

URV.B05.02.04 N-009558

**CONVENI ESPECÍFIC DE COL-LABORACIÓ ENTRE LA FUNDACIÓ ICEERS I LA UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI PER AL DESENVOLUPAMENT D'UN PROJECTE DE DOCTORAT INDUSTRIAL EN LA MODALITAT DE COFINANÇAMENT**

**PARTS**

*Entorn empresarial*

D'una banda, FUNDACIÓ ICEERS (en endavant, ICEERS), representada pel Sr. Óscar Parés, en qualitat de Secretari segons escriptura de constitució amb documents notarials de la sèrie BV números 2834209, 2834210 y 2834211. ICEERS té el domicili al carrer Sepúlveda, 65, 08015 de Barcelona i el seu CIF és W0037855D.

*Entorn acadèmic*

D'altra banda, la Universitat Rovira i Virgili (en endavant, la URV), representada per la Dra. María José Figueras Salvat, rectora de la Universitat Rovira i Virgili (en endavant, URV) en virtut del seu nomenament pel Decret 32/2018, de 7 de juny (DOGC 7638, de 8 de juny de 2018), que representa aquesta institució d'acord amb les competències que preveu l'article 66 de l'Estatut de la URV, aprovat pel Decret 202/2003, de 26 d'agost (DOGC 3963, de 8 de setembre de 2003), i modificat per l'Acord GOV/23/2012, de 27 de març (DOGC 6100, de 2 d'abril de 2012). La URV té el domicili al carrer de l'Escorxador, s/n, codi postal 43003 de Tarragona, i el seu NIF és Q-9350003-A.

Cada part declara, sota la seva responsabilitat, que té la capacitat jurídica necessària per signar aquest conveni.

**ANTECEDENTS**

1. ICEERS té com un dels seus objectius principals desenvolupar línies de recerca relacionades amb la intersecció entre drets humans, polítiques de drogues, coneixement científic i medicina tradicional que acompanya al fenomen d'expansió de l'ús de diferents productes etnobotànics a través de diferents cultures i sistemes mèdics.

2. La Dra. Maria Teresa Colomina, del Departament de Psicologia de la URV, desenvolupa línies de recerca en l'àmbit de la neurotoxicologia i la psicofarmacologia.

3. ICEERS i la Dra. Maria Teresa Colomina de la URV estan interessats a desenvolupar línies de recerca conjuntes en l'àmbit de les drogodependències i l'ús terapèutic de substàncies psicoactives prevenció de les addiccions i el seu ús en els processos de deshabitació. Es tracta de valorar l'efectivitat, la toxicitat, identificar els mecanismes d'acció de substàncies i identificar biomarcadors de pronòstic **per participar en el Pla de doctorats industrials impulsat per la Generalitat de Catalunya**, els objectius del qual són:

- Contribuir a la competitivitat i internacionalització del teixit industrial català mitjançant la transferència de talent investigador a les empreses.
- Retenir el talent investigador.
- Oferir als estudiants de doctorat la incorporació a ICEERS per dur a terme projectes d'R+D+I.
- Establir, enfortir i consolidar les relacions i la recerca col·laborativa entre universitats i empreses.

4. El Pla esmentat preveu que la Generalitat de Catalunya, mitjançant l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i Recerca (AGAUR), gestioni la **convocatòria d'ajuts de doctorats industrials**. Segons les bases de la convocatòria de doctorats industrials 2020 (DI 2020) (DOGC número 8071, de 25 de febrer de 2020), en cas de concessió d'un ajut en la modalitat de cofinançament, l'AGAUR farà efectives les aportacions següents:

- A l'entorn empresarial: finançament pels costos de tutorització del projecte de recerca a ICEERS.
- A l'entorn acadèmic: subvenció dels preus públics i taxes de la matrícula al programa de doctorat, finançament al grup de recerca de la URV, costos indirectes i borsa de mobilitat del doctorand o doctoranda.

## **CLÀUSULES**

### **Primera. Objecte del conveni**

L'objecte d'aquest conveni és establir el règim de col·laboració entre ICEERS i la URV per dur a terme el projecte de recerca i de doctorat industrial "STUDY OF THE PRELIMINARY EFFICACY AND SAFETY OF IBOGAINE IN THE TREATMENT OF METHADONE DETOXIFICATION" per a la convocatòria de DI 2020, el contingut del qual es detalla en l'annex I que esdevindrà l'objecte de la tesi doctoral de l'investigador en formació seleccionat. El pla de treball, validat per la Comissió Acadèmica del programa de doctorat, s'adjunta en l'annex II.

### **Segona. Persones responsables de la direcció del projecte**

Les persones de l'entorn empresarial i acadèmic següents dirigiran el projecte de recerca:

*Per l'entorn empresarial:*

- ICEERS:
  - Dr. José Carlos Bouso ([jcbouso@iceers.org](mailto:jcbouso@iceers.org))
  - C/ Sepúlveda, 65 Baixos 2ª – 08015 Barcelona

*Per l'entorn acadèmic:*

- URV:
  - Dra. Maria Teresa Colomina ([mariateresa.colomina@urv.cat](mailto:mariateresa.colomina@urv.cat))
  - Departament de Psicologia, Campus Sescelades, 43007-Tarragona.

### **Tercera. Contractació laboral i distribució del temps**

ICEERS contracta el doctorand o doctoranda i es fa càrrec de la totalitat dels costos laborals derivats de la normativa laboral vigent, d'acord amb les condicions i característiques que s'estableixen a continuació:

Durada del contracte laboral: [... com a mínim, 3 anys].

- Condicions retributives: Contracte laboral fixe amb retribució de 22.000 Eur/Bruts anuals, durant un període de 3 anys consecutius.

El doctorand o doctoranda s'ha de dedicar exclusivament al projecte de recerca i ha de distribuir el seu temps, aproximadament, de la manera següent: 70% a ICEERS i 30% a la URV.

Les parts signatàries hem d'informar el doctorand o doctoranda dels riscos dels centres de treball, respectivament, i formar-lo en la seguretat de les seves instal·lacions. En tot cas, hem d'establir mecanismes de coordinació entre les parts signatàries per garantir el compliment de la normativa vigent en matèria de seguretat i riscos laborals.

Atès que el contracte laboral se subscriu entre ICEERS i el doctorand o doctoranda, la URV queda exonerada de qualsevol responsabilitat que derivi del fet que ICEERS o el treballador incompleixin la normativa laboral aplicable.

### **Quarta. Finançament**

Per executar el projecte de recerca, les parts signatàries assumim les obligacions econòmiques següents:

ICEERS es fa càrrec de les despeses següents:

- Les derivades de la **contractació laboral** del doctorand o doctoranda, d'acord amb el que estableix la clàusula tercera del present conveni.

- **Altres despeses associades al desenvolupament del projecte** (per exemple, material fungible, inventariable, desplaçaments i altres despeses directament relacionades amb el projecte i l'activitat formativa de l'estudiant de doctorat). Es financen amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials. En cas que es consideri oportú, també es poden finançar amb fons propis.

La URV assumeix les despeses següents:

- Amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials, les derivades de la **matrícula** al programa de doctorat de la URV. Aquest ajut cobreix totes les despeses que s'inclouen en el decret de preus de la Generalitat de Catalunya vigent en el moment de signatura del present conveni.
- Amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials, les derivades de les **accions de mobilitat del doctorand o doctoranda**.
- **Altres despeses associades al desenvolupament del projecte** (per exemple, material fungible, inventariable, desplaçaments i altres despeses directament relacionades amb el projecte i l'activitat formativa de l'estudiant de doctorat). Es financen amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials. En cas que es consideri oportú, també es poden finançar amb fons propis del grup de recerca.

En relació amb la provisió de les **30 hores de formació en competències transversals d'interès empresarial**, a càrrec de la URV o ICEERS:

- La URV ha d'informar periòdicament els estudiants de doctorat de les activitats formatives que es poden finançar per al doctorat industrial d'entre les activitats organitzades per la Universitat o per organismes i entitats vinculats a la institució.
- ICEERS facilitarà i invitarà al doctorand a les formacions internes realitzades periòdicament dins de l'àmbit de la fundació.

## **Cinquena. Obligacions de les parts**

### *Obligacions de l'entorn empresarial*

En virtut de la signatura del present conveni, ICEERS s'obliga als compromisos següents:

- a) Fer totes les gestions necessàries per a la contractació laboral del doctorand o doctoranda, d'acord amb el que s'ha exposat en les clàusules tercera i quarta d'aquest conveni.
- b) Garantir l'accés de l'estudiant de doctorat a les seves instal·lacions durant tota la durada del projecte de recerca i vigència del conveni, així com també al personal de l'entorn acadèmic que intervingui directament en el desenvolupament del projecte.
- c) Portar la supervisió científica empresarial del projecte, mitjançant la persona designada en la clàusula segona d'aquest conveni.

- d) Facilitar al doctorand o doctoranda el material fungible, les infraestructures i les instal·lacions indispensables per dur a terme les tasques derivades del projecte de recerca.
- e) Facilitar al doctorand o doctoranda la informació i formació necessàries en matèria de prevenció de riscos laborals, per assegurar que farà les seves tasques en les condicions idònies de seguretat dins de les instal·lacions de ICEERS, així com també a les persones de la Universitat que hagin de participar activament en el desenvolupament d'alguna o totes les tasques del projecte en les seves instal·lacions.
- f) Facilitar les accions de mobilitat (assistència a congressos, seminaris, estada en una seu internacional de ICEERS o grup de recerca internacional) que el doctorand o doctoranda faci al llarg del desenvolupament del projecte.
- g) Vetllar pel compliment de les obligacions recollides en el present conveni.
- h) Assumir les obligacions econòmiques que s'indiquen en la clàusula quarta.
- i) Permetre i facilitar al doctorand o doctoranda l'assistència a les activitats formatives en competències transversals d'interès empresarial.
- j) Complir amb les obligacions estipulades a la convocatòria d'ajuts de doctorat industrial.

#### *Obligacions per a l'entorn acadèmic*

En virtut de la signatura del present Conveni, la URV s'obliga als compromisos següents:

- a) Designar un director o directora de tesi que compleixi amb els requisits exigits pel Pla de doctorats Industrials.
- b) Garantir l'accés del doctorand o doctoranda a les seves instal·lacions durant tota la durada del projecte de recerca i vigència del conveni.
- c) Facilitar a ICEERS, sota la seva responsabilitat i en el cas que correspongui, la informació necessària sobre la persona o les persones que requerirà accedir a les seves instal·lacions per fer alguna tasca del projecte.
- d) Facilitar al doctorand o doctoranda el material fungible, les infraestructures i les instal·lacions indispensables per dur a terme les tasques derivades del projecte de recerca.
- e) Facilitar les accions de mobilitat (assistència a congressos, seminaris, estada en una seu internacional de ICEERS o grup de recerca internacional) que l'estudiant de doctorat faci al llarg del desenvolupament del projecte.
- f) Vetllar pel compliment de les obligacions recollides en el present conveni.
- g) Assumir les obligacions econòmiques que s'indiquen en la clàusula quarta.
- h) Permetre i facilitar al doctorand o doctoranda l'assistència a les activitats formatives en competències transversals d'interès empresarial.
- i) Complir amb les obligacions estipulades a la convocatòria d'ajuts de doctorat industrial.

#### *Obligacions per a l'entorn empresarial i per a l'entorn acadèmic*

Proveir l'estudiant de doctorat de les 30 hores de formació en competències transversals d'interès empresarial que han de facilitar ambdues institucions de manera coordinada al llarg del període d'execució del projecte. La temàtica ha d'estar alineada amb les àrees que s'estableixin en el Pla:

- a. Lideratge, coordinació i gestió de projectes d'R+D+I i negociació.
- b. Transferència de resultats de la recerca.
- c. Desenvolupament de noves empreses: empenedoria, gestió empresarial, fonts de finançament.
- d. Patents, propietat intel·lectual i industrial.

### **Sisena. Mecanismes per al seguiment dels progressos del projecte**

Per al seguiment correcte dels progressos del projecte de recerca, es constituirà una comissió de seguiment del projecte, formada com a mínim per les persones responsables de la direcció empresarial i acadèmica, i el doctorand o doctoranda.

La comissió s'ha de reunir, presencialment o telemàticament, com a mínim dues vegades l'any i hi poden assistir altres persones relacionades amb el projecte.

Aquesta comissió de seguiment s'estableix de manera complementària i sens perjudici de les obligacions acadèmiques que ha d'atendre el doctorand o doctoranda d'acord amb la normativa vigent en matèria d'estudis de doctorat.

En tot cas, a més de complir amb les regulacions normatives referides als estudis de doctorat, el l'estudiant de doctorat està obligat a seguir les recomanacions que es derivin tant de la comissió de seguiment del projecte com de la comissió acadèmica del programa de doctorat.

L'entorn empresarial i acadèmic es comprometen a fer un seguiment del projecte de tesi del doctorat industrial basat en la presentació dels següents lliurables (vegeu també annex 2. Pla de treball):

- 1) Un resum de l'estat de la recerca cada sis mesos.
- 2) Un informe parcial cada dotze mesos.
- 3) La memòria de la tesi.

La gestió d'aquests lliurables dependrà del responsable tècnic de ICEERS o del director o directora de la tesi, segons si les activitats impliquen les tasques desenvolupades als laboratoris de recerca de ICEERS o de la URV. Els lliurables, excepte la memòria de la tesi, són confidencials. Igualment, el responsable tècnic de ICEERS, el director o directora de la tesi, i l'estudiant de doctorat s'han de reunir de forma regular, com a mínim, cada 6 mesos per avaluar l'estat del projecte.

D'altra banda, anualment s'ha de redactar un informe, segons el model facilitat per la Generalitat, que ha de certificar que l'activitat del doctorand o doctoranda segueix el curs previst amb relació al projecte, així com una relació de les despeses que s'han de justificar quan finalitzi l'ajut.

#### **Setena. Publicacions**

Quan una de les parts signatàries vulgui utilitzar els resultats parcials o finals, en part o totalment, per difondre'ls o publicar-los com a article, conferència, etc., haurà de sol·licitar la conformitat de l'altra part per escrit (pot ser per correu electrònic). Aquesta haurà de comunicar l'autorització o manifestar el seu desacord en un termini màxim de 30 dies. Transcorregut aquest termini sense resposta, s'entendrà que el silenci és l'autorització tàcita per a la difusió.

El doctorand o doctoranda pot redactar, previ consentiment de ICEERS, articles o publicacions sobre el projecte. Per publicar o difondre dels resultats totals o parcials de la recerca en articles, conferències, memòries, etc. el doctorand o doctoranda ha d'obtenir l'autorització prèvia i expressa del responsable del projecte de ICEERS perquè poden contenir informació confidencial o subjecta a propietat intel·lectual titularitat de ICEERS.

La prohibició per publicar o difondre resultats ha de ser motivada i proporcionada en relació amb el perjudici que es podria ocasionar amb la publicació. Així mateix, qualsevol publicació ha d'incloure la filiació dels autors a ICEERS i a la URV, la referència al projecte i l'esment que es tracta d'un estudi elaborat en el marc del Pla de doctorats industrials.

Les parts signatàries podem utilitzar els resultats que s'hagin fet servir en el desenvolupament del projecte, en part, o en la seva totalitat, per publicar-los, difondre'ls, comunicar-los o divulgar-los per qualsevol mitjà. En tots aquests actes de comunicació al públic, s'haurà de mencionar la participació de l'altra part, així com les persones que han intervingut activament en el projecte.

En qualsevol cas, en totes les publicacions s'ha de respectar sempre la menció dels autors del treball.

#### **Vuitena. Confidencialitat de la informació i dels resultats**

D'acord amb el que estableix l'article 14.6 del Reial decret 99/2011, de 28 de gener (BOE núm. 35 de 10 de febrer de 2011), en circumstàncies excepcionals com poden ser l'existència de convenis de confidencialitat amb empreses o la possibilitat de generar patents que recaiguin sobre el contingut de la tesi, les universitats han d'habilitar els procediments oportuns per tal que s'asseguri la no publicitat d'aquests aspectes durant l'acte de defensa, el dipòsit de la tesi doctoral en format electrònic obert en un repositori institucional i la remissió corresponent al Ministerio de Educación, Cultura y Deportes.

De la mateixa manera, ICEERS es compromet a facilitar la implementació d'aquests processos per facilitar la defensa i avaluació de la tesi doctoral i la posterior publicació, en els termes prèviament establerts per les parts.

En qualsevol cas, la informació que les parts ens intercanviem per dur a terme el projecte s'ha de tractar de manera confidencial.

Així, prèviament a la posada en comú, les parts ens hem de comunicar per escrit quina informació, de tota la que es comparteixi, ha de tenir aquest caràcter confidencial, per motius d'interès empresarial, estratègic o qualsevol altre. A priori, tindrà la consideració de confidencial tota aquella informació científica, tècnica, comercial, els gràfics, plànols, dibuixos i qualsevol altra, continguda en qualsevol suport que, amb anterioritat a la signatura del present conveni fos propietat exclusiva de cadascuna de les parts i no hagués estat divulgada o comunicada al públic per cap mitjà.

En conseqüència, les parts no podem revelar aquesta informació definida com a confidencial, ni fer-la pública de manera unilateral per cap mitjà sense la autorització escrita prèvia de la part propietària de la informació, ni utilitzar-la per a finalitats diferents de les del desenvolupament del projecte.

En relació amb el que s'ha expressat més amunt, les parts hem de vetllar perquè, dins de les respectives organitzacions, la informació que compartim, sigui coneguda i utilitzada únicament per les persones que participin en el projecte, les quals han d'estar convenientment informades d'aquest caràcter confidencial.

També s'han de tractar de manera confidencial els resultats derivats del projecte, sense perjudici que el doctorand o doctoranda els utilitzi per a l'elaboració i defensa de la seva tesi doctoral, en virtut de la normativa aplicable als estudis de doctorat. S'entén per resultat derivat del projecte tota aquella informació, documentació, coneixements tècnics, científics, equips o materials, saber fer, mètodes de treball, dades, estadístiques obtinguts en el desenvolupament del projecte objecte d'aquest conveni.

Les parts ens obliguem, així mateix, a informar-nos immediatament de qualsevol actuació contrària als pactes recollits en aquesta clàusula de què tinguem coneixement i a posar tots els mitjans al nostre abast per bloquejar els usos indeguts de la informació confidencial.

L'obligació de confidencialitat es manté en vigor fins a cinc anys després de la finalització d'aquest conveni.

#### **Novena. Propietat intel·lectual i industrial**

Les parts ens comprometem a respectar la propietat dels drets de propietat intel·lectual i industrial ja existents sobre el coneixement de l'altra part, en tot moment. Tanmateix, les modificacions i obres derivades basades en aquest coneixement previ desenvolupades paral·lelament a la col·laboració aquí pactada continuaran sent propietat de la part que l'hagi generat.



En cas que una part unilateralment vulgui publicar o utilitzar els resultats del projecte ha de demanar la corresponent autorització prèvia i escrita de la part que tingui la titularitat dels drets d'explotació, especificant clarament l'abast de la utilització i respectant la clàusula setena d'aquest conveni.

L'autorització per a l'ús o publicació dels resultats no comporta, en cap cas, la cessió de la titularitat dels drets de la part que la té.

Corresponen a ICEERS els drets de propietat industrial derivats dels resultats de la recerca generats per l'estudiant de doctorat com a treballador, d'acord amb la legislació aplicable en la matèria.

Els drets de propietat intel·lectual sobre l'obra objecte de tesi es regeixen pel que estableix la normativa vigent.

#### **Desena. Protecció de dades personals**

Les parts ens comprometem a guardar la més estricta confidencialitat sobre les informacions, les dades i la documentació a què tinguem accés en virtut d'aquest conveni i dels convenis específics; a no utilitzar-les per a usos diferents als previstos, i a vetllar perquè es compleixi la normativa sobre protecció de dades personals. L'accés a les dades de caràcter personal i la cessió a tercers només es poden dur a terme quan així ho prevegin expressament aquest conveni i els convenis específics o quan ho estableixi una llei.

#### **Onzena. Ús de la imatge corporativa**

Si per fer menció de la participació de les parts es considera necessari l'ús de la imatge corporativa o el logotip de les parts, s'ha de demanar l'autorització prèvia i per escrit a la part corresponent, especificant-hi l'ús i el tipus d'imatge que s'utilitzarà i sobre quin suport es reproduirà.

Si com a conseqüència i en aplicació dels acords aquí establerts ICEERS considera necessari usar els logotips de la URV, cal que en demani l'autorització prèvia a la URV, especificant l'aplicació corresponent (sigui gràfica o electrònica i sobre qualsevol suport) i el tipus d'ús sol·licitat. El vicerectorat de la URV competent en temes de transferència, d'acord amb ICEERS, ha de verificar el contingut, la forma i l'oportunitat temporal de l'esmentada publicitat.

Tanmateix, quan l'ús dels logotips i altres marques identificatives de la URV hagi de tenir caire lucratiu per a l'entitat sol·licitant, cal formalitzar el contracte de llicència de marca corresponent.

En les publicacions i altres resultats que es puguin produir gràcies a la convocatòria de doctorats industrials, caldrà fer esment del suport del Pla de doctorats industrials de la Generalitat de Catalunya.

### **Dotzena. Durada i resolució del conveni**

El desenvolupament d'aquest conveni està condicionat a l'obtenció de l'ajut per a projectes de doctorat industrial cofinançats per la Generalitat de Catalunya. Si no es concedeix el projecte dins del marc del Pla de doctorats industrials de la Generalitat de Catalunya, aquest conveni queda sense efecte.

El present conveni té una durada de tres anys, a comptar des de la data d'inici del projecte que es faci constar en el document d'acceptació de l'ajut.

Són causes de resolució del present conveni:

- El mutu acord entre les parts signatàries.
- L'expiració del termini de vigència del conveni.
- La cancel·lació del projecte per qualsevol de les parts signatàries o per la renúncia del doctorand o doctoranda al desenvolupament i contracte laboral.
- L'incompliment manifest del que preveuen les clàusules acordades, especialment les de confidencialitat i propietat intel·lectual i industrial.
- El fet que el doctorand o doctoranda no superi les avaluacions que es facin en el marc dels estudis de doctorat.

En el cas que es resolgui el conveni per qualsevol de les causes enumerades anteriorment, finalitzarà qualsevol obligació econòmica de ICEERS envers el doctorand o doctoranda o la URV amb efectes immediats.

### **Tretzena. Modificació del conveni**

Les parts podem acordar la modificació parcial o total dels termes del present conveni, per assegurar-ne la viabilitat o adaptar-lo a les noves necessitats. Aquestes modificacions han de constar per escrit, en forma d'addenda de modificació de l'actual que, en qualsevol cas, hauran de ser degudament signades per totes les parts.

### **Catorzena. Litigis**

Les parts signatàries expressem el compromís de complir les obligacions respectives de bona fe i dur a bon terme totes i cadascuna de les negociacions que siguin necessàries per complir aquest acord de manera satisfactòria.

Qualsevol controvèrsia que derivi de la interpretació, el compliment o l'execució dels acords d'aquest document s'ha de resoldre de mutu acord entre les parts.

Els assumptes que no estiguin expressament regulats en aquest conveni han de ser resolts de comú acord i per escrit, i han de ser signats per les parts. Aquests escrits s'han d'annexar al present conveni, del qual passen a formar part integrant.

Les parts acordem, amb renúncia expressa de qualsevol altre fur que ens pugui correspondre sotmetre'ns a la jurisdicció i competència dels tribunals de Tarragona.

I, en prova de conformitat, les parts signem aquest conveni de col·laboració per duplicat, en el lloc i la data esmentats més avall

Tarragona, 23 de juny de 2020



El secretari de la Fundació ICEERS



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI  
RECTORAT

La rectora de la Universitat Rovira i Virgili

## **ANNEXOS AL CONVENI**

### **Annex 1. Descripció del projecte de recerca**

#### **ANTECEDENTS**

Algunes cultures indígenes de l'Àfrica han utilitzat durant segles la planta "Tabernanthe iboga" per les seves propietats al·lucinògenes amb finalitats medicinals i religioses. La planta es va introduir als països occidentals el 1864, i el 1901 (1), l'ibogaina es va aïllar de l'escorça de l'arrel i es van explorar les seves propietats farmacodinàmiques (2). Tot i que aquest compost va estar comercialitzat a França des del 1939 fins el 1970 en una formulació a dosis baixes com a estimulant neuromuscular (3), en l'actualitat la ibogaina és més coneguda per les seves propietats anti-addictives, que van ser descobertes al voltant de la dècada dels 60 (2,4,).

El National Institute on Drug Abuse (NIDA) va iniciar un protocol de Fase-I i Fase-II per a l'ús d'ibogaïna per al tractament de la dependència de la cocaïna (2). Malauradament, uns anys després, aquests projectes van ser cancel·lats després d'una mort als Països Baixos. Una dona participant en un assaig clínic amb ibogaïna, va morir en un context no mèdic. Això va provocar la aturada de tots els projectes finançats per NIDA i altres administracions. Malgrat la interrupció dels assaigs clínics amb ibogaina, el seu ús en entorns informals no es va aturar mai. En aquest sentit, cada any milers de pacients estan sent tractats amb ibogaïna en diverses "clíniques privades", principalment ubicades a Mèxic. Però no hi ha assajos clínics informant sobre la seguretat i l'eficàcia o el protocol d'intervenció amb ibogaina(4,5). Així doncs, l'absència de coneixement fiable sobre aquesta substància, juntament amb els seus us a dosis molt altes per aconseguir efectes al·lucinògens fan que incrementen el risc de patir efectes adversos i que es subestimi el seu possible potencial terapèutic per el tractament o prevenció de l'addicció a opioïdes quan es treballa a dosis més baixes (6).

Els principals efectes adversos associats a ibogaina, s'han relacionat amb els seus efectes cardiotòxics. La ibogaina inhibeix l'expressió gènica de l'ether-a-go-go-related gene (KCNH2) que codifica la proteïna Kv11.1 que forma la subunitat  $\alpha$  del canals de K<sup>+</sup> localitzats a la musculatura cardíaca (7). Els canals de K<sup>+</sup> juguen un paper essencial en la fase de repolarització dels Potencials d'acció. Tant les formes familiars que presenten variacions genètiques que afecten aquest gen com alguns fàrmacs que alteren o inhibeixen aquest canal provoquen alteracions del ritme cardíac, ja sigui per l'escurçament del QT quan hi ha un guany en la funció o l'allargament del QT quan hi ha una pèrdua de la funció (8,9). En el cas de la ibogaina Steinberg & Deyell (2018) va presentar un estudi indicant les dosis usades i els efectes sobre el QT en humans, de fet reporta la dosi de 70 mg/kg que és la més alta usada en humans (10). Malgrat els seus possibles riscos, les propietats anti-addictives de la ibogaina, especialment la seva capacitat de reduir o d'eliminar els símptomes de la síndrome d'abstinència (2,4), la converteix en una alternativa terapèutica única pel tractament de les addiccions a opioïdes.

En l'actualitat l'anomenada "epidèmia opioïde" que es dona en molts països, degut en part a l'ús d'analgèsics opioïdes fa que sigui necessari trobar alternatives terapèutiques tant per la prevenció com per la deshabitució. En aquest sentit, tot i que molts pacients amb dependència a opiacis poden accedir a programes de manteniment de metadona (MMP), s'ha observat que la metadona també s'utilitza malament, causant dependència de altres drogues i morts. De fet

a països europeus com Croàcia, Dinamarca, França i Irlanda, el nombre de morts associats a la metadona és més gran que els relacionats amb l'heroïna (11).

Donat que no hi ha cap tractament efectiu actual ni per a la dependència de heroïna ni de metadona, hi ha una necessitat urgent de trobar tractaments efectius i segurs.

Per la qual cosa en el present projecte s'estudiarà el potencial terapèutic de la ibogaina i els seus efectes tòxics i s'identificaran biomarcadors de risc i de pronòstic.

Aquest estudi ha estat aprovat pel comitè d'ètica de l'institut d'investigació sanitària Pere Virgili (IISPV).

## **OBJECTIUS**

L'objectiu d'aquest projecte és avaluar el potencial terapèutic de la ibogaina i els seus efectes tòxics i identificar possibles biomarcadors de risc i de pronòstic.

1) En un assaig clínic de fase II s'avaluarà l'eficàcia i la seguretat de dosis baixes d'ibogaina en pacients inclosos en programes de manteniment de metadona.

2) Identificar en mostres de plasma biomarcadors d'evolució (positiva o negativa) a el tractament amb ibogaina en usuaris d'un programa de manteniment amb metadona

3) Realitzar un estudi transcriptòmic a nivell de còrtex frontal i nucli accumbens en un model preclínic de dependència a metadona i posterior tractament amb ibogaina, amb la finalitat d'identificar dianes moleculars que permetin explicar els mecanismes d'acció de la substància a nivell de sistema nerviós central.

4) Per a tots els objectius anteriors estudiar les diferències entre sexes pel que fa a toxicitat, efectivitat, pronòstic i dianes moleculars

## **FASES EXPERIMENTALS**

Aquest projecte es realitzarà en tres fases experimentals en que s'utilitzaran models clínics i preclínics per identificar els mecanismes implicats en els efectes anti-addictius de la ibogaina, així com els seus potencials efectes tòxics. En totes les fases experimentals s'estudiaran els dos sexes.

### **Fase experimental 1. Ibogaina en el model preclínic**

**Hipòtesi:** la ibogaina evita el síndrome d'abstinència degut a la retirada de la metadona + inducció amb naloxona en un model animal preclínic d'addicció a l'heroïna.

#### **Objectius:**

- Avaluar en ratolins, la presentació de signes físics i conductuals d'abstinència, produïda produïts per la cessació de la metadona i +la inducció amb naloxona, en presència i absència de ibogaina administrada a diferents dosis.
- Avaluar en ratolins, els efectes produït per l'administració d'ibogaina a diferents dosis en la interacció social, i l'ansietat i els efectes fisiopatològics a nivell cardíac
- Avaluar els efectes produït per l'administració d'ibogaina, metadona o la combinació de les dues els canvis produïts a nivell de Sistema Nerviós Central (hipocamp, amígdala, nucli accumbens)

i escora frontal) i sang per identificar possible mecanismes d'acció, factors de risc i factors pronòstic.

### **Fase experimental 2. Ibogaïna en el model clínic**

**Hipòtesi:** l'administració d'ibogaïna redueix significativament la dosi de metadona utilitzada pels pacients inscrits en un programa de manteniment de metadona, mesurada per la comparació entre la dosi utilitzada al començament de l'estudi i la dosi utilitzada al final de l'estudi. S'espera que els pacients inclosos en el grup de dosis ascendents d'ibogaïna obtindran millors resultats que el grup de dosi fixa.

#### **Objectius:**

- Valorar si l'ibogaïna pot reduir la dosi de metadona que utilitzen els pacients.
- Avaluar l'eficàcia de diferents règims de dosis d'ibogaïna.
- Avaluar si l'ibogaïna es pot administrar de forma segura en pacients inclosos en els programes de manteniment de la metadona i identificar biomarcadors de risc per a la ibogaïna.

### **Fase experimental 3. Anàlisis metabolòmiques i proteòmiques.**

**Hipòtesi:** els efectes de la ibogaïna s'expressaran en plasma sanguini humà com a canvis en diferents biomarcadors.

#### **Objectius:**

- Identificar mitjançant un estudi metabolòmic i proteòmic, biomarcadors de plasma sanguini humà per la toxicitat i l'èxit del tractament en pacients inclosos en programes de manteniment de metadona que reben ibogaïna.

### **RESULTATS ESPERATS**

Els resultats obtinguts seran de gran valor pel que fa a un nou tractament per a pacients amb dependència de drogues que impliquin medicaments opioides. A més, la identificació d'altres dianes i els seus mecanismes d'acció poden obrir l'espectre terapèutic d'aquesta substància

Vistiplau del director de l'Escola de Postgrau i Doctorat de la URV.



Dr. Josep Ribalta Vives

## Annex 2. Pla de treball del doctorand o doctoranda

<b>Títol del projecte</b>	ESTUDI DE L'EFICACIA I SEGURETAT DE LA IBOGAINA EN EL TRACTAMENTS DE DESHABITUACIÓ A METADONA
<b>Direcció de tesi</b>	Dra. Maria Teresa Colomina / Dr. Jose Carlos Bouso

<b>Bibliografia necessària</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Fernandez, J.W. (1982). Bwiti: An ethnography of the religious imagination in Africa. Princeton, NJ: Princeton University Press.</li><li>2. Alper, K.R. (2001). Ibogaine: a review. <i>Alkaloids Chem. Biol.</i>, 56, 1-38.</li><li>3. Goutarel, R., Gollnhoffer, O., &amp; Sillans, R. (1993). Pharmacodynamics and therapeutic applications of iboga and ibogaine. <i>Psychedelic Monographs and Essays</i>, 6, 71-111.</li><li>4. Alper, K.R., &amp; Lotsof, H.S. (2007). The use of ibogaine in the treatment of addictions. In: Winkelman, W.J., Roberts, T.B., Eds. <i>Psychedelic medicine</i>. Westport, Connecticut: Praeger.</li><li>5. Belgers, M., Leenaars, M., Homberg, J.R., Ritskes-Hoitinga, M., Schellekens, A.F., &amp; Hooijmans, C.R. (2016). Ibogaine and addiction in the animal model, a systematic review and meta-analysis. <i>Trans. Psychiatry</i>, 6(5). Doi: 10.1038/tp.2016.71.</li><li>6. Wilkins, C., dos Santos, R.G., Solá, J., Aixalá, M., Cura, P., Moreno, E., Alcázar-Córcoles, M.A., Hallak, J.E.C., Bouso, J.C. (2017). Detoxification from methadone using low, repeated, and increasing doses of ibogaine: A case report. <i>J. Psychedelic Studies</i>, 1(1), 29-34.</li><li>7. Hoelen, D.W., Spiering, W., &amp; Valk, G.D. (2009). Long-QT syndrome induced by the antiaddiction drug ibogaine. <i>N. Engl. J. Med.</i>, 360, 308-309.</li><li>8. Hedley, P.L., Jørgensen, P., Schlamowitz, S., Wangari, R., Moolman-Smook, J., Brink, P.A., Kanters, J.K., Corfield, V.A., Christiansen, M., (2009). "The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update". <i>Hum. Mutat.</i> 30 (11): 1486–511.</li><li>9. Sanguinetti, M.C., Tristani-Firouzi, M. (2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". <i>Nature</i>. 440 (7083): 463–9.</li><li>10. Steinberg, C. &amp; Deyell, M.W. (2018). Cardiac arrest after ibogaine intoxication. <i>J. Arrhythmia</i>, 34, 455-7.</li><li>11. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. 2017. Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y novedades. Retrieved from: <a href="https://goo.gl/U5Z9z1">https://goo.gl/U5Z9z1</a></li></ol>
<b>Lliurables</b>
Resum de l'estat de la recerca cada sis mesos. Informe parcial cada dotze mesos Primer any publicació revisió sistemàtica en revista indexada Segon any: estada de mobilitat 3 mesos (l'estada es pot adaptar al millor moment segons l'estat d'alarma per COVID) Segon any la presentació de resultats a la comunitat científica (congrés nacional o internacional). Segon any publicació en revista indexada Tercer any publicació de resultats en revista indexada Tercer any difusió de resultats en entorns professionals Tercer any presentació de la memòria i defensa de la tesi
<b>Any 1</b>

Les 30 hores de formació en competències transversals impartides per la Generalitat de Catalunya  
Actualització bibliogràfica.

Estudi: assaig clínic Fase II, recollida de mostres i anàlisi de dades clíniques

Estudi preclínic: Presentació de la memòria del procediment al comitè ètic i sol·licitud de permisos

## **Any 2**

Les 30 hores restant de formació en competències transversals.

Publicar resultats de l'estudi Clínic

Estudi Preclínic realització, recollida de mostres, anàlisi discussió de resultats

Presentació de resultats en Congressos Internacionals

Es preveu mobilitat a altres països (3 mesos) per determinar el lloc, s'han establert contactes amb les universitats de Zurich i la de Basilea,

## **Any 3**

Les 30 hores restant de formació en competències transversals.

Publicar resultats de l'estudi preclínic

Presentació de resultats a congressos internacionals

Presentació de resultats en àmbits professionals i clínics

Presentació i defensa de la tesi

*S'ha de fer especial referència a les accions de mobilitat, publicacions i formació en competències transversals, per cadascun dels tres anys*

Vistiplau del director de l'Escola de Postgrau i Doctorat de la URV.



Dr. Josep Ribalta Vives