterma de brazo pequeño a aproximadamente 192°C que superpone una endoterma pronunciada a 214°C por DSC, probablemente correspondiente con la fusión simultánea y la disociación de la sal (Figura 8). El inicio de la descomposición probablemente está marcado en aproximadamente 274°C en el termograma de TGA.

Curvas de DVS para la sal de sulfato se muestran en la figura 10. Se observa ganancia de peso relativamente insignificante (aproximadamente 0.7% en peso) hasta a 75% de HR, seguido de aproximadamente 26% en peso de ganancia entre 75 y 95% de HR, indicando que el material es muy higroscópico por encima de 75% de HR. El agua ganada no es completamente perdida en la desorción de 95 a 5% de HR. Tras el análisis, la muestra se observa que tiene deliquesencia, consistente con la HR que destaca experimentos realizados anteriormente.

Caracterización de los sólidos

Patrones de XRPD seleccionados se recolectaron con un difractómetro Inel XRG-3000. Un haz incidente de radiación de Cu K α fue producido usando un tubo de fino-foco y un espejo parabólicamente graduado multicapa. Antes del análisis, se analizó un silicio estándar (NIST SRM 640C) para verificar la posición de pico Si 111. Un espécimen de la muestra fue empacado en un capilar de vidrio de paredes delgadas, y un paro de haz se utiliza para minimizar el fondo

del aire. Patrones de difracción se recolectaron en geometría de transmisión mediante software Windif v. 6.6 y un detector Equinox sensible de posición curvada con un intervalo de 2θ de 120° .

5 También se recolectaron patrones de XRPD seleccionados con un difractómetro PANalytical x'Pert PRO MPD utilizando un haz incidente de radiación de Cu producido usando una fuente de fino-foco, larga Optix. Un espejo multicapa elípticamente graduado se utilizó para enfocar
10 rayos X de Cu $K\alpha$ a través del espécimen y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó un espécimen del silicio (NIST SRM 640d) para verificar la posición pico de Si 111. Un espécimen de la muestra fue intercalado entre películas gruesas de 3 μm y analizado en la geometría de la
15 transmisión. Un paro de haz, extensión anti-dispersión corta y borde de navaja anti-dispersión (muestras seleccionadas solamente) fueron utilizados para minimizar el fondo generado por el aire. Rendijas Soller para los haces difractados e incidentes se utilizan para minimizar la ampliación de
20 divergencia axial. Patrones de difracción se recopilaron utilizando un detector sensible a la posición de exploración (X'Celerator) situado a 240 mm del espécimen y el software Data Collector v. 2.2b.

 DSC se realizó empleando un calorímetro de barrido
25 diferencial Q2000 de TA Instruments. Calibración de la

temperatura se realizó mediante metal de indio de trazabilidad NIST. La muestra se coloca en una cacerola de aluminio DSC, se cubre con una tapa, y el peso se registró con precisión. Una cacerola de aluminio pesada configurada
5 como el recipiente de muestra se colocó al lado de referencia de la celda.

Análisis termogravimétricos se realizaron utilizando un analizador termogravimétrico Q5000 IR de TA Instruments. Calibración de la temperatura se realizó con
10 níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una cacerola de aluminio. La muestra es herméticamente sellada, la tapa perforada, entonces se inserta en el horno TO. El horno se calienta bajo nitrógeno.

Se recopilaron datos de absorción de vapor dinámico
15 (DVS) en un analizador de absorción de Vapor VTI SOA-100. NaCl y PVP se utilizaron como patrones de calibración. No se secaron las muestras antes del análisis. Se recolectaron datos de adsorción y desorción en un rango de 5 a 95% de HR en incrementos de 10% de HR bajo una purga de nitrógeno. El
20 criterio de equilibrio utilizado para el análisis fue inferior al cambio de peso de 0.0100% en 5 minutos con un tiempo de equilibrio máximo de 3 horas. Datos no fueron corregidos por el contenido de humedad inicial de las muestras.

EJEMPLOS

Se utilizan las siguientes abreviaturas en los ejemplos y su descripción:

5	ACN	acetonitrilo
	EtOH	etanol
	EtOAc	Acetato de etilo
	HFIPA	hexafluoroisopropanol
	MeOH	metanol
10	MTBE	tert-butil metil éter
	TFE	2.2.2-trifluoroetanol
	THF	Tetrahidrofurano
	SC	enfriado lento
	SE	Evaporación lenta
15	VD	Difusión de vapor
	VS	tensión de vapor
	DSC	Calorimetría de barrido diferencial
	DVS	Absorción de vapor dinámica
	XRPD	Difracción en polvo de rayos X
20	B/E	Birrefringencia con extinción
	Conc.	concentrado
	Endo	endoterma
	P.O.	Orientación preferida
	Ppt.	precipitación/precipitado
25	HR	Humedad relativa

RT Temperatura ambiente (ambiente)

TGA Análisis termogravimétrico

EJEMPLO 1

5

Solubilidad del polimorfo de Forma A

La solubilidad de ansolvato de clorhidrato de noribogaina se determina como se tabula posteriormente.

CUADRO 2

10

15

20

Sistema de solvente	Solubilidad (mg/mL) ^a
Acetona	<1
acetona: agua 50:50	11
ACN	<1
ACN: agua 80:20	9
cloroformo	<1
cloroformo: EtOH 50:50	<1
p-dioxano	<1
EtOAc	<1
EtOH	<1
HFIPA	10
MeOH	2
MeOH: THF 50:50	1
TFE	4
TFE: agua 50:50	10
THF	<1
Agua	<4 ^b

a. Solubilidades se calculan basándose en el solvente total utilizado para dar una solución.

b. Medición de solubilidad realizada por adición de agua a la vez y permitiendo que la mezcla se agite por ~24

horas, resultando en una solución clara con una cantidad muy pequeña de sólidos encontrados en suspensión.

EJEMPLO 2

5

Preparación de cristal de Forma A

Ansolvato de clorhidrato de noribogaina de Forma A se prepara por la formación de la sal de clorhidrato de la base libre de IPA. Base libre de noribogaina (136 g) se carga a un matraz de brida de 5l equipado con una entrada de nitrógeno, grifo de gas, agitador superior, embudo de goteo y termómetro. Isopropanol (3.27l) se agrega y la mezcla se calienta bajo agitación y atmósfera de nitrógeno a 45-55°C durante una hora para dar una solución clara. Isopropanol/HCl (5 M, 128.6 ml, 1.4 eq) se añade más de una hora. Precipitación de un sólido blancuzco se observa y la suspensión se deja enfriar bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfría además de 0-5°C. Después de 30 minutos el sólido se recoge por filtración y se lava con DCM (2 x 0.49 l) y se seca por aspirado a peso constante bajo purga de nitrógeno. El sólido se seca además bajo vacío a 60°C durante cuatro días para producir 150 g de clorhidrato de noribogaina que se muestra que es Forma A por XRPD.

25

Varias formas sólidas de noribogaina obtenidas de

diferentes solventes se tabulan posteriormente

CUADRO 3

	Solvente/sistema de solvente	Condiciones	Habito/descripción
5	Acetona	Disolver base libre w/sonicación	Solución negra clara
		Añadir ácido conc. w/agitación	Ppt. en contacto, suspensión morada opaca
		Agitar a RT 1 día	Suspensión parduzca-gris opaca; partículas pequeñas y agregados, B/E
10	IPA	Disolver base libre w/sonicación	Solución negra clara
		Añadir ácido conc. w/agitación	Ppt. formado, suspensión marrón oscura opaca
		Agitar a RT 1 día	Suspensión parduzca-gris opaca; partículas muy pequeñas y agregados, B/E
15	MeOH	Disolver base libre w/sonicación	Solución negra clara
		Añadir ácido conc. w/agitación	Solución rojiza-negra clara
20		Agitar a RT 1 día	Suspensión parduzca-gris opaca; partículas muy pequeñas y agregados, B/E

CUADRO 4

	Solvente/sistema de solvente	Condiciones	Habito/descripción
5	TFE	Agitar a -68°C por ~ 1.5 h., SC, $\sim 68^{\circ}\text{C}$ a RT, agitar a RT 1 día	Solución clara
		Refrigerador, 1 día	Solución clara
		Molido, 30 Hz, 30 minutos	Partículas pequeñas, blancas y agregados, B/E parcial
10	Agua	VS, $\sim 41^{\circ}\text{C}$, 7 días	Sólidos blancuzcos secos, gotas de solvente en paredes; placas rectangulares, B/E
		Molido, 30 Hz, 30 Minutos.	Partículas pequeñas, blancas y agregados, B/E parcial
		Suspensión, $\sim 38^{\circ}\text{C}$, 3 días	Solución marrón turbia, sólidos blancuzcos; placas rectangulares, B/E
15	IPA	Suspensión, $\sim 39^{\circ}\text{C}$, 3 días	Fase líquida clara, sólidos blancuzcos; placas rectangulares, B/E
	HFIPA	VD p/MTBE, 8 días	Fase líquida clara, sólidos blancos cantidad pequeña en el fondo; agregados y morfología desconocida, B/E parcial
20	EtOH	Suspensión, $\sim 39^{\circ}\text{C}$, 3 días	Fase líquida clara, sólidos blancuzcos; placas rectangulares, B/E
		VS, $\sim 41^{\circ}\text{C}$, 7 días	Sólidos blancuzcos húmedos; placas rectangulares, B/E
	ACN:Agua	Suspensión, RT, 7 días	Fase líquida clara, sólidos blancuzcos; placas rectangulares, B/E

EJEMPLO 3**Preparación de cristal forma C, la sal de fosfato**

Base libre de noribogaina (0.9055 g) se disuelve en
5 IPA (20 ml) con sonicación, produciendo una solución muy
verde oscuro clara. Ácido fosfórico (0.209 ml, concentrado)
se agrega en una relación estequiométrica de 1:1 con
agitación, provocando precipitación en contacto y dando lugar
a una suspensión gris opaca. La mezcla se dejó agitar en
10 condiciones ambiente durante 3 días, en cuyo tiempo se
observó una suspensión morada oscura opaca. Sólidos se
recolectaron por filtración al vacío, causando un cambio de
color de morado oscuro a violáceo-gris ligero, mientras que
los sólidos se secan con aire en el filtro. Los sólidos
15 resultantes se diseñaron como una mezcla de Forma C (fosfato)
y otra Forma, E, por XRPD. Una porción de los sólidos (0.6009
g) se añade a una mezcla 80:20 de EtOH y agua (un total de 2
ml), y sólidos sin disolver restantes. La mezcla se carga en
un agitador orbital y se agita a temperatura ambiente y 150
20 rpm durante 3 días, para producir una suspensión violácea-
gris opaca. Los sólidos se recolectan por filtración de vacío
y secados al vacío a temperatura ambiente durante 1 día,
resultando en Forma C pura (fosfato) por XRPD.

EJEMPLO 4**Preparación de cristal de Forma D, la sal de sulfato**

Base libre de noribogaina (0.7730 g) se disuelve en
5 IPA (25 ml) con sonicación, resultando en una solución verde
claro. Ácido sulfúrico concentrado (0.1463 ml) se agrega en
una relación molar 1:1 con agitación, causando precipitación
en contacto, dando una suspensión gris muy ligera opaca. La
mezcla se dejó agitar a condiciones ambiente durante 3 días,
10 y los sólidos se recolectaron por la filtración al vacío y se
lavaron con IPA (89% de rendimiento).

EJEMPLO 5**Preparación de cristal de Forma B de sal de clorhidrato**

15 Forma F se prepara por precipitación de la sal de
HCl de una solución de MeOH de la base libre mediante la
adición de HCl metanólico y purificación posterior por
formación de suspensión en MeOH. Forma F se caracteriza por
20 XRPD como se muestra en el panel medio de la figura 4.

EJEMPLO 6**Conversión de Forma F a ansolvato de Forma A pura**

25 Sorprendentemente, se observó que el polimorfo F

solvatado, convertido a la Forma A de ansolvato, sobre la agitación en alcohol etílico y agua 9:1. Dicha desolvación es sorprendente, dado que ocurre sobre agitación en otro solvente, que comprende grupos hidroxilo y radicales alquilo como en MeOH. Como se describe anteriormente, Forma F es un polimorfo solvatado que se obtiene de MeOH. El polimorfo de Forma F también convierte a la forma A de ansolvato en calentamiento.

10

EJEMPLO 7

Preparación de cristal de Forma G de la sal de clorhidrato

Cuando una suspensión de metanol de clorhidrato de noribogaina se mantiene a temperatura ambiente durante 7 días, los agregados rectangulares, blancuzcos y placas irregulares se obtienen (Forma G), cuyo XRPD mostrado como se muestra en el panel superior de la figura 4.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1.- Una sal farmacéuticamente aceptable de ansolvato de noribogaina.

2.- La sal estable de ansolvato de noribogaina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la
10 sal es una sal de clorhidrato.

3.- La sal de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque es cristalina.

4.- La sal cristalina de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque al menos un pico de
15 difracción en polvo de rayos X (radiación Cu K α) se selecciona de 11.6°, 12.1°, 13.5°, 13.9°, 14.9°, 15.7°, 17.1°, 17.9°, 18.3°, 19.8°, 20.8°, 21.0°, 21.9°, 22.8°, 23.3°, 24.9°, 25.9°, 26.4°, 29.3° y 29.8° 2 θ (cada $\pm 0.2^\circ$ 2 θ).

5.- La sal cristalina de conformidad con la
20 reivindicación 3, caracterizada porque no muestra sustancialmente transiciones térmicas debajo de 300°C en su termograma de calorimetría de barrido diferencial.

6.- La sal cristalina de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque no muestra
25 sustancialmente pérdida de peso a una temperatura debajo de

300°C en su termograma de análisis termogravimétrico.

7.- La sal de ansolvato cristalino de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque tiene una densidad que es al menos 3% y hasta 20% mayor que la densidad de una sal de clorhidrato cristalina solvatada de noribogaina.

8.- La sal de ansolvato cristalino de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque tiene un volumen de celda unitaria de menos de aproximadamente 1800 angstrom cúbicos, o menos de aproximadamente 1750 angstrom cúbico, o menos de 1700 $\pm 2\%$ angstrom cúbico.

9.- Un polimorfo de solvato de clorhidrato de noribogaina cristalino caracterizado porque aproximadamente 4% de pérdida de peso a temperaturas debajo de 125°C en su termograma de calorimetría de barrido diferencial.

10.- El polimorfo de solvato cristalino de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque al menos un pico de difracción en polvo de rayos X (radiación Cu K α) se selecciona de 9.7, 10.2, 12.0, 13.3, 13.7, 16.0, 16.3, 17.7, 18.0, 19.4, 21.4, 22.1, 22.8, 24.4, 25.1°2 θ (cada ± 0.2 °2 θ).

11.- La sal estable de ansolvato de noribogaina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la sal es una sal de sulfato.

12.- La sal de conformidad con la reivindicación

11, caracterizada porque es cristalina.

13.- La sal cristalina de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque al menos un pico de difracción en polvo de rayos X (radiación Cu K α) se
5 selecciona de 8.5°, 11.4°, 12.0°, 13.3, 15.4°, 16.6°, 17.2°, 18.3° 2 θ , 20.6, 21.0 y 21.5 (cada $\pm 0.2^\circ$ 2 θ).

14.- Una composición que comprende la sal estable de ansolvato de noribogaina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 11-14.

10 15.- La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16.- Un polimorfo cristalino de una sal de fosfato de noribogaina.

15 17.- Un método para el tratamiento de un paciente para aliviar el dolor nociceptivo en la ausencia del tratamiento de la dependencia de fármacos o abuso de fármacos y en la ausencia de cualquier terapia de analgésico opiáceo concomitante, que comprende: administración sistémicamente a
20 dicho paciente de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de ansolvato de sal de noribogaina estable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 11-14, o la composición de conformidad con la reivindicación 14 o 15, a dicho paciente efectiva para
25 reducir o eliminar dicho dolor nociceptivo en dicho paciente.

18.- Un método para el tratamiento de un paciente para aliviar el dolor nociceptivo en la ausencia del tratamiento de la dependencia de fármacos o abuso de fármacos y en la ausencia de cualquier terapia de analgésico opiáceo
5 concomitante, que comprende: administración sistémicamente a dicho paciente de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de ansolvato de sal de noribogaina estable de conformidad con la reivindicación 1, o la sal de fosfato de conformidad con la reivindicación 16, o la
10 composición de conformidad con la reivindicación 14, a dicho paciente efectiva para reducir o eliminar dicho dolor nociceptivo en dicho paciente.

RESUMEN DE LA INVENCION

Ansolvatos estables de sal de noribogaina son
útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas y
5 para aliviar el dolor nociceptivo en un paciente. Dichos
ansolvatos se pueden preparar por formación de suspensión de
formas solvatadas, preferiblemente clorhidrato de noribogaina
solvatado de MeOH en EtOH/agua.

FIGURA 1

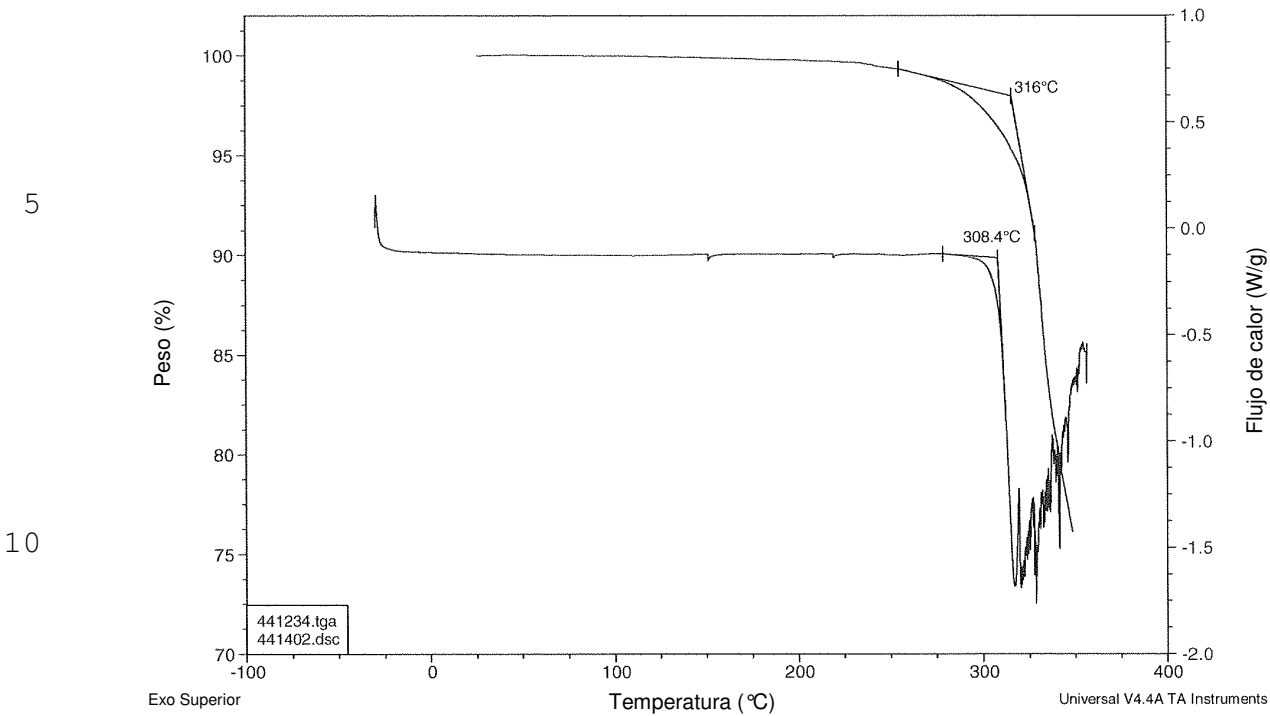


FIGURA 2

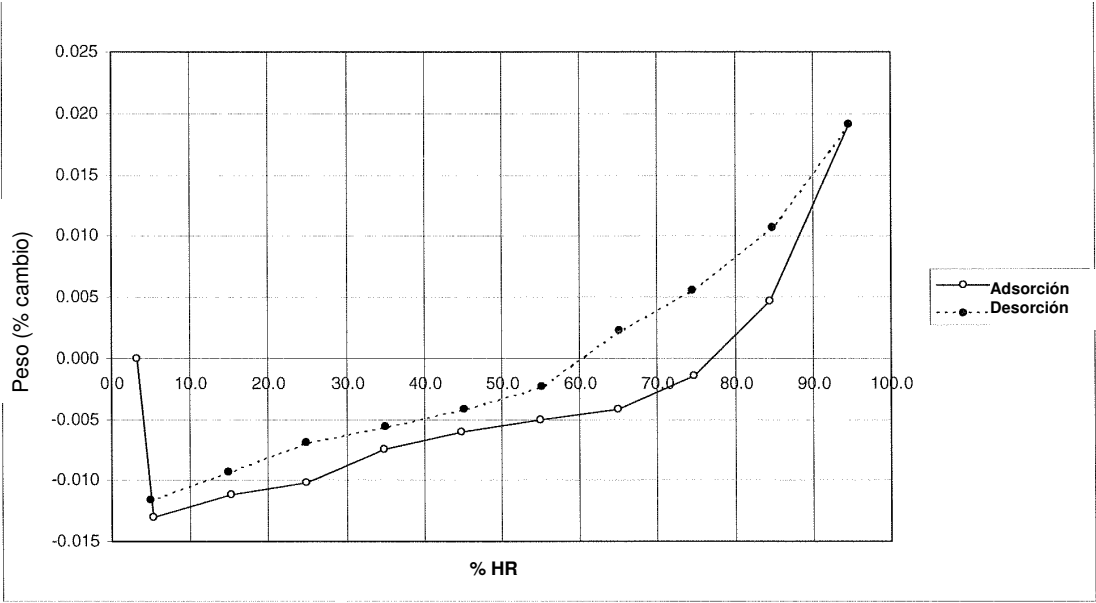


FIGURA 3

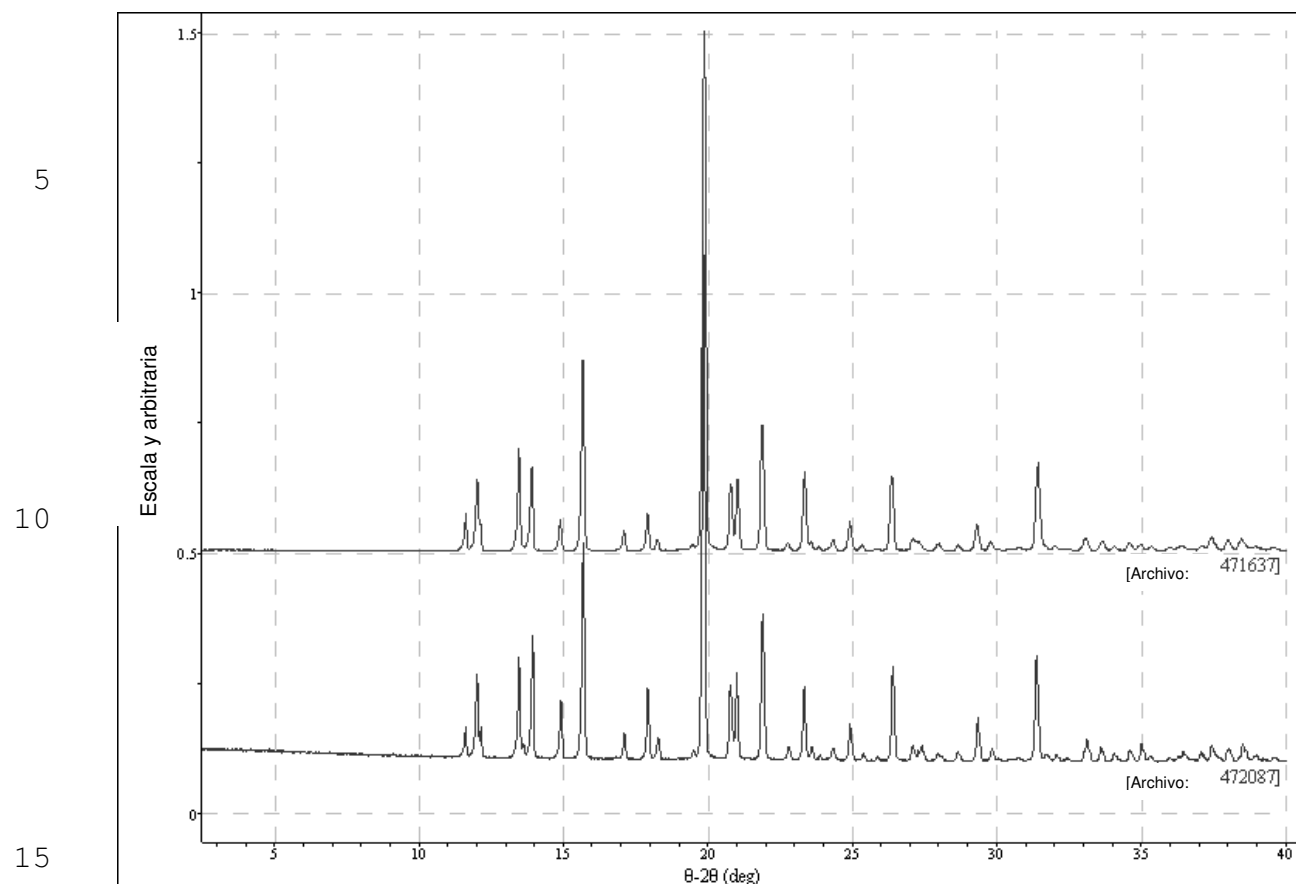


FIGURA 4

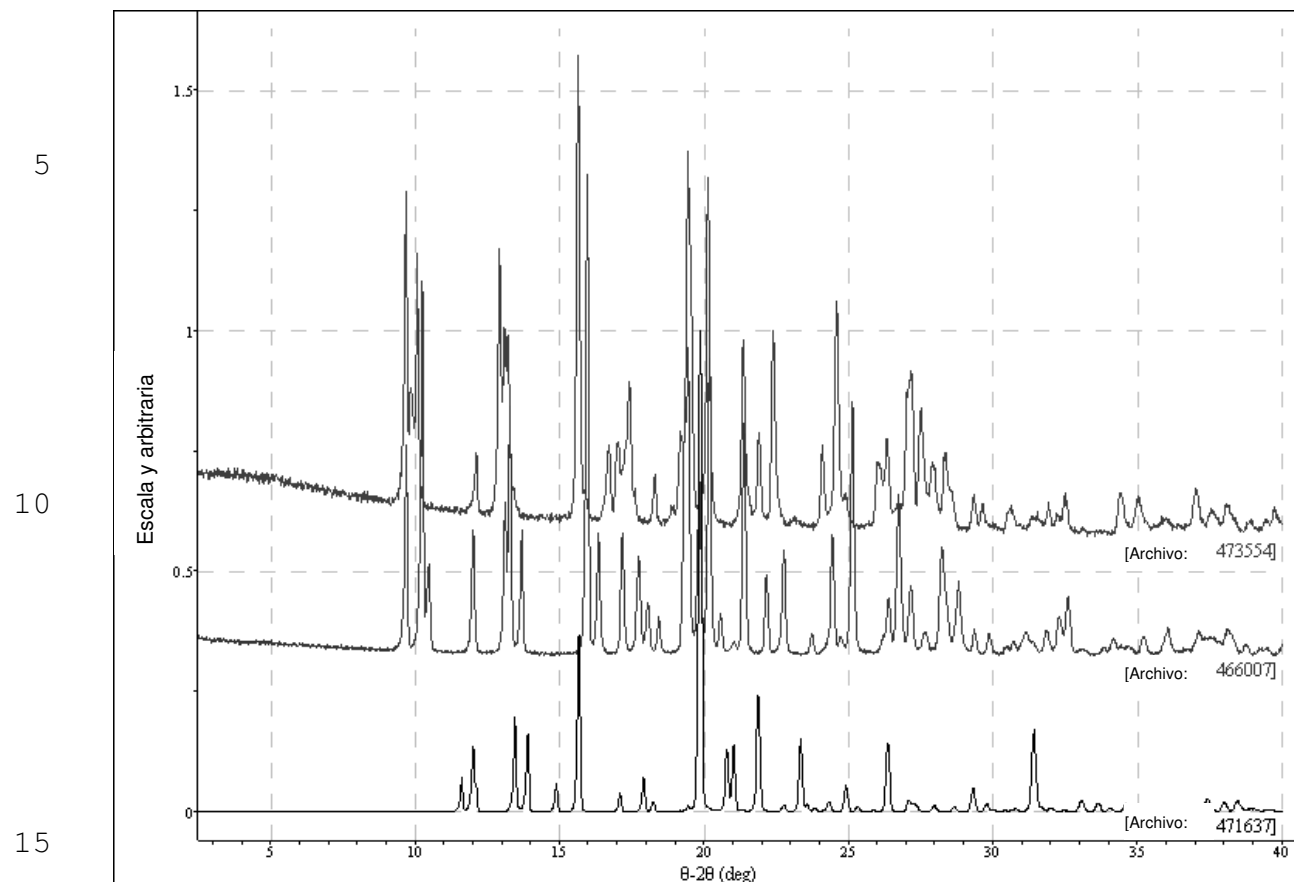


FIGURA 5

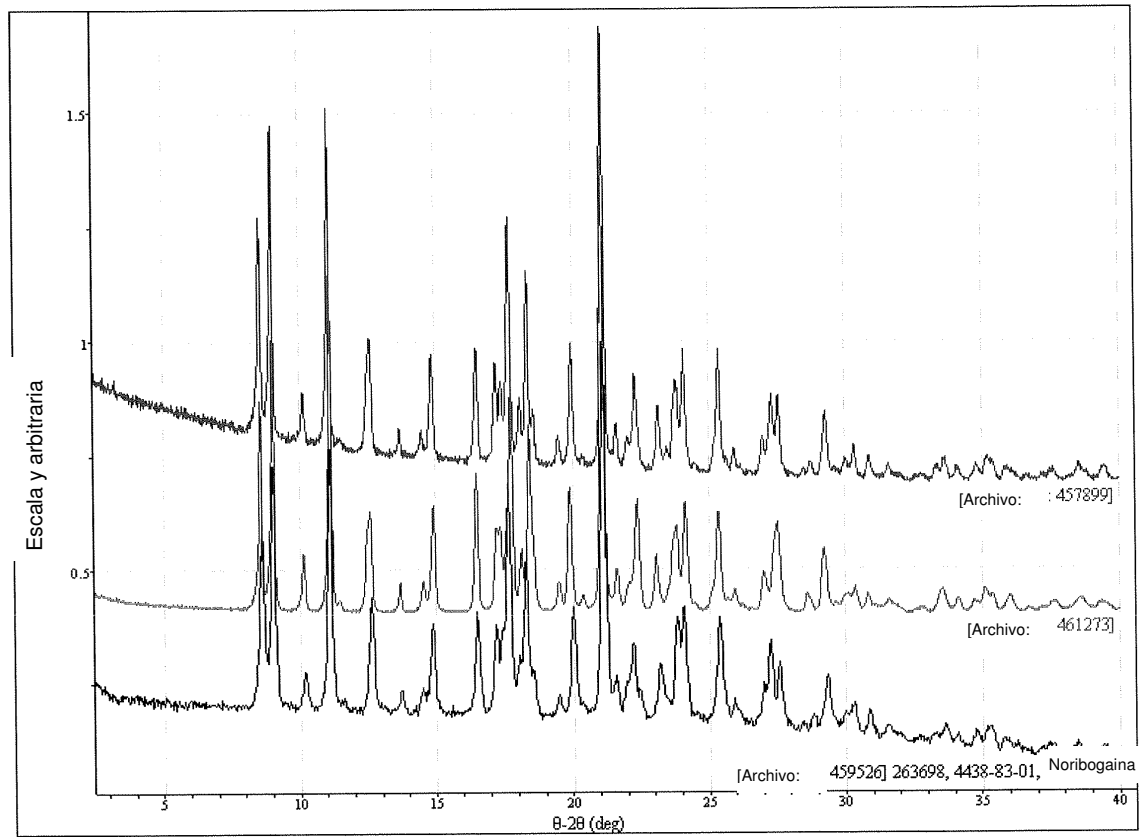


FIGURA 6

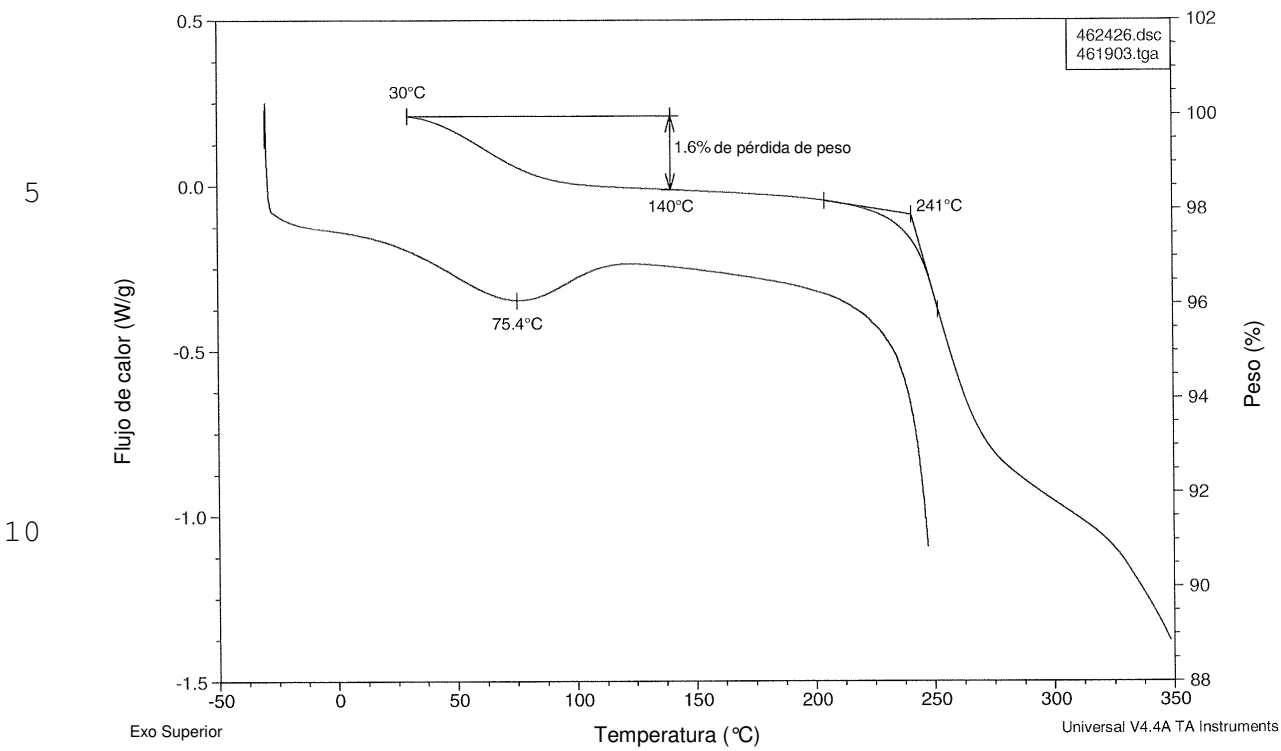


FIGURA 7

5

10

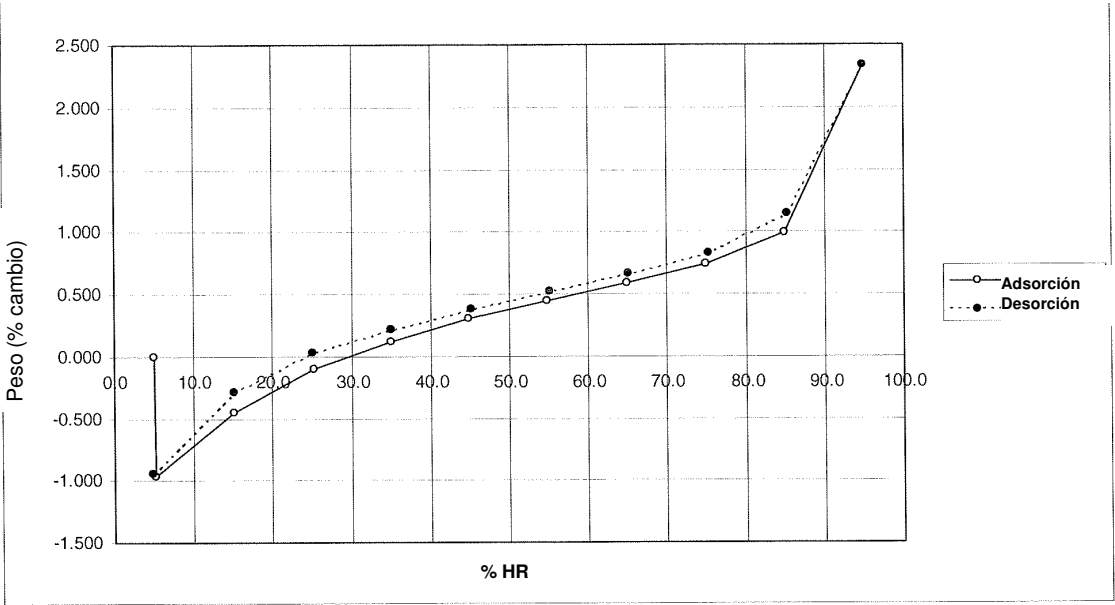


FIGURA 8

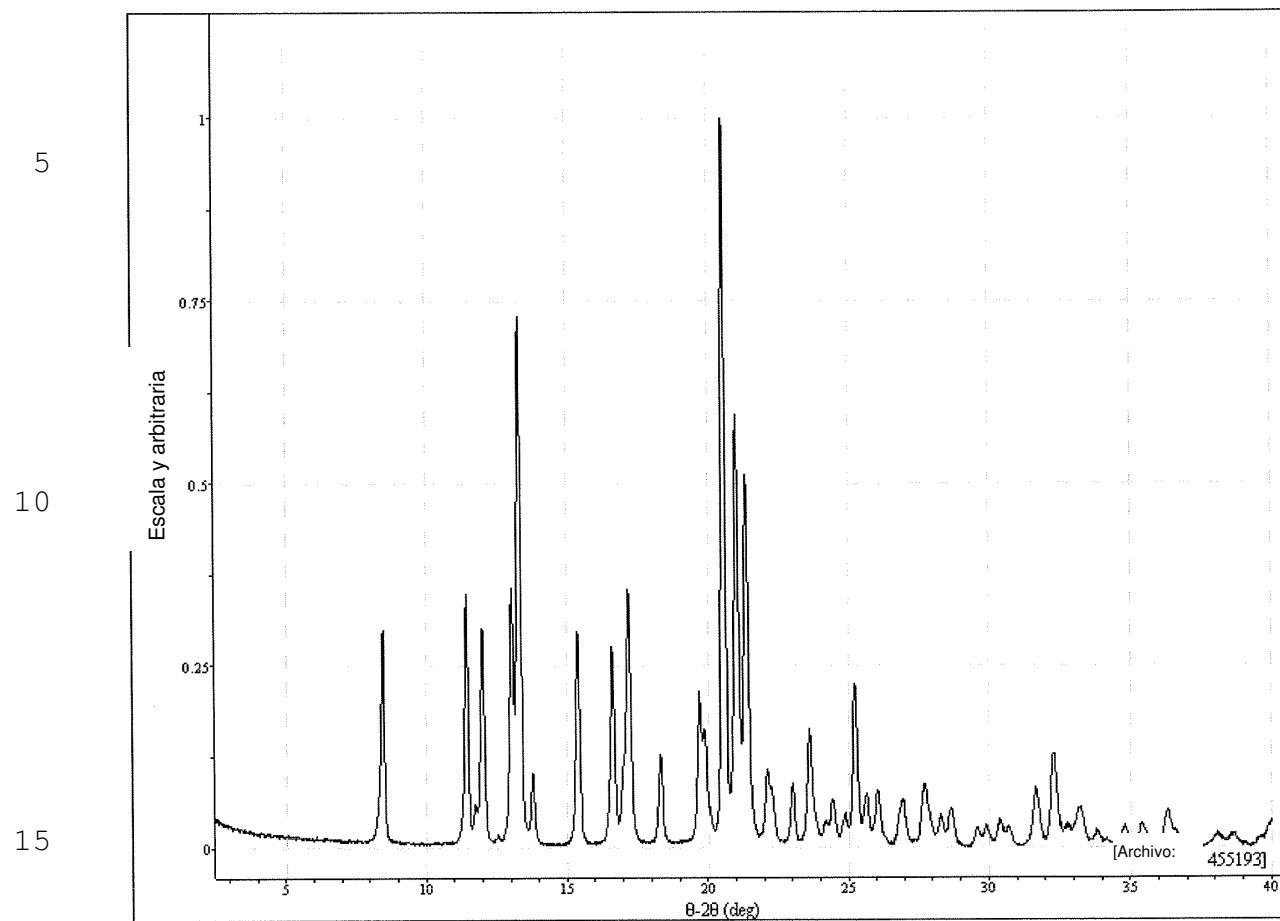


FIGURA 9

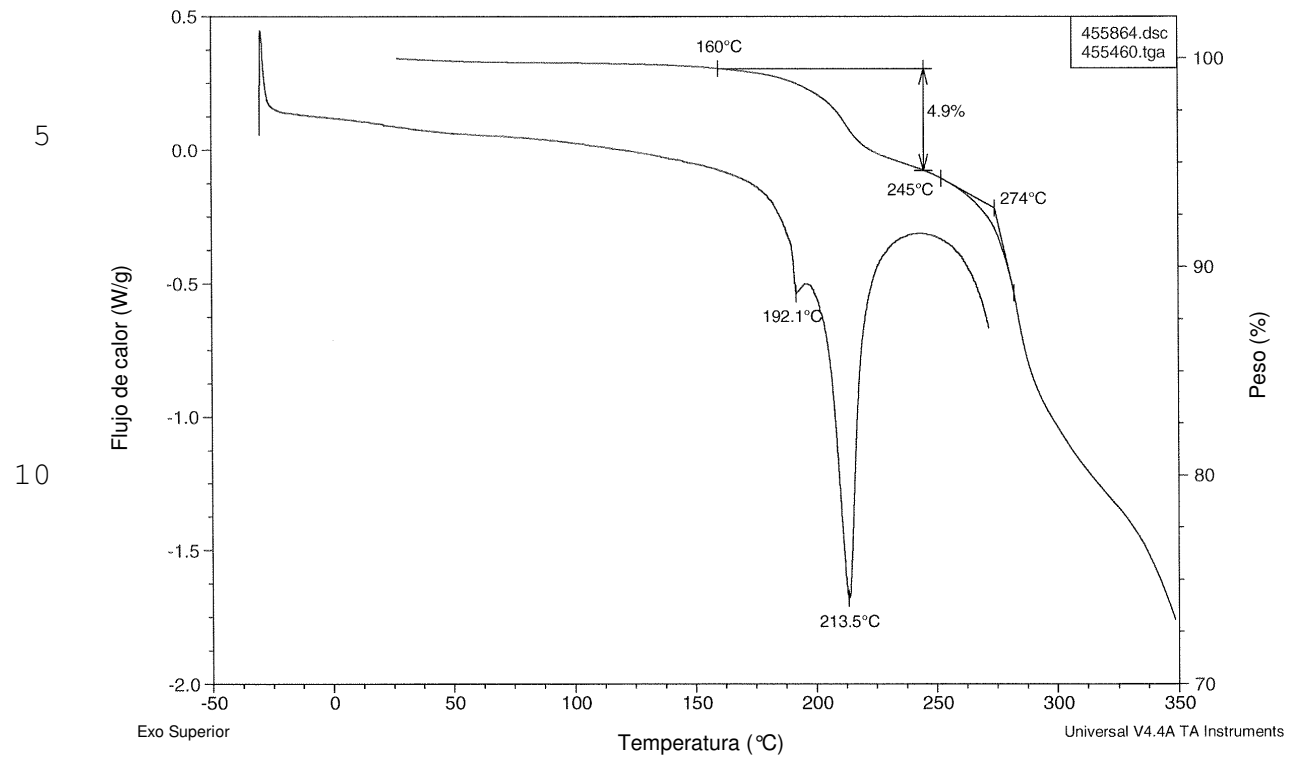


FIGURA 10

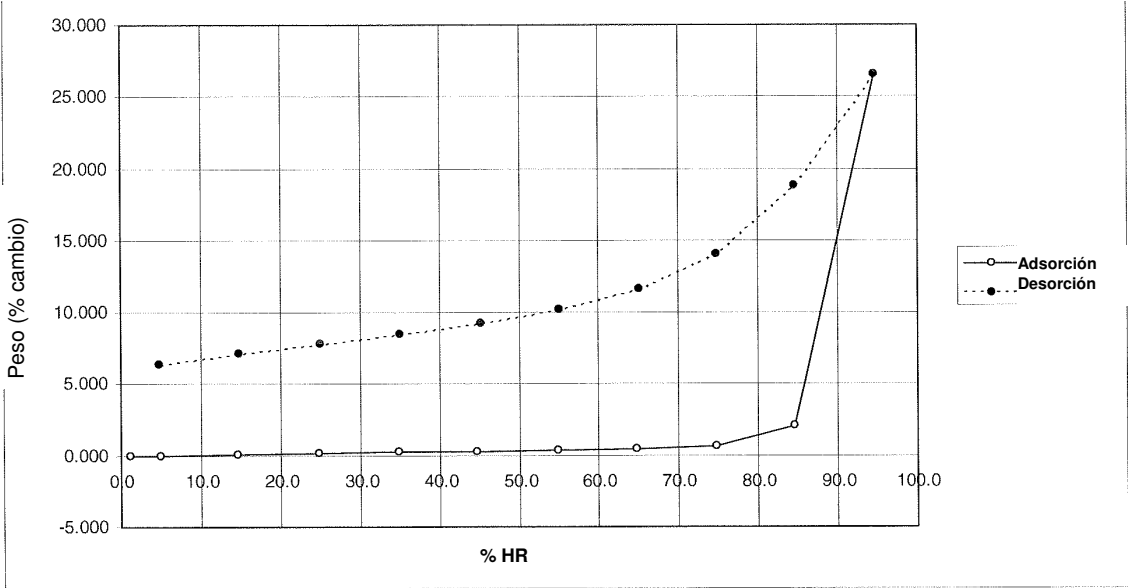


FIGURA 11

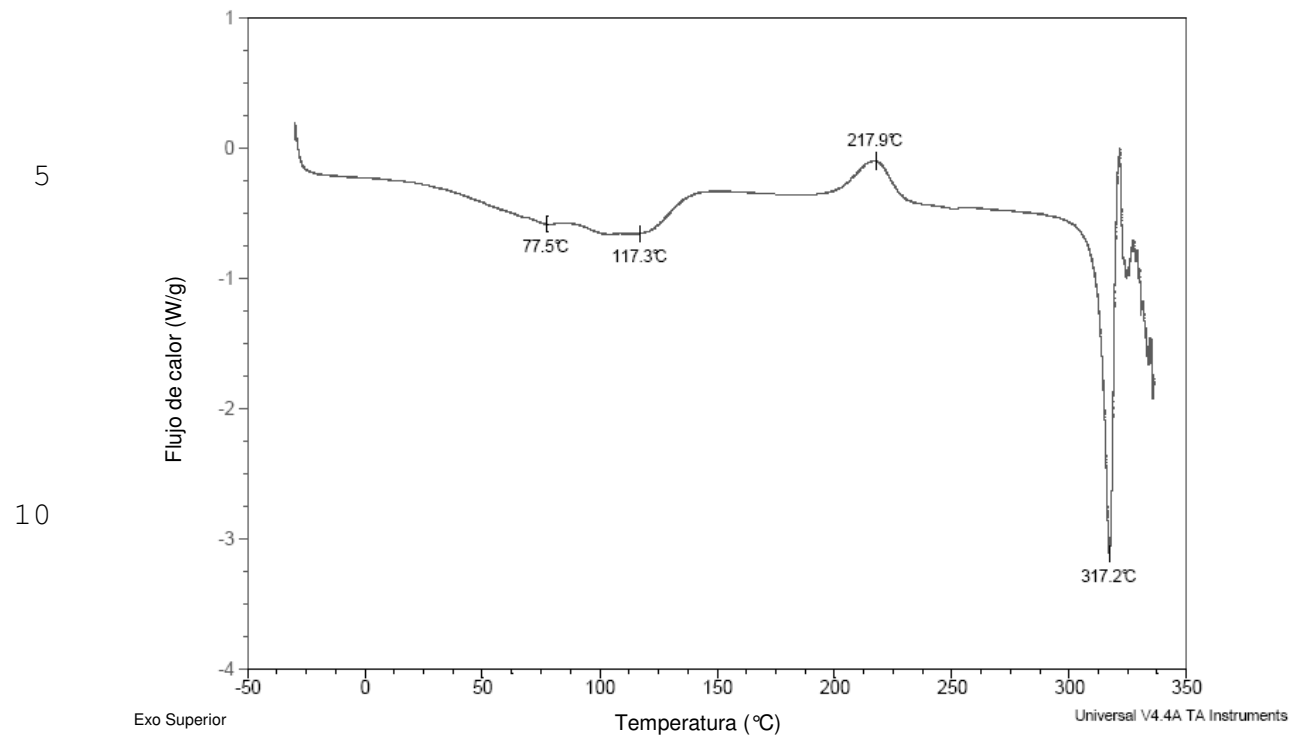
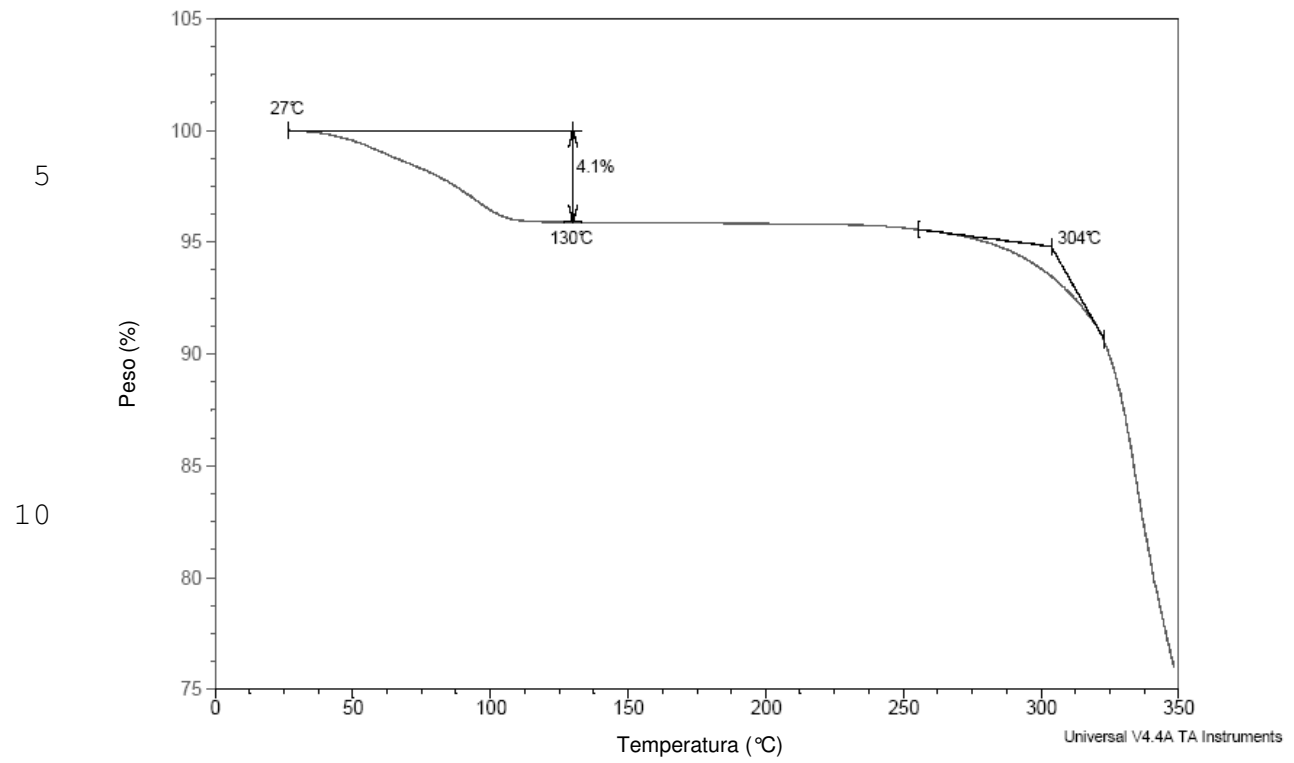


FIGURA 12



ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SWISS, Gerald F.
Foley & Lardner LLP
3579 Valley Centre Drive, Suite 300
San Diego, CA 92130
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 09 January 2014 (09.01.2014)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 364105-1960	
International application No. PCT/US2012/055597	International filing date (day/month/year) 14 September 2012 (14.09.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address SCHINZER, William C. c/o Demerx, Inc. 4400 Biscayne Boulevard Suite 580 Miami, FL 33137 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address SCHINZER, William C. c/o Demerx, Inc. 305 South Andrews Avenue Suite 515 Fort Lauderdale, FL 33301 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Parianou Christina e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
Facsimile No. +41 22 338 70 90	

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SWISS, Gerald F.
Foley & Lardner LLP
3579 Valley Centre Drive, Suite 300
San Diego, CA 92130
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 09 January 2014 (09.01.2014)	
Applicant's or agent's file reference 364105-1960	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2012/055597	International filing date (<i>day/month/year</i>) 14 September 2012 (14.09.2012)

Name and Address GLESS, Richard D. c/o Demerx, Inc. 4400 Biscayne Boulevard Suite 580 Miami, FL 33137 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
GLESS, Richard D.	US	US
c/o Demerx, Inc.	Telephone No.	
305 South Andrews Avenue		
Suite 515	Facsimile No.	
Fort Lauderdale, FL 33301		
United States of America	E-mail address	

☐	the International Preliminary Examining Authority
☒	the designated Offices concerned
☐	the elected Offices concerned
☐	other:

Authorized officer _____

Parianou Christina

Facsimile No. +41 22 338 70 90

e-mail pt01.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 01

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SWISS, Gerald F.
Foley & Lardner LLP
3579 Valley Centre Drive, Suite 300
San Diego, CA 92130
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 09 January 2014 (09.01.2014)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 364105-1960	
International application No. PCT/US2012/055597	International filing date (day/month/year) 14 September 2012 (14.09.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address DEMEX, INC. 4400 Biscayne Boulevard Suite 580 Miami, FL 33137 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address DEMEX, INC. 305 South Andrews Avenue Suite 515 Fort Lauderdale, FL 33301 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:	☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Parianou Christina e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	---

Facsimile No. +41 22 338 70 90

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 364105-1960	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2012/055597	International filing date (<i>day/month/year</i>) 14 SEPTEMBER 2012 (14.09.2012)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 15 SEPTEMBER 2011 (15.09.2011)
Applicant DEMEX, INC. et al		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

☒ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figure is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/055597**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 and 18 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 14, 15, 17, 18
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 14 is not clear because it is worded in reference to claim 14, itself (PCT Article 6). Claims 15, 17, and 18 are also unclear since they refer to claim 14.
3. ☒ Claims Nos.: 17, 18
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*A61K 31/55(2006.01)i, A61K 31/404(2006.01)i, C07D 223/14(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/55; C07D 243/38; A01N 43/46; A61K 31/44; A61P 25/04; C07D 209/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: noribogaine ansolvate, nociceptive pain, heat stability, polymorph

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010-0311725 A1 (MASH, D. C.) 09 December 2010 See abstract; claims 19 and 20; and paragraphs [0007]-[0009], [0020], and [0030].	1-13, 16
A	US 6348456 B1 (MASH, D. C. et al.) 19 February 2002 See abstract; claims 1, 6, and 11; column 3, lines 26-41; and column 4, lines 6-17 and 63-67.	1-13, 16
A	US 2004-0102638 A1 (RUSSELL, B. W. et al.) 27 May 2004 See abstract; claims 1 and 18; and paragraphs [0006], [0008], [0031], and [0032].	1-13, 16
A	US 5591738 A (LOTSOF, H. S.) 07 January 1997 See abstract; claims 1, 5, and 6; column 3, lines 9-20; and column 5, lines 57-66.	1-13, 16
A	US 2009-0186878 A1 (MORRIS, P. et al.) 23 July 2009 See abstract; claim 87; and paragraphs [0007] and [0177].	1-13, 16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 FEBRUARY 2013 (25.02.2013)

Date of mailing of the international search report

25 FEBRUARY 2013 (25.02.2013)

Name and mailing address of the ISA/KR



Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

CHOI, Sung Hee

Telephone No. 82-42-481-8740



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/055597

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010-0311725 A1	09.12.2010	AT 265213 T	15.05.2004
		AT 510542 T	15.06.2011
		AU 1998-92174 B2	07.11.2002
		AU 754088 B2	07.11.2002
		AU 9217498 A	22.03.1999
		CA 2302754 A1	11.03.1999
		CA 2302754 C	08.11.2011
		DE 69823520 D1	03.06.2004
		DE 69823520 T2	12.05.2005
		EP 1009407 A2	21.06.2000
		EP 1009407 B1	28.04.2004
		EP 1327447 A1	16.07.2003
		EP 1327447 B1	25.05.2011
		EP 2246058 A1	03.11.2010
		EP 2338494 A1	29.06.2011
		ES 2224430 T3	01.03.2005
		IL 134796 A	26.11.2008
		IL 134796 D0	30.04.2001
		US 2007-0185085 A1	09.08.2007
		US 2010-0311722 A1	09.12.2010
		US 2010-0311723 A1	09.12.2010
		US 2010-0311724 A1	09.12.2010
		US 7220737 B1	22.05.2007
		US 7754710 B2	13.07.2010
		US 8178524 B2	15.05.2012
		WO 99-11250 A2	11.03.1999
US 6348456 B1	19.02.2002	AT 324897 T	15.06.2006
		AU 4613296 A	19.04.1996
		DE 69534975 D1	08.06.2006
		DE 69534975 T2	11.01.2007
		DK 0804200 T3	11.09.2006
		EP 0804200 A1	05.11.1997
		EP 0804200 B1	03.05.2006
		ES 2264562 T3	01.01.2007
		IL 114726 A	21.04.2002
		IL 114726 D0	27.11.1995
		MX 9701430 A	31.12.1997
		PT 804200 E	29.09.2006
		WO 96-03127 A1	08.02.1996
US 2004-0102638 A1	27.05.2004	AU 2003-286889 A1	03.06.2004
		BR 0315433 A	30.08.2005
		CA 2458217 A1	06.03.2003
		CA 2504732 A1	27.05.2004
		CN 101050199 A	10.10.2007
		CN 1575170 A	02.02.2005
		CN 1735594 A	15.02.2006
		EP 1427411 A2	16.06.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/055597

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1427411 B1	07.03.2007
		EP 1562900 A1	17.08.2005
		JP 2005-504049 A	10.02.2005
		JP 2006-519162 A	24.08.2006
		KR 10-2004-0065549 A	22.07.2004
		KR 10-2005-0075382 A	20.07.2005
		MX PA05004873 A	05.12.2005
		NO 20052676 A	03.08.2005
		NO 20052676 D0	03.06.2005
		PL 376604 A1	09.01.2006
		RU 2005117630 A	20.01.2006
		US 2003-0045567 A1	06.03.2003
		US 2003-0181508 A1	25.09.2003
		US 2004-0157869 A1	12.08.2004
		US 2004-0157870 A1	12.08.2004
		US 2004-0157908 A1	12.08.2004
		US 2006-0173064 A1	03.08.2006
		US 2007-0082938 A1	12.04.2007
		US 2007-0149599 A1	28.06.2007
		US 6569887 B2	27.05.2003
		US 6716868 B2	06.04.2004
		US 7041835 B2	09.05.2006
		US 7081471 B2	25.07.2006
		US 7094799 B2	22.08.2006
		US 7098230 B2	29.08.2006
		WO 03-017927 A2	06.03.2003
		WO 2004-043920 A1	27.05.2004
		WO 2007-047837 A2	26.04.2007
US 5591738 A	07.01.1997	None	
US 2009-0186878 A1	23.07.2009	AU 2007-209992 A1	09.08.2007
		CA 2640627 A1	09.08.2007
		CN 101541327 A	23.09.2009
		EP 1983997 A2	29.10.2008
		JP 2009-527466 A	30.07.2009
		WO 2007-089657 A2	09.08.2007

CAPÍTULO REIVINDICATORIO
(Solicitud de Divisional A)

1. Una sal farmacéuticamente aceptable de ansolvato de noribogaina seleccionada entre:

una forma cristalina de una sal de sulfato que tiene una difracción en polvo de rayos X que comprende picos en $8.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $11.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $16.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $17.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ y $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$; donde para el análisis se usa radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$; y

una forma cristalina polimorfa de una sal de fosfato de noribogaina, que tiene una difracción en polvo de rayos X que comprende picos en $8.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $11 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, and $25.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, donde para el análisis se usa radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$.

2. El polimorfo cristalino de una sal de fosfato de noribogaina de conformidad con la Reivindicación 1, que tiene una difracción en polvo de rayos X que comprende picos en $8.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $11 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, and $25.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, donde para el análisis se usa radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$.

3. La sal cristalina de la Reivindicación 1, que tiene una difracción en polvo de rayos X que comprende picos en $8.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $11.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $16.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $17.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ y $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, donde para el análisis se usa radiación de rayos X de $\text{CuK}\alpha$.

4. Una composición que comprende la sal farmacéuticamente aceptable estable de noribogaina de conformidad con la Reivindicación 1.

5. La composición de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizada porque comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
