MÉTODOS PARA PREPARAR BUPRENORFINA

1. ANTECEDENTES

La buprenorfina es un opioide utilizado para tratar la adicción a opioides y controlar el dolor, tal como el dolor moderado. Los métodos tradicionales para la síntesis de buprenorfina utilizan tebaína u oripavina como material de partida. Normalmente, estos métodos de síntesis de buprenorfina conocidos resultan en un nivel de impurezas que es más elevado que el nivel aceptable de acuerdo con las pautas de la Armonización internacional de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por sus siglas en inglés). Ejemplos de impurezas que pueden encontrarse presentes en niveles no aceptables en preparaciones de buprenorfina incluyen: (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(but-3-en-1-il)-6-((*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol y (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-6-((*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-7,9-diol. Algunos métodos de purificación, tal como cromatografía, por ejemplo, tal como se describieron en la patente

estadounidense n.° 8 492 547, pueden proveer la buprenorfina con un nivel aceptable de impurezas pero los costos asociados son más elevados o son difíciles de aplicar en una escala comercial. Por consiguiente, existe una necesidad de vías alternativas para preparar buprenorfina que contenga niveles aceptables de impurezas.

2. COMPENDIO

Un aspecto de la descripción hace referencia a una sal de acetato de buprenorfina.

Otro aspecto de la descripción hace referencia a acetato de buprenorfina tetrahidratado.

Otro aspecto de la descripción hace referencia a una forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina.

Otro aspecto de la descripción hace referencia a una forma cristalina de acetato de buprenorfina tetrahidratado.

Otro aspecto de la descripción hace referencia a un método para preparar una sal de acetato de buprenorfina que comprende las etapas de:

(a) poner la base libre de buprenorfina en contacto con una solución que comprende ácido acético en un recipiente de dilución para formar una mezcla, en la que la mezcla se encuentra en una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C,

(b) filtrar opcionalmente la mezcla de la etapa (a),

(c) agregar un agente a la mezcla producida en la etapa (a) o (b) para precipitar la sal de acetato de buprenorfina y

(d) aislar la sal de acetato de buprenorfina precipitada en la etapa (c).

Otro aspecto de la descripción hace referencia a un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende las etapas de:

(a) poner una sal de acetato de buprenorfina en contacto con una solución y un material básico para formar una mezcla,

(b) agitar la mezcla de la etapa (a) a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 90 °C para proveer una base libre de buprenorfina,

(c) aislar la base libre de buprenorfina de la etapa (b) y

(d) repetir opcionalmente las etapas (a) a (c) una o más veces.

Otro aspecto de la descripción hace referencia a un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende tratar una sal de acetato de buprenorfina a una presión, una temperatura y durante un tiempo suficiente para extraer el ácido acético y el agua, y de esta forma proveer la base libre de buprenorfina.

Otro aspecto de la descripción hace referencia a un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende las etapas de:

(a) disolver una sal de acetato de buprenorfina en una solución para formar una mezcla,

(b) filtrar opcionalmente la mezcla de la etapa (a),

(c) agregar un material básico a la mezcla en la etapa (a) o (b) para formar una segunda mezcla,

(d) agregar un antisolvente a la segunda mezcla producida en la etapa (c) para formar un precipitado de la base libre de buprenorfina y

(e) aislar el precipitado de la etapa (d).

Otro aspecto de la descripción hace referencia a un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende:

(a) calentar una mezcla de una sal de acetato de buprenorfina y una solución acuosa para proveer la base libre

de buprenorfina precipitada y

(b) filtrar la mezcla de la etapa (a).

Otro aspecto de la descripción hace referencia a un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende:

(a) mezclar una sal de acetato de buprenorfina en un solvente para formar una mezcla,

(b) calentar la mezcla a reflujo a una temperatura de reflujo y extraer el ácido como ácido acético en la fase de vapor,

(c) enfriar la mezcla para proveer la base libre de buprenorfina precipitada y

(d) aislar la base libre de buprenorfina.

El acetato de buprenorfina hidratado o una composición que contenga acetato de buprenorfina hidratado son útiles para tratar o prevenir: dolor, estreñimiento, abuso de drogas, un trastorno adictivo, vómitos, depresión respiratoria o euforia (en adelante cada uno se denominará «afección»).

3. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra una representación elipsoide térmica de acetato de buprenorfina tetrahidratado con enlaces de

hidrógeno seleccionados.

La Figura 2 ilustra un diagrama de empaque de acetato de buprenorfina tetrahidratado en la célula unitaria.

La Figura 3 ilustra una representación en barras de los componentes del cristal de acetato de buprenorfina tetrahidratado que incluye el esquema de numeración de átomos utilizado.

La Figura 4 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) de acetato de buprenorfina tetrahidratado obtenido con radiación CuKα .

La Figura 5 ilustra un análisis de calorimetría diferencial de barrido del acetato de buprenorfina tetrahidratado a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

La Figura 6 ilustra una determinación de la relación de integrales de regiones de transición en un análisis de calorimetría diferencial de barrido del acetato de buprenorfina tetrahidratado.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención incluye lo siguiente:

(1) Una sal de acetato de buprenorfina.

(2) La sal de acetato de buprenorfina del punto (1) anterior que comprende un hidrato.

(3) La sal de acetato de buprenorfina del punto (2) anterior, en la que el hidrato comprende de 1 a 6 moléculas de agua por molécula de la sal de acetato de buprenorfina.

(4) La sal de acetato de buprenorfina del punto (3) anterior, en la que el hidrato es un tetrahidrato.

(5) Una sal de acetato de buprenorfina purificada de cualquiera del punto (1) al punto (4) anteriores.

(6) La sal de acetato de buprenorfina purificada del punto (5) anterior que es una sal de acetato de buprenorfina esencialmente pura.

(7) Una forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina de cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriores.

(8) Una forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina del punto (4) anterior.

(9) La forma cristalina del punto (8) anterior, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a radiación CuKα que comprende picos a ángulos 2θ sustancialmente equivalentes a al menos los picos a 16,21 y 18,70, y con al menos un pico adicional a un ángulo 2θ sustancialmente equivalente a los picos a 8,77, 10,31 o 18,47.

(10) La forma cristalina del punto (8) anterior, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a radiación CuKα que comprende picos a ángulos 2θ sustancialmente equivalentes a al menos los picos a 8,77, 10,31, 16,21, 18,47 y 18,70, y con al menos un pico adicional a un ángulo 2θ sustancialmente equivalente a los picos a 6,38, 11,93 o 19,40.

(11) La forma cristalina del punto (8) anterior, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo

obtenido mediante la exposición a radiación CuKα que comprende picos a ángulos de difracción sustancialmente equivalentes a al menos los picos a los que se encuentran en la siguiente tabla:

Posición [°2Theta]
6,38
8,77
10,31
11,93
16,21
18,47
18,70
19,40

(12) La forma cristalina del punto (8) anterior que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo ilustrado en la Figura 4 cuando se mide con radiación CuKα.

(13) La forma cristalina de cualquiera de los puntos (8) a (12) anteriores, en la que la forma cristalina exhibe una primera región de transición con al menos una posición del pico a desde alrededor de 50 °C a alrededor de 140 °C, tal como se midió mediante calorimetría de barrido diferencial de

flujo de calor a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10 °C por minuto.

(14) La forma cristalina de cualquiera de los puntos (8) a (13) anteriores, en la que la forma cristalina exhibe una segunda región de transición con un pico desde alrededor de 217 °C a alrededor de 225 °C, tal como se midió mediante calorimetría de barrido diferencial de flujo de calor a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10 °C por minuto.

(15) La forma cristalina del punto (14) anterior que exhibe una primera relación de integrales de alrededor de 7 a alrededor de 8 para la región de transición a desde alrededor de 50 °C a alrededor de 140 °C respecto a la segunda región de transición a desde alrededor de 217 °C a alrededor de 225 °C, en la que se determinan las integrales para los intervalos de temperatura desde alrededor de 35 °C a alrededor de 180 °C y de alrededor de 203 °C a alrededor de 233 °C, respectivamente.

(16) La forma cristalina del punto (15) anterior, en la que la forma cristalina exhibe una relación de integrales de alrededor de 7,1 a alrededor de 7,8.

(17) La forma cristalina de cualquiera de los puntos (8) a (16) anteriores caracterizada por ser un cristal monoclínico.

(18) La forma cristalina del punto (17) anterior, en la que los parámetros de la célula unitaria son a = 10,5 ± 0,5 Å, b = 10,9 ± 0,5 Å y c = 14,4 ± 0,5 Å.

(19) La forma cristalina del punto (17) anterior, en la que los parámetros de la célula unitaria son a = 10,52 ± 0,05 Å, b = 10,92 ± 0,05 Å y c = 14,44 ± 0,05 Å.

(20) La forma cristalina de cualquiera de los puntos (17) a (19) anteriores, en la que el grupo espacial es $P2_1$.

(21) Una composición farmacéutica que comprende la sal de acetato de buprenorfina de cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriores o la forma cristalina de cualquiera de los puntos (7) a (20) anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

(22) Un método para tratar dolor, estreñimiento, abuso de drogas, un trastorno adictivo, vómitos, depresión respiratoria o euforia, el que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz de la sal de

acetato de buprenorfina de cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriores, la forma cristalina de cualquiera de los puntos (7) a (20) anteriores o la composición farmacéutica del punto (21) anterior.

(23) Un método para tratar dolor que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz de la sal de acetato de buprenorfina de cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriores, la forma cristalina de cualquiera de los puntos (7) a (20) anteriores o la composición farmacéutica del punto (21) anterior.

(24) Un método para preparar una sal de acetato de buprenorfina que comprende las etapas de:

(a) poner la base libre de buprenorfina en contacto con una solución que comprende ácido acético en un recipiente de dilución para formar una mezcla, en la que la mezcla se encuentra en una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C,

(b) filtrar opcionalmente la mezcla de la etapa (a),

(c) agregar un agente a la mezcla producida en la etapa (a) o (b) para precipitar la sal de acetato de buprenorfina y

(d) aislar la sal de acetato de buprenorfina precipitada en la etapa (c).

(25) El método del punto (24) anterior, en el que en la etapa (a) se pone la base libre de buprenorfina en contacto con desde alrededor de 2 equivalentes en masa a alrededor de 6 equivalentes en masa de la solución que comprende ácido acético respecto a la masa inicial de la base libre.

(26) El método del punto (24) anterior, en el que se pone la base libre de buprenorfina en contacto con desde alrededor de 3 equivalentes en masa a alrededor de 5 equivalentes en masa de la solución que comprende ácido acético respecto a la masa inicial de la base libre.

(27) El método de cualquiera de los puntos (24) a (26) anteriores, en el que la solución que comprende ácido acético es una solución acuosa.

(28) El método del punto (27) anterior, en el que la solución acuosa tiene desde alrededor de 40 % en peso a alrededor de 70 % en peso de ácido acético respecto al peso de la solución acuosa.

(29) El método del punto (27) anterior, en el que la solución acuosa tiene desde alrededor de 45 % en peso a alrededor de

60 % en peso de ácido acético respecto al peso de la solución acuosa.

(30) El método de cualquiera de los puntos (24) a (29) anteriores, en el que en la etapa (a) la mezcla se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C durante un período de tiempo de manera que se disuelva una parte sustancial de la base libre de buprenorfina.

(31) El método del punto (30) anterior, en el que en la etapa (a) la mezcla se encuentra a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C durante un período de tiempo de manera que se disuelva una parte sustancial de la base libre de buprenorfina.

(32) El método del punto (30) anterior, en el que en la etapa (a) la mezcla se encuentra a una temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C durante un período de tiempo de manera que se disuelva una parte sustancial de la base libre de buprenorfina.

(33) El método de cualquiera de los puntos (24) a (32) anteriores, en el que en la etapa (a) la mezcla se agita para acelerar la dilución de la base libre de buprenorfina.

(34) El método del punto (24) anterior, en el que la mezcla de la etapa (a) se filtra en la etapa (b) en un aparato de filtración.

(35) El método del punto (34) anterior, en el que en la etapa (b), la mezcla de la etapa (a) agregada al aparato de filtración se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C.

(36) El método del punto (34) anterior, en el que en la etapa (b), la mezcla de la etapa (a) agregada al aparato de filtración se encuentra a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C.

(37) El método de cualquiera de los puntos (34) a (36) anteriores, en el que se utiliza un volumen adicional de una solución que comprende ácido acético para enjuagar el recipiente de dilución, el aparato de filtrado o el recipiente de dilución y el aparato de filtración.

(38) El método del punto (37) anterior, en el que el volumen adicional de la solución que comprende ácido acético es de alrededor de 0,1 equivalentes en masa a alrededor de 2,0

equivalentes en masa respecto a la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (a).

(39) El método del punto (37) anterior, en el que el volumen adicional de una solución que comprende ácido acético es de alrededor de 0,3 equivalentes en masa a alrededor de 0,5 equivalentes en masa respecto a la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (a).

(40) El método de cualquiera de los puntos (37) a (39) anteriores, en el que el volumen adicional de la solución es ácido acético en una solución acuosa.

(41) El método del punto (40) anterior, en el que el volumen adicional de la solución que comprende ácido acético es una solución acuosa que comprende ácido acético presente desde alrededor de 40 % en peso a alrededor de 70 % en peso respecto al peso de la solución.

(42) El método de cualquiera de los puntos (24) a (41) anteriores, en el que en la etapa (c) el agente se selecciona de un antisolvente, un cristal de semilla y combinaciones de estos.

(43) El método del punto (42) anterior, en el que el agente comprende un antisolvente.

(44) El método del punto (43) anterior, en el que el agente antisolvente comprende agua.

(45) El método de los puntos (43) o (44) anteriores, en el que desde alrededor de 0,2 equivalentes en masa a alrededor de 8,0 equivalentes en masa del antisolvente respecto a la masa inicial de la base libre en la etapa (a) se agregan a la mezcla de la etapa (a) o (b).

(46) El método de cualquiera de los puntos (43) a (45) anteriores, en el que se agrega el antisolvente a alrededor de 10 °C de la temperatura de la mezcla de la etapa (a) o la etapa (b).

(47) El método del punto (46) anterior, en el que se agrega el antisolvente a una temperatura a alrededor de 5 °C de la temperatura de la mezcla de la etapa (a) o la etapa (b).

(48) El método del punto (42) anterior, en el que el agente comprende un cristal de semilla.

(49) El método del punto (48) anterior, en el que el cristal de semilla comprende una sal de acetato de buprenorfina.

(50) El método del punto (49) anterior, en el que se agrega desde alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 5,0 % en peso del cristal de semilla a la mezcla de la etapa (a) o (b) respecto a la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (a).

(51) El método de cualquiera de los puntos (48) a (50) anteriores, en el que la mezcla de la etapa (a) o (b) se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C cuando se agrega el cristal de semilla.

(52) El método del punto (51) anterior, en el que la mezcla de la etapa (a) o (b) se encuentra a una temperatura de alrededor de 55 °C a alrededor de 65 °C cuando se agrega el cristal de semilla.

(53) En método del punto (42) anterior, en el que se agrega una primera cantidad del antisolvente seguido de la adición del cristal de semilla.

(54) El método del punto (53) anterior, en el que la adición

del cristal de semilla es seguida por la adición de una segunda cantidad del antisolvente.

(55) El método de los puntos (53) o (54) anteriores, en el que la primera cantidad del antisolvente es de alrededor de 0,2 equivalentes en masa a alrededor de 2,0 equivalentes en masa respecto a la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (a).

(56) El método de cualquiera de los puntos (53) a (55) anteriores, en el que se agrega de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 5,0 % en peso del cristal de semilla respecto a la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (a).

(57) El método de cualquiera de los puntos (54) a (56) anteriores, en el que la segunda cantidad de antisolvente es de alrededor de 1,0 equivalentes en masa a alrededor de 6,5 equivalentes en masa respecto a la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (a).

(58) El método de cualquiera de los puntos (24) a (57) anteriores que comprende adicionalmente enfriar la mezcla a una temperatura de alrededor de 30 °C o menos luego de la

adición del agente y antes de aislar la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (d).

(59) El método de cualquiera de los puntos (24) a (57) anteriores que comprende adicionalmente agregar un cosolvente a la mezcla luego de la precipitación de la etapa (c) y antes de aislar la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (d).

(60) En método del punto (59) anterior, en el que el cosolvente se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico y combinaciones de estos.

(61) El método del punto (59) anterior, en el que el cosolvente es alcohol isopropílico.

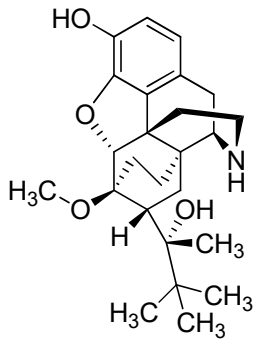
(62) El método de cualquiera de los puntos (59) a (61) anteriores que comprende adicionalmente enfriar la mezcla a una temperatura de alrededor de 30 °C o menos luego de la adición del cosolvente y antes del aislamiento de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (d).

(63) El método de cualquiera de los puntos (24) a (62) anteriores, en el que se logra el aislamiento en la etapa (d) mediante filtración.

(64) El método de cualquiera de los puntos (24) a (63) anteriores que comprende adicionalmente suspender la sal de acetato de buprenorfina obtenida a partir de la etapa de aislamiento (d) con una solución de suspensión que comprende agua y un alcohol, y filtrar la sal de acetato de esta.

(65) Un producto de la sal de acetato de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera del punto (24) al punto (64) anteriores.

(66) El producto del punto (65) anterior, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):

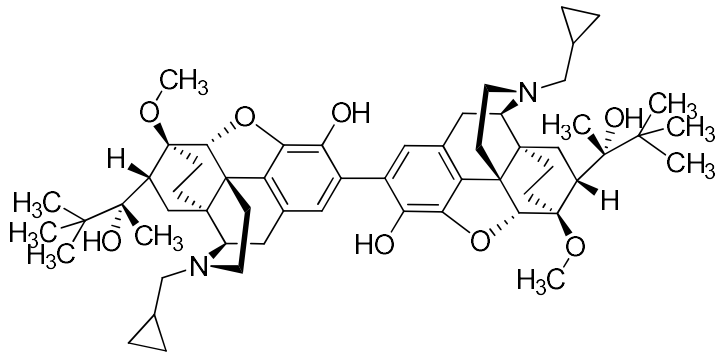


(10)

o una sal de este.

(67) El producto de los puntos (65) o (66) anteriores, en el

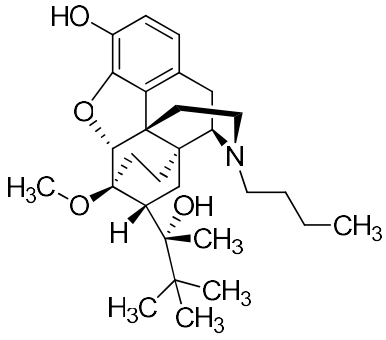
que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11)

o una sal de este.

(68) El producto de cualquiera de los puntos (65) a (67) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (12):

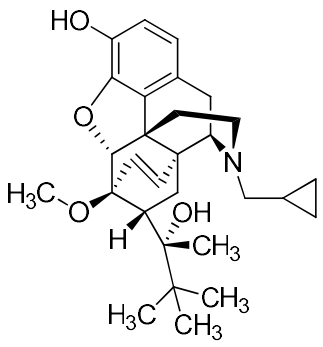


(12)

o una sal de este.

(69) El producto del punto (68) anterior, en el que el producto comprende alrededor de 0,08 % en peso o menos de la impureza representada por el compuesto de fórmula (12) o una sal de este.

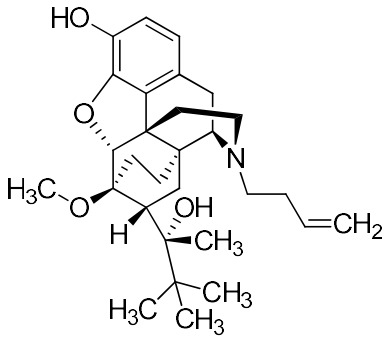
(70) El producto de cualquiera de los puntos (65) a (69) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



(14)

o una sal de este.

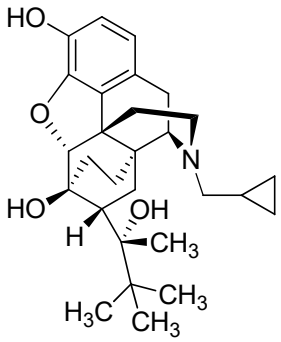
(71) El producto de cualquiera de los puntos (65) a (70) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13)

o una sal de este.

(72) El producto de cualquiera de los puntos (65) a (71) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (15):



(15)

o una sal de este.

(73) Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de los puntos (65) a (72) anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

(74) Un método para tratar dolor, estreñimiento, abuso de drogas, un trastorno adictivo, vómitos, depresión respiratoria o euforia que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto de cualquiera de los puntos (65) a (72) anteriores o la composición farmacéutica del punto (73) anterior.

(75) Un método para tratar dolor que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto de cualquiera de los puntos (65) a (72) anteriores o la composición farmacéutica del punto (73) anterior.

(76) Un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende las etapas de:

(a) poner una sal de acetato de buprenorfina en contacto con una solución y un material básico para formar una mezcla,

(b) agitar la mezcla de la etapa (a) a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 90 °C para proveer una base libre de buprenorfina,

(c) aislar la base libre de buprenorfina de la etapa (b) y

(d) repetir opcionalmente las etapas (a) a (c) una o más veces.

(77) El método del punto (76) anterior, en el que en la etapa (a) se pone la sal de acetato de buprenorfina en contacto con al menos alrededor de 1 equivalente en masa de la solución respecto a la masa inicial de la sal de acetato en la etapa (a).

(78) El método de los puntos (76) o (77) anteriores, en el que la solución de la etapa (a) comprende agua y un alcohol.

(79) El método del punto (78) anterior, en el que la solución comprende de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 70 % en peso de alcohol en agua.

(80) El método del punto (78) anterior, en el que la solución comprende de alrededor de 40 % en peso a alrededor de 60 % en peso de alcohol en agua.

(81) El método de cualquiera de los puntos (78) a (80) anteriores, en el que el alcohol se selecciona de metanol,

etanol, alcohol isopropílico y combinaciones de estos.

(82) El método del punto (81) anterior, en el que el alcohol es alcohol isopropílico.

(83) El método del punto (76) anterior, en el que el material básico se selecciona de un hidróxido, carbonato, alcóxido, hidruro, fosfato, borato, óxido, cianuro, silicato, amina y combinaciones de estos.

(84) El método del punto (76) anterior, en el que se pone la sal de acetato de buprenorfina en contacto con de alrededor de 0,5 equivalentes molares a alrededor de 20 equivalentes molares del material básico respecto a los moles iniciales de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a).

(85) El método del punto (84) anterior, en el que se pone la sal de acetato de buprenorfina en contacto con de alrededor de 1 equivalente molar a alrededor de 10 equivalentes molares del material básico respecto a los moles iniciales de sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a).

(86) El método de cualquiera de los puntos (76) a (85) anteriores, en el que la mezcla de la etapa (a) se agita en

la etapa (b) durante de alrededor de 1 hora a alrededor de 36 horas.

(87) El método del punto (86) anterior, en el que la etapa de agitación (b) lleva desde alrededor de 2 horas a alrededor de 8 horas.

(88) El método de los puntos (86) u (87) anteriores, en el que en la etapa (b) se agita la mezcla a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 90 °C.

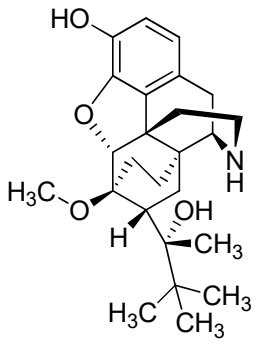
(89) El método del punto (88) anterior, en el que en la etapa (b) se agita la mezcla a una temperatura de alrededor de 30 °C a alrededor de 45 °C.

(90) El método de cualquiera de los puntos (76) a (89) anteriores, en el que se logra el aislamiento en la etapa (c) mediante filtración.

(91) El método de cualquiera de los puntos (76) a (90) anteriores que comprende adicionalmente una etapa de suspensión de la base libre de buprenorfina de la etapa (c) con una solución de suspensión que comprende agua y un alcohol, y filtrar la base libre de esta.

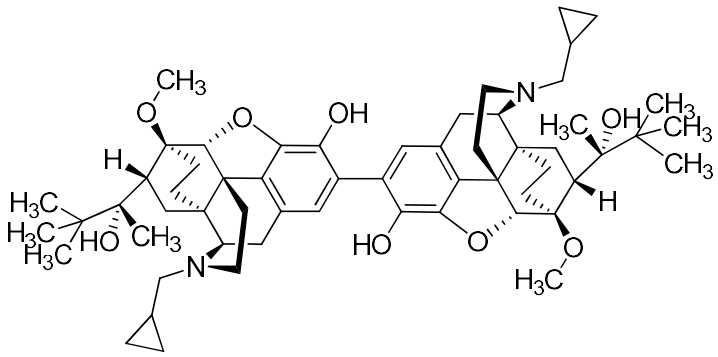
(92) Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de los puntos (76) a (91) anteriores.

(93) El producto del punto (92) anterior, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):



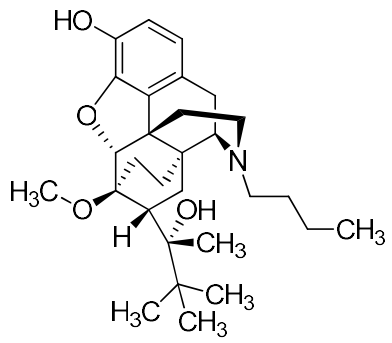
(10).

(94) El producto de los puntos (92) o (93) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11).

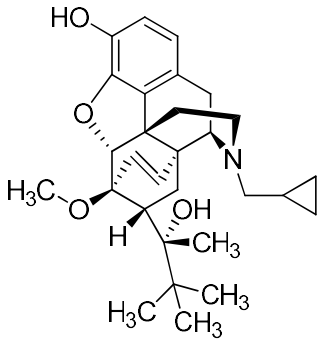
(95) El producto de cualquiera de los puntos (92) a (94) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (12):



(12).

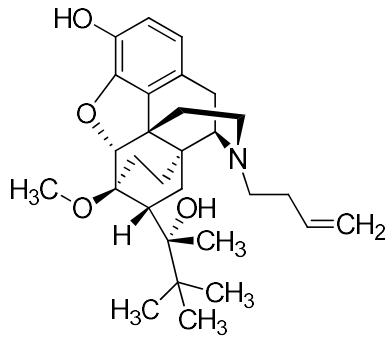
(96) El producto del punto (95) anterior, en el que el producto comprende alrededor de 0,08 % en peso o menos de la impureza representada por el compuesto de fórmula (12).

(97) El producto de cualquiera de los puntos (92) a (96) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



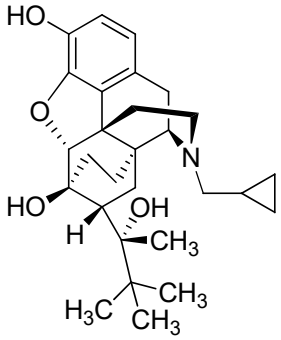
(14).

(98) El producto de cualquiera de los puntos (92) a (97) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13).

(99) El producto de cualquiera de los puntos (92) a (98) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (15):



(15).

(100) Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de los puntos (92) a (99) anteriores y un

portador farmacéuticamente aceptable.

(101) Un método para tratar dolor, estreñimiento, abuso de drogas, un trastorno adictivo, vómitos, depresión respiratoria o euforia que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto de cualquiera de los puntos (92) a (99) anteriores o una composición farmacéutica del punto (100) anterior.

(102) Un método para tratar dolor que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto de cualquiera de los puntos (92) a (99) anteriores o una composición farmacéutica del punto (100) anterior.

(103) Un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende tratar una sal de acetato de buprenorfina a una presión, temperatura y durante un tiempo suficiente para extraer el ácido acético.

(104) El método del punto (103) anterior, en el que la presión es una presión subatmosférica de alrededor de 100 Torr a alrededor de 200 Torr.

(105) El método del punto (104) anterior, en el que la temperatura se encuentra a al menos alrededor de 30 °C y el tiempo es de al menos alrededor de 1 hora.

(106) El método del punto (105) anterior, en el que la temperatura es de al menos alrededor de 50 °C.

(107) El método del punto (105) anterior, en el que la temperatura es de al menos alrededor de 65 °C.

(108) El método de cualquiera de los puntos (103) al (107) anteriores, en el que el tratamiento dura al menos alrededor de 5 horas.

(109) El método del punto (108) anterior, en el que el tratamiento dura al menos alrededor de 10 horas.

(110) El método de cualquiera de los puntos (103) a (109) anteriores que comprende adicionalmente la suspensión de la base libre de buprenorfina con una solución de suspensión que comprende agua y un alcohol, y filtrar la base libre de esta.

(111) El método del punto (103) anterior, en el que la presión es una presión atmosférica de alrededor de 620 Torr a

alrededor de 780 Torr.

(112) El método del punto (111) anterior, en el que la temperatura es de al menos alrededor de 65 °C a alrededor de 100 °C.

(113) El método de los puntos (111) o (112) anteriores, en el que el tratamiento dura al menos alrededor de 7 horas.

(114) El método de cualquiera de los puntos (111) al (113) anteriores, en el que el tratamiento dura lo suficiente para formar la base libre esencialmente pura de buprenorfina.

(115) El método de cualquiera de los puntos (103) a (114) anteriores, en el que el ácido acético en el producto de base libre de buprenorfina final se encuentra presente a menos de alrededor de 0,5 % en peso.

(116) Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de los puntos (103) a (115) anteriores.

(117) Una composición farmacéutica que comprende el producto del punto (116) anterior y un portador farmacéuticamente

aceptable.

(118) Un método para tratar dolor, estreñimiento, abuso de drogas, un trastorno adictivo, vómitos, depresión respiratoria o euforia que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto de cualquiera del punto (116) anterior o la composición farmacéutica del punto (117) anterior.

(119) Un método para tratar dolor que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto del punto (116) anterior o la composición farmacéutica del punto (117) anterior.

(120) Un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende las etapas de:

(a) disolver una sal de acetato de buprenorfina en una solución para formar una mezcla,

(b) filtrar opcionalmente la mezcla de la etapa (a),

(c) agregar un material básico a la mezcla en la etapa (a) o (b) para formar una segunda mezcla

(d) agregar un antisolvente a la segunda mezcla producida en la etapa (c) para formar un precipitado de la base libre de buprenorfina y

(e) aislar el precipitado de la etapa (d).

(121) El método del punto (120) anterior, en el que la solución de la etapa (a) comprende un solvente orgánico.

(122) El método del punto (121) anterior, en el que el solvente orgánico comprende un alcohol.

(123) El método del punto (122) anterior, en el que el solvente orgánico comprende un alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol o alcohol isopropílico.

(124) El método de cualquiera de los puntos (120) a (123) anteriores, en el que el antisolvente de la etapa (d) comprende una solución acuosa.

(125) El método de cualquiera de los puntos (120) a (124) anteriores, en el que se pone la sal de acetato de buprenorfina en contacto con al menos alrededor de 3 equivalentes en masa de la solución respecto a la masa inicial de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a).

(126) El método de cualquiera de los puntos (120) a (125) anteriores que comprende adicionalmente mezclar la mezcla de

la etapa (a) a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 90 °C de manera que se disuelva sustancialmente toda la sal de acetato de buprenorfina.

(127) El método del punto (126) anterior, en el que en la etapa (a) la mezcla se encuentra a una temperatura de al menos alrededor de 40 °C.

(128) El método del punto (126) anterior, en el que en la etapa (a) la mezcla se encuentra a una temperatura de al menos alrededor de 50 °C.

(129) El método de cualquiera de los puntos (120) a (128) anteriores, en el que la mezcla de la etapa (a) se filtra en la etapa (b).

(130) El método de cualquiera de los puntos (120) a (129) anteriores, en el que en la etapa (c), de alrededor de 1,0 equivalente molar a alrededor de 20 equivalentes molares de la base respecto a la cantidad de moles iniciales de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a) se agregan a la mezcla producida en la etapa (a) o (b).

(131) El método de cualquiera de los puntos (120) a (130)

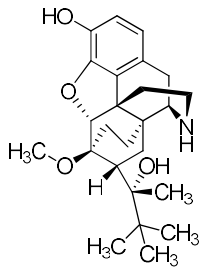
anteriores, en el que en la etapa (d), se agregan al menos alrededor de 3 equivalentes en masa del antisolvente respecto a la masa inicial de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a) a la segunda mezcla producida en la etapa (c).

(132) El método de cualquiera de los puntos (120) a (131) anteriores, en el que el aislamiento en la etapa (e) se logra mediante filtración.

(133) El método de cualquiera de los puntos (120) a (132) anteriores que comprende adicionalmente la suspensión de la base libre obtenido a partir del aislamiento de la etapa (e) con una solución de suspensión que comprende agua y un alcohol, y filtrar la base libre de esta.

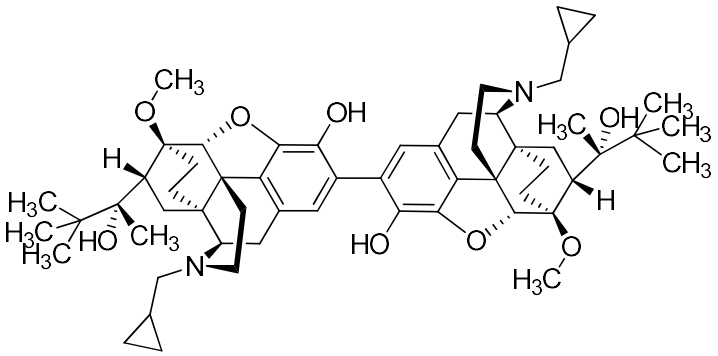
(134) Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de los puntos (120) a (133) anteriores.

(135) El producto del punto (134) anterior, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):



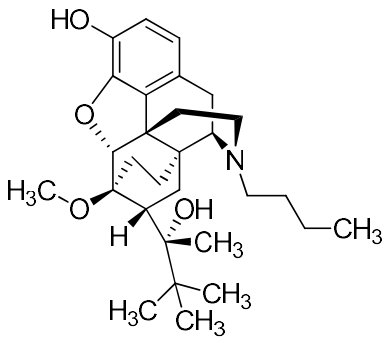
(10).

(136) El producto de los puntos (134) o (135) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11).

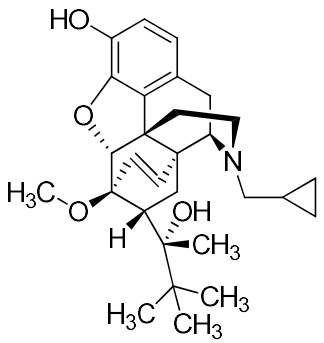
(137) El producto de cualquiera de los puntos (134) a (136) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (12):



(12).

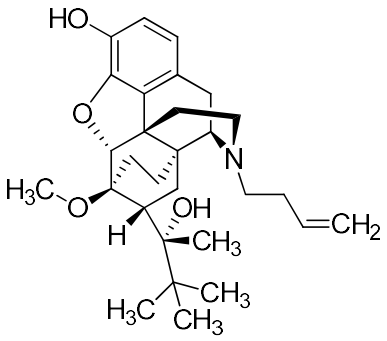
(138) El producto del punto (137) anterior, en el que el producto comprende alrededor de 0,08 % en peso o menos del compuesto de fórmula (12).

(139) El producto de cualquiera de los puntos (134) a (138) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



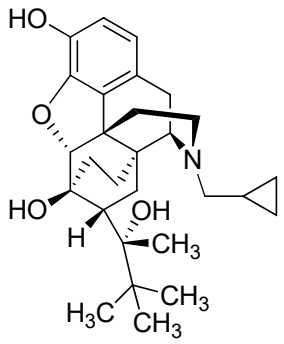
(14).

(140) El producto de cualquiera de los puntos (134) a (139) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13).

(141) El producto de cualquiera de los puntos (134) a (140) anteriores, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (15):



(15).

(142) Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de los puntos (134) a (141) anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

(143) Un método para tratar dolor, estreñimiento, abuso de drogas, un trastorno adictivo, vómitos, depresión respiratoria o euforia que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto de cualquiera de los puntos (134) a (141) anteriores o la composición farmacéutica del punto (142) anterior.

(144) Un método para tratar dolor que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto de cualquiera de los puntos (134) a (131) anteriores o la composición farmacéutica del punto (142) anterior.

(145) Un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende:

(a) calentar una mezcla de una sal de acetato de buprenorfina y una solución acuosa para proveer la base libre de buprenorfina precipitada y

(b) filtrar la mezcla de la etapa (a).

(146) El método del punto (145) anterior, en el que la solución acuosa consiste esencialmente en agua.

(147) El método del punto (145) anterior, en el que la solución acuosa comprende una mezcla de agua y un alcohol.

(148) El método del punto (147) anterior, en el que el alcohol es alcohol isopropílico.

(149) El método de cualquiera de los puntos (145) a (148)

anteriores, en el que el calentamiento es a una temperatura de alrededor de 70 °C a alrededor de 90 °C.

(150) El método de cualquiera de los puntos (145) o (146) que comprende adicionalmente lavar el producto sólido filtrado de la etapa (b) con una segunda solución acuosa.

(151) El método de cualquiera de los puntos (145) al (150) anteriores que comprende adicionalmente la etapa de secar el producto sólido filtrado de la etapa (b).

(152) Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de los puntos (145) a (151) anteriores.

(153) Una composición farmacéutica que comprende el producto del punto (152) anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

(154) Un método para tratar dolor, estreñimiento, abuso de drogas, un trastorno adictivo, vómitos, depresión respiratoria o euforia que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto de cualquiera del punto (152) anterior o la composición

farmacéutica del punto (153) anterior.

(155) Un método para tratar dolor que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto del punto (152) anterior o la composición farmacéutica del punto (153) anterior.

(156) Un método para preparar una base libre de buprenorfina que comprende:

(a) mezclar una sal de acetato de buprenorfina en un solvente para formar una mezcla,

(b) calentar la mezcla a reflujo a una temperatura de reflujo y extraer el acetato como ácido acético en la fase de vapor,

(c) enfriar la mezcla para proveer base libre de buprenorfina precipitada y

(d) aislar la base libre de buprenorfina.

(157) El método del punto (156) anterior, en el que el aislamiento de la etapa (d) comprende filtrar la base libre de buprenorfina precipitada de la etapa (c).

(158) El método de los puntos (156) o (157) anteriores, en el que el solvente comprende un solvente orgánico.

(159) El método del punto (158) anterior, en el que el solvente orgánico comprende heptano.

(160) Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de los puntos (156) a (159) anteriores.

(161) Una composición farmacéutica que comprende el producto del punto (160) anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

(162) Un método para tratar dolor, estreñimiento, abuso de drogas, un trastorno adictivo, vómitos, depresión respiratoria o euforia que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto de cualquiera del punto (160) anterior o la composición farmacéutica del punto (161) anterior.

(163) Un método para tratar dolor que comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad eficaz del producto del punto (160) anterior o la composición farmacéutica del punto (161) anterior.

4.1 Definiciones

Tal como se usan en la presente, los siguientes términos y expresiones pretenden tener los siguientes significados:

«Forma cristalina», tal como se utiliza en la presente hace referencia a formas cristalinas anhidras, formas parcialmente cristalinas, una mezcla de formas cristalinas, formas cristalinas hidratadas y formas cristalinas solvatadas.

«Polimorfos», «formas polimórficas» y expresiones y términos relacionados tal como se utilizan en la presente hacen referencia a dos o más formas cristalinas que consisten esencialmente en la misma molécula, moléculas y/o iones e incluyen, pero de modo taxativo, otras formas moleculares en estado sólido tal como hidratos y solvatos. Distintos polimorfos pueden tener distintas propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de dilución y/o espectro de vibraciones, como resultado del arreglo o conformación de las moléculas y/o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar parámetros farmacéuticos tales como estabilidad, compresibilidad y densidad de almacenamiento (importantes en la formulación y

fabricación del producto) y una velocidad de dilución (un factor importante en la biodisponibilidad).

«Solvato», tal como se utiliza en la presente, hace referencia a una forma cristalina de un compuesto, molécula, átomo, ion o sal de estos que contiene adicionalmente moléculas de un solvente incorporadas a la estructura cristalina. Las moléculas del solvente en el solvato pueden encontrarse presentes en un arreglo común o en un arreglo no ordenado. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de moléculas de solvente puede ser consecuencia de la pérdida parcial de solvente del solvato.

«Hidrato», tal como se utiliza en la presente, hace referencia a una forma cristalina de un compuesto, molécula, átomo, ion o sal de estos que contiene adicionalmente una o más moléculas de agua en un arreglo tridimensional. Puede incluir hidratos no estequiométricos o hidratos estequiométricos, tales como un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato o un hidrato en los que la relación de agua a compuesto o sal de este no es necesariamente un número entero

sino, por ejemplo, cualquier valor que varíe de 0,5 a 10,0. En algunas modalidades, el hidrato tiene una relación de agua por compuesto o sal de este de 1 a 8. En algunas modalidades, el hidrato tiene una relación de agua a compuesto o sal de este de 1 a 5. En algunas modalidades, el hidrato tiene una relación de agua a compuesto o sal de este de 3 a 5, por ejemplo, de 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 o 5,0.

«Anhidro», «anhidrato» y términos relacionados hacen referencia a un compuesto, molécula, átomo, ion o sal sin agua o que se encuentra sustancialmente libre de agua. En algunas modalidades, «anhidro» o «anhidrato» hacen referencia a un contenido de agua de menos de alrededor de 1,0 % en peso de agua por peso.

«Mezcla», tal como se utiliza en la presente, hace referencia a elementos combinados de la mezcla independientemente de la fase o el estado de la combinación (por ejemplo, completamente líquido o una suspensión o, simultáneamente, líquido y sólido).

«Siembra», tal como se utiliza en la presente, hace referencia a la adición de un material cristalino a una

mezcla, por ejemplo, una solución, para iniciar la recristalización o cristalización.

«Antisolvente», tal como se utiliza en la presente, hace referencia a un solvente o líquido en el que los compuestos son poco solubles a insolubles. Es posible utilizar un antisolvente, por ejemplo, para hacer que un compuesto solubilizado se precipite de la solución. Un ejemplo de un antisolvente puede ser agua (véase el Ejemplo 2).

Con respecto a un compuesto o una composición, tal como se utiliza en la presente, «purificado» hace referencia a la pureza de un compuesto dado. Por ejemplo, un compuesto está «purificado» cuando el compuesto dado es un componente principal de la composición, es decir, al menos 50 % en peso de la preparación. Por lo tanto, «purificado» comprende al menos alrededor de 50 % en peso, al menos alrededor de 60 % en peso, al menos alrededor de 65 % en peso, al menos alrededor de 70 % en peso, al menos alrededor de 75 % en peso, al menos alrededor de 80 % en peso, al menos alrededor de 85 % en peso, al menos alrededor de 90 % en peso, al menos alrededor de 92 % en peso, al menos alrededor de 94 % en peso, al menos alrededor de 96 % en peso, al menos alrededor de 97 % en peso, al menos alrededor de 98 % en peso, al menos

alrededor de 98,5 % en peso, al menos alrededor de 99,0 % en peso o al menos alrededor de 99,5 % en peso de una preparación que es el compuesto de interés.

Con respecto a un compuesto o una composición, tal como se utiliza en la presente, «esencialmente puro» hace referencia a que al menos 98 % en peso de una preparación es el compuesto de interés. En algunas modalidades, un compuesto o una composición es «esencialmente más pura» cuando al menos 99 % en peso de la preparación es el compuesto de interés.

Con respecto a un primer compuesto o composición que contiene el primer compuesto, «esencialmente libre» de otro compuesto, tal como se utiliza en la presente, hace referencia a que el otro compuesto se encuentra presente en una cantidad que no es mayor a 1 % en peso de la cantidad del primer compuesto de interés.

«Que se cristaliza», «cristalizar», «cristalización» y expresiones relacionadas, tal como se utilizan en la presente, hacen referencia a un proceso de formación de cristales sólidos que se precipitan de una solución, en el que «cristal» hace referencia a un material sólido en el que los compuestos constituyentes, la sal o los solvatos de estos

se encuentran ordenados en un patrón común que se extiende en las tres dimensiones espaciales.

«Que se precipita», «precipitar», «precipitación» y expresiones relacionadas, tal como se utilizan en la presente, comprenden «que cristaliza», «cristalizar» y «cristalización» salvo que se especifique lo contrario. En algunas modalidades, el precipitado descrito en la presente es amorfo. En algunas modalidades, el precipitado es una mezcla de componentes amorfos y cristalinos. En algunas modalidades, el precipitado descrito en la presente es cristalino.

«Umbral de cantidad», «umbral límite» y expresiones relacionadas, tal como se utilizan en la presente, hacen referencia al informe, la identificación y los límites aceptables de impurezas, en particular impurezas orgánicas, en sustancias de fármacos y formas de dosificación tal como lo estableció la última versión de las pautas de ICH o las autoridades reguladoras, tales como la Administración de medicamentos y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia europea de medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y se pueden obtener de la última versión de las monografías de la FDA o la EMA.

«Farmacéuticamente aceptable» hace referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, a criterio médico razonable, son adecuados para su administración a seres humanos o animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones acordes a una relación beneficio/riesgo razonable.

«Sal», tal como se utiliza en la presente, hace referencia a un compuesto que comprende al menos un anión (por ejemplo, un anión de ácido acético) y al menos un catión (por ejemplo, un catión de buprenorfina que resulta de la protonación de la base libre de buprenorfina con un ácido de Brönsted (por ejemplo, ácido fosfórico)). Una sal puede ser el resultado de la reacción de neutralización entre un ácido y una base (por ejemplo, un ácido de Brönsted y una base de Brönsted, o un ácido de Lewis y una base de Lewis). En su forma sólida, la sal se puede formar mediante precipitación o puede tener una estructura cristalina. El término «sal» comprende todas las sales de los compuestos descritos.

«Sal farmacéuticamente aceptable», tal como se utiliza en la presente, hace referencia a cualquier sal farmacéuticamente

aceptable que se puede preparar a partir de un compuesto o mediante un proceso de la descripción que incluye una sal formada a partir de un ácido y un grupo funcional básico, tal como el grupo nitrógeno de buprenorfina. Las sales ilustrativas incluyen, de modo no taxativo, sales de sulfato, citrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión «sal farmacéuticamente aceptable» incluye también una sal preparada a partir de un compuesto que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, de modo no taxativo, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoníaco y aminas orgánicas, tales como mono, di o trialquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxi;

diciclohexilamina; tributilamina; piridina; picolina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis o tris-(2-hidroxi-alquil(C_1-C_3)aminas), tal como mono, bis o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, *N*,*N*-di-[alquil(C_1-C_3)]-*N*-(hidroxi-alquil(C_1-C_3))-aminas, tales como *N*,*N*-dimetil-*N*-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; *N*-metil-D-glucamina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, una sal de ácido levulínico, una sal de sulfato, una sal de ácido acético, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de ácido bencenosulfónico, una sal de ácido para-toluenesulfónico o una sal de ácido fumárico. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, una sal de ácido levulínico, una sal de ácido acético o una sal de sulfato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido levulínico. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido acético. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sulfato. En algunas

modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido para-toluensulfónico. Se pueden preparar varias sales farmacéuticamente aceptables al hacer reaccionar el compuesto con un ácido adecuado de acuerdo con las pautas en la presente descripción o mediante cualquiera de una variedad de métodos conocidos en vista de la presente descripción.

«Cantidad eficaz», tal como se utiliza en la presente en relación con un agente terapéutico, hace referencia a una cantidad del agente o compuesto de la descripción administrada a un animal que provee un efecto terapéutico.

«Tratamiento de», «tratar» y expresiones relacionadas, tal como se utilizan en la presente, incluyen mejora, reducción, enlentecimiento o interrupción de una afección o un síntoma de esta mediante la administración de una cantidad eficaz de un agente o un compuesto de la descripción. En algunas modalidades, el tratamiento incluye inhibir, por ejemplo, reducir la frecuencia general de episodios de una afección o un síntoma de esta.

«Prevención de», «prevenir» y expresiones relacionadas, tal como se utilizan en la presente, incluyen evitar el inicio de una afección o un síntoma de esta mediante la administración de una cantidad eficaz de un agente o un compuesto de la descripción.

«Trastorno», tal como se utiliza en la presente incluye, de modo no taxativo, las afecciones definidas en la presente.

«Animal», tal como se utiliza en la presente incluye, de modo no taxativo, un ser humano o un animal no humano, tal como un animal de compañía o ganado, por ejemplo, vacas, monos, babuinos, chimpancés, caballos, ovejas, cerdos, gallinas, pavos, codornices, gatos, perros, ratones, ratas, conejos o cobayos. En una modalidad, un animal es un ser humano.

El término «$C_{máx}$» indica la concentración de plasma máxima obtenida durante un intervalo de dosificación.

El término «biodisponibilidad» es definido a efectos de la descripción como la medida pertinente en la que se absorbe un fármaco (por ejemplo, buprenorfina) de una forma de dosificación, por ejemplo, una forma de dosificación unitaria. También se hace referencia a la biodisponibilidad

como «AUC» (es decir, el área debajo de la curva de concentración de plasma en función de tiempo).

La expresión «equivalente molar» es definido a los efectos de la descripción como la cantidad de moles de «X» relativo a la cantidad de moles de «Y». Por ejemplo, 5 equivalentes molares de X respecto a Y significa que si se utiliza 1 mol de Y, entonces se utilizan 5 moles de X. Un equivalente molar de X relativo a Y significa que si se utiliza 1 mol de Y, entonces se utiliza 1 mol de X.

La expresión «equivalente en masa» es definido a los efectos de la descripción como la cantidad de masa de «X» respecto a la cantidad de masa de «Y». Por ejemplo, 4 equivalentes en masa de X respecto a Y significa que si se utiliza 1 g de Y, entonces se utilizan 4 g de X. Un equivalente en masa de X respecto a Y significa que si se utiliza 1 kg de Y, entonces se utiliza 1 kg de X.

Los artículos «un», «uno/a» y «el/la», tal como se utilizan en la presente, hacen referencia a una o más de una de las especies designadas por el término que sigue a dicho artículo salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, «un compuesto de fórmula (1)» comprende una o más

moléculas del compuesto de fórmula (1).

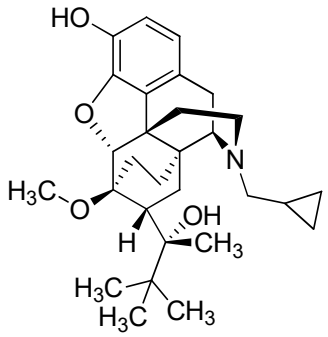
En caso de duda respecto a la concordancia entre una estructura química ilustrada y un nombre químico, rige la estructura química.

Se aprecia que varias características de la descripción que a efectos de claridad se describen en el contexto de modalidades independientes, también se pueden proveer en combinación en una sola modalidad salvo que se excluya específicamente en la presente. Por el contrario, varias características de la descripción, que a efectos de brevedad se describen en el contexto de una única modalidad, también se pueden proveer por separado y/o en cualquier subcombinación adecuada salvo que se excluya específicamente en la presente.

4.2 Acetato de buprenorfina e hidratos correspondientes

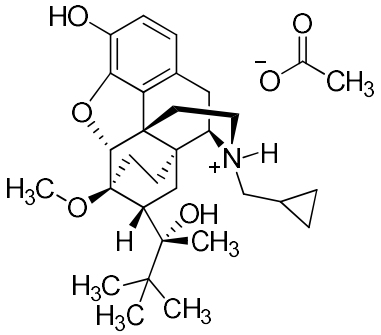
En algunos aspectos, la descripción provee sales de buprenorfina nuevas. En particular, las sales nuevas de la descripción presentan propiedades superiores y características relativas a las demás sales de buprenorfina conocidas, por ejemplo, tal como se describió en el Ejemplo 1

en la presente. En particular, la descripción provee una sal de acetato de buprenorfina. La buprenorfina, es decir, (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-6-((*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol, tiene la estructura química de fórmula (1):



(1).

Se puede representar una sal de monoacetato de buprenorfina tal como se ilustra en la fórmula (1a):

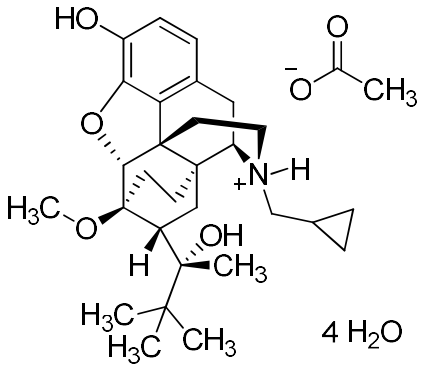


(1a).

En algunas modalidades, la descripción provee polimorfos de la sal de acetato de fórmula (1a). En algunas modalidades, un

polimorfo de la sal de acetato de fórmula (1a) puede ser un anhidrato, un solvato o un hidrato.

En algunas modalidades, las sales de acetato de buprenorfina son hidratos que comprenden de 1 a 6 moléculas de agua por molécula de sal de acetato. En algunas modalidades, se puede asociar cada sal de acetato de fórmula (1a) con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 moléculas de agua. En modalidades particulares, cada sal de acetato de fórmula (1a) está asociada a 4 moléculas de agua y en la presente se hace referencia a ella como tetrahidrato, el que se puede representar mediante la fórmula (1b):



(1b)

En algunas modalidades, se calcula la estequiometría de las moléculas de sal de acetato de buprenorfina respecto a moléculas de agua como un valor promedio o medio para una muestra dada. Por ejemplo, para una muestra dada de acetato de buprenorfina hidratada, la estequiometría promedia

alrededor de 4 moléculas de agua por molécula de acetato de buprenorfina. En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina hidratado tiene un promedio de alrededor de 3,5, alrededor de 3,6, alrededor de 3,7, alrededor de 3,8, alrededor de 3,9, alrededor de 4,0, alrededor de 4,1, alrededor de 4,2, alrededor de 4,3, alrededor de 4,4 o alrededor de 4,5 moléculas de agua por molécula de acetato de buprenorfina.

En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina se encuentra en una forma anhidra. En algunas modalidades, el anhidrato de acetato de buprenorfina se encuentra «sustancialmente libre» de agua. Una preparación sustancialmente libre de agua puede tener una estequiometría promedio de menos de 0,40 moléculas de agua por molécula de sal de acetato de buprenorfina, tal como alrededor de 0,30 moléculas de agua o menos, alrededor de 0,20 moléculas de agua o menos, alrededor de 0,10 moléculas de agua o menos, alrededor de 0,05 moléculas de agua o menos, alrededor de 0,02 moléculas de agua o menos o alrededor de 0,01 moléculas de agua o menos. En algunas modalidades, el anhidrato de acetato de buprenorfina que se encuentra sustancialmente libre de agua tiene menos de alrededor de 1,0 % en peso, menos de alrededor de 0,7 % en peso, menos de alrededor de

0,5 % en peso, menos de alrededor de 0,4 % en peso o menos de alrededor de 0,2 % en peso de agua por peso.

En algunas modalidades, la sal de acetato de buprenorfina se encuentra en la forma de una sal de acetato de buprenorfina purificada. En algunas modalidades, la sal de acetato de buprenorfina purificada es al menos alrededor de 50 % en peso, al menos alrededor de 60 % en peso, al menos alrededor de 65 % en peso, al menos alrededor de 70 % en peso, al menos alrededor de 75 % en peso, al menos alrededor de 80 % en peso, al menos alrededor de 85 % en peso, al menos alrededor de 90 % en peso, al menos alrededor de 92 % en peso, al menos alrededor de 94 % en peso, al menos alrededor de 96 % en peso, al menos alrededor de 97 % en peso del peso de la preparación. En algunas modalidades, la sal de acetato de buprenorfina se encuentra en la forma de una sal de acetato de buprenorfina esencialmente pura, tal como se definió en la presente, por ejemplo, al menos alrededor de 98 % en peso o, en otra modalidad, al menos alrededor de 98,5 % en peso del peso de la preparación. En algunas modalidades, la sal de acetato de buprenorfina se encuentra en la forma de una sal de acetato de buprenorfina esencialmente más pura, tal como se definió en la presente, por ejemplo, al menos alrededor de 99,0 % en peso o, en otra modalidad, al menos alrededor de

99,5 % en peso del peso de la preparación.

En algunas modalidades, la sal de acetato de buprenorfina de la descripción es una forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina, tal como una forma cristalina de un anhidrato, hidrato o solvato de la sal de acetato de buprenorfina. En algunas modalidades, la sal de acetato de buprenorfina es una forma cristalina de un sal de acetato de buprenorfina hidratada, en la que el hidrato puede tener la cantidad de moléculas de agua por molécula de sal de acetato, tal como 1, 2, 3, 4, 5 o 6 moléculas de agua por molécula de sal de acetato. En algunas modalidades, una forma cristalina es el tetrahidrato representado en la fórmula (1b) ilustrada anteriormente.

En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido con radiación CuKα que comprende uno o más picos en ángulos de difracción sustancialmente equivalentes a aquellos en la Tabla 1.

Tabla 1

Posición [°2Θ]	Intensidad relativa [%]
6,38	10
8,77	32
10,31	24
11,93	19
16,21	100
18,47	25
18,70	53
19,40	14

En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un patrón de XRPD obtenido con radiación CuKα que comprende uno o más picos en ángulos de 2Θ sustancialmente equivalentes a 6,38, 8,77, 10,31, 11,93, 16,21, 18,47, 18,70 y 19,40. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se encuentra caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a

radiación CuKα que comprende picos a ángulos de 2θ sustancialmente equivalentes a al menos los picos a 16,21 y 18,70, y con al menos un pico adicional a un ángulo de 2θ sustancialmente equivalente a al menos uno de los picos a 8,77, 10,31 o 18,47. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a radiación CuKα que comprende picos a ángulos de 2θ sustancialmente equivalentes a al menos los picos a 16,21 y 18,70, y con al menos dos picos adicionales a ángulos de 2θ sustancialmente equivalente a al menos dos de los picos a 8,77, 10,31 o 18,47. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un patrón de XRPD obtenido con radiación CuKα que comprende picos en ángulos de 2θ sustancialmente equivalentes a al menos los picos a 8,77, 10,31, 16,21, 18,47 y 18,70.

En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a radiación CuKα que comprende picos a ángulos de 2θ sustancialmente equivalentes a al menos los picos a 8,77, 10,31, 16,21, 18,47 y 18,70, y con al menos un pico adicional

a un ángulo de 2θ sustancialmente equivalente a al menos los picos a 6,38, 11,93 o 19,40. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a radiación CuKα que comprende picos a ángulos de 2θ sustancialmente equivalentes a al menos los picos a 8,77, 10,31, 16,21, 18,47 y 18,70, y con al menos dos pico adicionales a un ángulo de 2θ sustancialmente equivalente a al menos uno de los picos a 6,38, 11,93 o 19,40. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un patrón de XRPD obtenido con radiación CuKα que comprende picos en ángulos de 2θ sustancialmente equivalentes a al menos dos de los picos a 6,38, 8,77, 10,31, 11,93, 16,21, 18,47, 18,70 y 19,40.

Se apreciará que distintos equipos y/o condiciones pueden resultar en datos generados de XRPD levemente distintos. Por ejemplo, pueden existir variaciones en la ubicación y/o intensidades relativas de los picos. Particularmente, las intensidades de los picos de XRPD pueden variar como resultado de la forma y el tamaño de partícula debido a los efectos de empaquetar las partículas cristalinas en soportes de XRPD. En la técnica se conocen dichos efectos del

empaquetado y habitualmente se hace referencia a ellos como el efecto de «orientación preferida». La orientación preferida en las muestras influye en las intensidades de varios picos de XRPD de manera que algunos son más intensos y otros son menos intensos en comparación con lo que sería esperable de una muestra completamente aleatoria. Las variaciones de intensidad de XRPD pueden ocurrir debido a tamaños y formas de partículas distintos. La técnica también reconoce que la posición de los picos de XRPD se ve afectada por la altura precisa en la que se sitúa la muestra en el difractómetro y la graduación cero del difractómetro. La medida de qué tan plana se encuentra la superficie de la muestra también puede tener un ligero impacto. Por lo tanto, los datos de XRPD presentados no deben ser considerados valores absolutos.

En algunas modalidades, la forma cristalina de sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al patrón de XRPD ilustrado en la Figura 4, obtenido con radiación CuKα. Se considera que un primer pico de XRPD tiene el mismo ángulo °2θ que un segundo pico de XRPD, es decir, es sustancialmente equivalente, si el primer pico tiene un ángulo de °2θ a ± 0,2° del segundo pico.

En algunas modalidades, la forma cristalina de sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un perfil de transición de calorimetría diferencial de barrido (DSC). La DSC mide el flujo de calor de una muestra en función de temperatura con una velocidad de calentamiento típica (es decir, cambio moderado) de alrededor de 10 °C/min. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por una transición con al menos una posición del pico a de alrededor de 50 °C a alrededor de 180 °C o de alrededor de 50 °C a alrededor de 140 °C o de alrededor de 80 °C a alrededor de 130 °C, o de alrededor de 90 °C a alrededor de 130 °C, o de alrededor de 90 °C a alrededor de 120 °C, o de alrededor de 95 °C a alrededor de 115 °C, tal como lo midió el calorímetro de barrido diferencial de flujo de calor a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10 °C por minuto.

En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por una transición con una posición de pico a de alrededor de 217 °C a alrededor de 225 °C, o de alrededor de 218 °C a alrededor de 223 °C, o de alrededor de 219 °C a alrededor de 223 °C, tal como lo midió el calorímetro diferencial de barrido de flujo de calor a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10 °C por minuto.

En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por una transición con al menos una posición del pico de alrededor de 50 °C a alrededor de 180 °C o de alrededor de 50 °C a alrededor de 140 °C o de alrededor de 80 °C a alrededor de 130 °C, o de alrededor de 90 °C a alrededor de 130 °C, o de alrededor de 90 °C a alrededor de 120 °C, o de alrededor de 95 °C a alrededor de 115 °C y por otra transición con una posición del pico de alrededor de 210 °C a alrededor de 225 °C, o de alrededor de 217 °C a alrededor de 225 °C, o de alrededor de 218 °C a alrededor de 223 °C, o de alrededor de 219 °C a alrededor de 223 °C, tal como lo midió el calorímetro de barrido diferencial de flujo de calor a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10 °C por minuto.

En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por una primera región de transición (Región 1) con al menos un pico con una posición del pico de alrededor de 50 °C a alrededor de 180 °C y una segunda región de transición (Región 2) con un pico con una posición del pico de alrededor de 210 °C a alrededor de 225 °C, tal como se discutió previamente y lo midió el calorímetro diferencial de barrido de flujo de calor a una

velocidad de calentamiento de alrededor de 10 °C por minuto.

En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente idéntico al perfil de DSC ilustrado en la Figura 5, cuando se mide por un calorímetro diferencial de barrido de flujo de calor a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10 °C por minuto. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente idéntico al perfil de DSC ilustrado en la Figura 6, cuando se mide por un calorímetro de barrido diferencial de flujo de calor a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10 °C por minuto.

En algunas modalidades, la forma cristalina del acetato de buprenorfina se caracteriza por una relación de integrales (área debajo de la curva) de la primera región de transición (Región 1) respecto a la segunda región de transición (Región 2), es decir, Región 1/Región 2, de alrededor de 7,0 a alrededor de 8,0. En algunas modalidades, la relación de integrales aproximada de Región 1/Región 2 para el acetato de buprenorfina es de alrededor de 7,1 a alrededor de 7,9. En algunas modalidades, la relación de integrales aproximada de Región 1/Región 2 para el acetato de buprenorfina es de

alrededor de 7,1 a alrededor de 7,7. En algunas modalidades, los valores de integrales para las regiones de transición se determinan para el intervalo de temperatura de alrededor de 35 °C a alrededor de 180 °C para la primera región de transición (Región 1) y para el intervalo de temperatura de alrededor de 203 °C a alrededor de 233 °C para la segunda región de transición (Región 2).

En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un contenido de agua de alrededor de 11,1 % en peso a alrededor de 13,0 % en peso, o de a alrededor de 11,5 % en peso a alrededor de 12,6 % en peso, o de alrededor de 11,8 % en peso a alrededor de 12,5 % en peso, o de a alrededor de 12,0 % en peso a alrededor de 12,3 % en peso, tal como se midió con titulación de Karl Fischer. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por un contenido de agua de alrededor de 12,3 % en peso, alrededor de 12,25 % en peso o alrededor de 12,0 % en peso. En algunas modalidades, el contenido de agua antecedente corresponde al acetato de buprenorfina tetrahidratado, es decir, el compuesto de fórmula (1b).

En algunas modalidades, la forma cristalina de sal de acetato

de buprenorfina se caracteriza por uno o más de los siguientes:

(1) al menos uno de los picos de XRPD a 2θ ilustrados en la Tabla 1,

(2) un patrón de XRPD sustancialmente similar a la Figura 4,

(3) un perfil de DSC sustancialmente similar a la Figura 5 o la Figura 6,

(4) una relación de integrales de DSC de la Región 1/Región 2 de transición de alrededor de 7,0 a alrededor de 8,0 y

(5) un contenido de agua de alrededor de 11,1 % en peso a alrededor de 13,0 % en peso.

En algunas modalidades, la forma cristalina de sal de acetato de buprenorfina se caracteriza por dos, tres, cuatro o todas las características (1) a (5) anteriores:

En algunas modalidades, la forma cristalina de sal de acetato de buprenorfina se caracteriza como un cristal monoclínico, tal como se describió en los datos de caracterización del cristal presentados en la Tabla 4 más adelante en la presente. En algunas modalidades, la forma cristalina se caracteriza por el grupo espacial monoclínico $P2_1$. En algunas

modalidades, la forma cristalina tiene los parámetros de célula unitaria de a = 10,5 ± 0,5 Å, b = 10,9 ± 0,5 Å y c = 14,4 ± 0,5 Å. En algunas modalidades, la forma cristalina tiene los parámetros de célula unitaria de a = 10,52 ± 0,05 Å, b = 10,92 ± 0,05 Å y c = 14,44 ± 0,05 Å. En algunas modalidades, la forma cristalina de sal de acetato de buprenorfina es un cristal monoclínico del grupo espacial $P2_1$ con los parámetros de célula unitaria de a = 10,5 ± 0,5 Å, b = 10,9 ± 0,5 Å y c = 14,4 ± 0,5 Å. En algunas modalidades, la forma cristalina de sal de acetato de buprenorfina es un cristal monoclínico del grupo espacial $P2_1$ con los parámetros de célula unitaria de a = 10,52 ± 0,05 Å, b = 10,92 ± 0,05 Å y c = 14,44 ± 0,05 Å.

En algunas modalidades, la forma cristalina de acetato de buprenorfina tiene coordenadas atómicas fraccionales idénticas o equivalentes (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($Å^2$ x 10^3) establecidos en la Tabla 5.

En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina y sus formas polimórficas exhiben estabilidad elevada. En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina y sus formas polimórficas conservan alrededor de 95,0 % del área o mayor

pureza, alrededor de 96,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 97,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 98,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 98,5 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,1 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,2 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,3 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,4 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,5 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,6 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,7 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,8 % del área o mayor pureza o alrededor de 99,9 % del área o mayor pureza en condiciones de estabilidad a largo plazo (es decir, 25 °C a 65 % de humedad relativa). En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina y sus formas polimórficas conservan alrededor de 95,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 96,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 97,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 98,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 98,5 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,1 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,2 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,3 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,4 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,5 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,6 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,7 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,8 % del área

o mayor pureza o alrededor de 99,9 % del área o mayor pureza en condiciones de estabilidad acelerada (es decir, 40 °C a 75% de humedad relativa). (Véase el Ejemplo 7 más adelante para el método para determinar el % de área de impureza en condiciones de evaluación de estabilidad.) En general, para no considerarse afectado por la humedad, las pautas de ICH y la farmacopea de los Estados Unidos y las monografías de EMA requieren que un compuesto del fármaco sea estable en condiciones de establecimiento acelerado de 40 °C ± 2 °C a 75 % RH ± 5 % (RH = humedad relativa) durante un plazo mínimo de 6 meses y establece condiciones de almacenamiento a largo plazo (es decir, durante un plazo mínimo de 12 meses) de 25 °C ± 2 °C a 60 % RH ± 5 % o 30 °C ± 2 °C a 65 % RH ± 5 %.

En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina y sus formas polimórficas exhiben fotoestabilidad elevada. En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina y sus formas polimórficas conservan alrededor de 99,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,1 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,2 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,3 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,4 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,5 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,6 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,7 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,8 % del área

o mayor pureza o alrededor de 99,9 % del área o mayor pureza cuando se expone a luz UV continua, por ejemplo, luz UV de una lámpara UV TL 20W/12RS (Philips Lighting) a 21,9 W/m^2, por un período de hasta 3 meses. En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina y sus formas polimórficas conservan alrededor de 99,0 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,1 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,2 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,3 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,4 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,5 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,6 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,7 % del área o mayor pureza, alrededor de 99,8 % del área o mayor pureza o alrededor de 99,9 % del área o mayor pureza cuando se expone a luz visible, por ejemplo, luz visible de una lámpara fluorescente F24T12/CW/HO (Philips Lighting) a 27 K lux, por un período de hasta 3 meses.

Se ha descubierto que la identidad de las impurezas presentes en el acetato de buprenorfina de la descripción, o no presentes en este es la misma que la identidad de las impurezas presentes en la base libre de buprenorfina preparada a partir de dicho acetato de buprenorfina, o no presentes en esta. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula (12) (véase la Sección 4.3) se encuentra presente en el

acetato de buprenorfina de la descripción y un compuesto de fórmula (18) (véase la Sección 4.3) no se encuentra presente en este, entonces el compuesto de fórmula (12) se encontrará presente en la base libre de buprenorfina preparada a partir de dicho acetato de buprenorfina, mientras que el compuesto de fórmula (18) no se encontrará presente en esta. También se ha descubierto que la cantidad de cada impureza presente en el acetato de buprenorfina de la descripción es aproximadamente la misma que la cantidad de dicha impureza presente en la base libre de buprenorfina preparada a partir de dicho acetato de buprenorfina. Por ejemplo, si 0,080 % del compuesto de fórmula (12) se encuentra presentes en el acetato de buprenorfina de la descripción, entonces alrededor de 0,080 % (± 20 %, es decir, desde alrededor de 0,064 % a alrededor de 0,096 %) del compuesto de fórmula (12) se encontrará presente en la base libre de buprenorfina preparada a partir de dicho acetato de buprenorfina. Por lo tanto, la caracterización de la identidad y la cantidad de una impureza o impurezas en el acetato de buprenorfina de la descripción también implica generalmente la caracterización de impurezas para la base libre de buprenorfina preparada a partir de dicho acetato de buprenorfina y viceversa.

4.3 Métodos para preparar sal de acetato de buprenorfina y

acetato de buprenorfina elaborado mediante los métodos

En otro aspecto, la descripción provee métodos para preparar acetato de buprenorfina muy puro. En un descubrimiento sorprendente de la descripción, la sal de acetato de buprenorfina preparada en los procedimientos descritos más adelante en la presente provee un intermedio mediante el cual se puede obtener buprenorfina de pureza muy elevada en condiciones relativamente moderadas con rendimientos muy elevados y la buprenorfina se encuentra sustancialmente libre de impurezas. En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina se encuentra esencialmente puro. En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina se encuentra esencialmente más puro. En algunas modalidades, el acetato de buprenorfina se encuentra esencialmente libre de impurezas. En algunas modalidades, un método para preparar la sal de acetato de buprenorfina comprende las etapas de:

(a) poner la base libre de buprenorfina en contacto con una solución que comprende ácido acético en un recipiente de dilución para formar una mezcla, en la que la mezcla se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C,

(b) filtrar opcionalmente la mezcla de la etapa (a),

(c) agregar un agente a la mezcla producida en la etapa

(a) o (b) para precipitar la sal de acetato de buprenorfina y

(d) aislar la sal de acetato de buprenorfina precipitado en la etapa (c).

En algunas modalidades, en la etapa (a) del método, se pone la base libre de buprenorfina en contacto con de alrededor de 2,0 equivalentes en masa a alrededor de 6,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 3,0 equivalentes en masa a alrededor de 5,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 3,5 equivalentes en masa a alrededor de 4,5 equivalentes en masa de la solución de ácido acético respecto a la base libre de buprenorfina.

En algunas modalidades, la solución de ácido acético utilizada en la etapa (a) es una solución de ácido acético acuosa. La solución de ácido acético acuosa contiene al menos una concentración suficiente de ácido acético para formar, de manera estequiométrica, la sal de acetato de todos los materiales de partida de base libre de buprenorfina. En algunas modalidades, el ácido acético en la solución acuosa se encuentra presente en desde alrededor de 40 % en peso a alrededor de 70 % en peso, o desde alrededor de 45 % en peso a alrededor de 60 % en peso, o desde alrededor de 45 % en peso a alrededor de 55 % en peso, o desde alrededor de 47 %

en peso a alrededor de 55 % en peso, o desde alrededor de 49 % en peso a alrededor de 53 % en peso respecto al peso de la solución acuosa.

En algunas modalidades, en la etapa (a) del método, la solución de ácido acético suministrada al recipiente de dilución se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, o de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C, o de alrededor de 55 °C a alrededor de 65 °C. En algunas modalidades, en la etapa (a) del método, la solución de ácido acético es una solución de ácido acético acuosa y se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, o de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C, o de alrededor de 55 °C a alrededor de 65 °C cuando se suministra al recipiente de dilución.

En algunas modalidades, en la etapa (a) del método, la mezcla se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, o de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C, o desde alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C, o desde alrededor de 55 °C a alrededor de 65 °C durante un período de tiempo, de manera que se disuelva al menos una parte

sustancial de la base libre de buprenorfina. En algunas modalidades, la mezcla se calienta a una temperatura en el intervalo de temperatura especificado o, en algunas modalidades, se agrega la solución a una temperatura en el intervalo de temperatura especificado a la base libre de buprenorfina para preparar la mezcla. Con respecto a una parte sustancial de la base libre de buprenorfina que se disolvió, en una modalidad se ha disuelto una parte sustancial de la base libre de buprenorfina cuando al menos alrededor de 30 % en peso de la base libre de buprenorfina se ha disuelto. En otras modalidades, se ha disuelto una parte sustancial de la base libre de buprenorfina cuando se ha disuelto al menos alrededor de 50 % en peso, al menos alrededor de 60 % en peso o al menos alrededor de 75 % en peso de la base libre de buprenorfina. Es posible determinar la cantidad correspondiente a «se ha disuelto una parte sustancial de la base libre de buprenorfina» a partir del producto de la sal de acetato de buprenorfina resultante de la siguiente manera: si el producto determinado de la sal de acetato de buprenorfina permanece relativamente constante (en un intervalo del 5 %) tras la adición de una cantidad incluso mayor de base libre de buprenorfina, entonces una parte sustancial de la base libre de buprenorfina se ha disuelto antes de la adición de una cantidad incluso mayor de base

libre de buprenorfina. En algunas modalidades, se agita la mezcla de la etapa (a) para acelerar la dilución de la base libre de buprenorfina. La agitación de la mezcla se puede lograr mediante una variedad de técnicas que incluyen mezcla, sonicación o agitación.

En algunas modalidades, es posible filtrar la mezcla de la etapa (a) de acuerdo con la etapa (b) mediante el uso de, por ejemplo, un aparato de filtración. La filtración se puede llevar a cabo con un aparato de filtración a temperaturas adecuadas, lo que incluye una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, o de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C, o de alrededor de 55 °C a alrededor de 65 °C. En algunas modalidades, en la etapa (b), se agrega la mezcla de la etapa (a) al aparato de filtración que se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C o a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C. En algunas modalidades, se utiliza un volumen adicional de una solución de ácido acético para enjuagar el recipiente de dilución y el aparato de filtración. Este volumen adicional de la solución de ácido acético puede ser desde alrededor de 0,1 equivalentes en masa a alrededor de 2,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,1 equivalentes en masa a alrededor

de 1,1 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,2 equivalentes en masa a alrededor de 1,5 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,5 equivalentes en masa a alrededor de 1,1 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,5 equivalentes en masa a alrededor de 1,0 equivalente en masa, o de alrededor de 0,3 equivalentes en masa a alrededor de 0,5 equivalentes en masa respecto a la masa inicial de la base libre en la etapa (a).

En algunas modalidades, el volumen adicional de la solución de ácido acético es una solución de ácido acético acuosa. En algunas modalidades, la solución acuosa de ácido acético puede tener una cantidad de ácido acético de alrededor de 40 % en peso a alrededor de 70 % en peso, o de alrededor de 45 % en peso a alrededor de 60 % en peso, o de alrededor de 45 % en peso a alrededor de 55 % en peso, o de alrededor de 47 % en peso a alrededor de 55 % en peso, o de alrededor de 49 % en peso a alrededor de 53 % en peso respecto al peso de la solución acuosa.

En algunas modalidades, en la etapa (c) de cualquiera de los métodos antecedentes y variaciones de estos, se selecciona el agente de la etapa (c) a partir de un antisolvente, un cristal de semilla y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente de la etapa (c) comprende un antisolvente. Se puede utilizar cualquier antisolvente adecuado para iniciar la precipitación de la sal de acetato de buprenorfina y lograr el producto con una característica deseada, por ejemplo, un nivel reducido de impureza del producto. En algunas modalidades, el antisolvente comprende agua. En algunas modalidades, se agregan de alrededor de 0,2 equivalentes en masa a alrededor de 8,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,5 equivalentes en masa a alrededor de 4,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,5 equivalentes en masa a alrededor de 2,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,5 equivalentes en masa a alrededor de 1,0 equivalente en masa, o de alrededor de 0,6 equivalentes en masa a alrededor de 0,9 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,7 equivalentes en masa a alrededor de 0,8 equivalentes en masa de antisolvente relativos a la masa inicial de la base libre en la etapa (a) a la mezcla de la etapa (a) o (b). En general, se agrega el antisolvente a una temperatura suficiente para lograr la precipitación de la sal de acetato de buprenorfina. En algunas modalidades, el antisolvente se agrega a alrededor de 10 °C o a alrededor de 5 °C de la temperatura de la mezcla de la etapa (a) o la etapa (b) anteriores, particularmente a alrededor de 45 °C a alrededor

de 75 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 65 °C, o de alrededor de 55 °C a alrededor de 65 °C.

En algunas modalidades, se agrega el antisolvente en el transcurso de un período de alrededor de 0,5 horas a alrededor de 3,0 horas, o de alrededor de 0,5 horas a alrededor de 2,5 horas, o de alrededor de 1,0 horas a alrededor de 2,0 horas.

En algunas modalidades, se agrega el antisolvente en una única parte. En otras modalidades, se agrega el antisolvente en múltiples partes, es decir, en partes. Por ejemplo, se puede agregar el antisolvente en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más partes diferentes en la etapa (c). Las cantidades individuales del antisolvente en cada parte pueden ser iguales o distintas. Es posible agregar las partes del antisolvente a intervalos bien definidos durante la etapa (c). Por ejemplo, se pueden agregar partes individuales del antisolvente a alrededor de cada 0,1 hora a 4,0 horas o alrededor de cada 0,5 horas a medida que progresa la etapa (c). De manera alternativa, se pueden agregar partes individuales del antisolvente en momentos durante la etapa (c) en los que disminuye la velocidad de formación de la sal

de acetato de buprenorfina.

En otras modalidades, se agrega el antisolvente en forma continua durante la etapa (c). En otra modalidad, se logra la adición continua al dejar caer lentamente el antisolvente desde un embudo de adición en la mezcla. En otra modalidad, se logra la adición continua al llenar una jeringa hipodérmica equipada con un émbolo accionado de forma mecánica con el antisolvente y al agregar el antisolvente a través de una aguja hipodérmica a la mezcla. En otra modalidad, se logra la adición continua mediante la adición del antisolvente en la mezcla con una bomba mecánica.

En la técnica se conocen los métodos para llevar a cabo la adición continua y en partes de un antisolvente. Por ejemplo, las patentes estadounidenses n.° 2 191 786, 2 583 420, 3 355 486, 3 749 646, 4 217 787, 6 486 692 y 6,994,827, incorporadas a la presente mediante esta referencia, describen vehículos en los que se agrega un reactivo a una mezcla de forma incremental. En la técnica se conoce la adición incremental como la adición medida durante el transcurso de un período finito de tiempo, a diferencia de la adición de todo el antisolvente de una sola vez en el vehículo. La expresión «adición incremental» incluye la

adición con una corriente continua, la adición con una corriente variable, la adición de forma intermitente en partes independientes y otros métodos relacionados. Véase la patente estadounidense n.° 4 217 287 (columna 2, líneas 56-62).

En algunas modalidades, el agente de la etapa (c) comprende un cristal de semilla. En particular, el cristal de semilla comprende sal de acetato de buprenorfina. Se puede agregar el cristal de semilla en una cantidad suficiente para iniciar la precipitación de la sal de acetato de buprenorfina de la solución a la mezcla. En algunas modalidades, se agrega de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 10 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 9 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 8 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 7 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 6 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 5 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 4 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 3 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 2 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 1 % en peso, o de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 0,8 % en peso, o de alrededor de 0,3 % en peso a alrededor de 0,7 % en peso, o de

alrededor de 0,4 % en peso a alrededor de 0,6 % en peso, o de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 0,5 % en peso del cristal de semilla a la mezcla de la etapa (a) o (b) respecto a la masa inicial de la base libre en la etapa (a). En algunas modalidades, se agrega de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 9 % en peso, o de alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 9 % en peso, o de alrededor de 1 % en peso a alrededor de 5 % en peso, de alrededor de 2 % en peso a alrededor de 4 % en peso del cristal de semilla a la mezcla de la etapa (a) o (b) respecto a la masa inicial de la base libre en la etapa (a).

En algunas modalidades, se agrega el cristal de semilla a una temperatura adecuada que inicia la precipitación de la sal de acetato. En algunas modalidades, la mezcla de la etapa (a) o (b) se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, o de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 65 °C, o de alrededor de 53 °C a alrededor de 63 °C, o de alrededor de 56 °C a alrededor de 63 °C, o de alrededor de 58 °C a alrededor de 62 °C, o de alrededor de 59 °C a alrededor de 61 °C cuando se agrega el cristal de semilla.

En algunas modalidades, en la etapa (c), el agente para la precipitación de la sal de acetato de buprenorfina comprende una combinación de un antisolvente y un cristal de semilla. En algunas modalidades, se agrega una primera cantidad de antisolvente antes, después o de forma simultánea a la adición de un cristal de semilla. Esto puede ser opcionalmente seguido de la adición de una segunda cantidad de antisolvente. En algunas modalidades, la primera cantidad de antisolvente es de alrededor de 0,2 equivalentes en masa a alrededor de 2,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,35 equivalentes en masa a alrededor de 0,80 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,5 equivalentes en masa a alrededor de 1,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,6 equivalentes en masa a alrededor de 0,9 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,65 equivalentes en masa a alrededor de 0,75 equivalentes en masa respecto a la masa inicial de la base libre en la etapa (a). En algunas modalidades, cuando se utiliza un cristal de semilla en combinación con un antisolvente, se agregan de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 10 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 9 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 8 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 7 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 6 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a

alrededor de 5 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 4 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 3 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 2 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 1 % en peso, o de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 0,8 % en peso, o de alrededor de 0,3 % en peso a alrededor de 0,7 % en peso, o de alrededor de 0,4 % en peso a alrededor de 0,6 % en peso, o de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 0,5 % en peso del cristal de semilla respecto a la masa inicial de la base libre en la etapa (a). En algunas modalidades, la segunda cantidad opcional de antisolvente es de alrededor de 1,0 equivalentes en masa a alrededor de 8,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 1,0 equivalentes en masa a alrededor de 6,5 equivalentes en masa, o de alrededor de 4,0 equivalentes en masa a alrededor de 6,5 equivalentes en masa, o de alrededor de 5,0 equivalentes en masa a alrededor de 6,5 equivalentes en masa, o de alrededor de 5,6 equivalentes en masa a alrededor de 6,1 equivalentes en masa, o de alrededor de 5,75 equivalentes en masa a alrededor de 6,00 equivalentes en masa, o de alrededor de 5,8 equivalentes en masa a alrededor de 6,0 equivalentes en masa respecto a la masa inicial de la base libre en la etapa (a). En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla durante la adición de la segunda cantidad opcional de antisolvente es

aproximadamente la misma temperatura de la mezcla en la etapa (a). En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla durante la adición de la segunda cantidad opcional de antisolvente es diferente a la temperatura de la mezcla en la etapa (a). En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla durante la adición de la segunda cantidad opcional de antisolvente es aproximadamente la misma temperatura de la mezcla durante la adición de la primera cantidad de antisolvente. En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla durante la adición de la segunda cantidad opcional de antisolvente es diferente a la temperatura de la mezcla durante la adición de la primera cantidad de antisolvente.

En algunas modalidades, cuando se inicia la precipitación con un cristal de semilla, la mezcla puede mantenerse a la temperatura de la mezcla cuando se agregó la semilla durante hasta 48 horas, hasta 36 horas, hasta 24 horas, hasta 12 horas, hasta 6 horas, hasta 5 horas, hasta 4 horas, hasta 3 horas, hasta 2 horas, hasta 1 hora o hasta 0,5 hora.

En algunas modalidades, para cualquiera de los métodos antecedentes, el método puede comprender adicionalmente enfriar la mezcla de la etapa (c), luego de la adición del agente y antes de aislar la sal de acetato de buprenorfina en

la etapa (d), hasta una temperatura de alrededor de 30 °C o menos, alrededor de 25 °C o menos, alrededor de 20 °C o menos, alrededor de 15 °C o menos o alrededor de 10 °C o menos. En algunas modalidades, la solución se enfría a una temperatura de alrededor de 5 °C a alrededor de 30 °C, o de alrededor de 5 °C a alrededor de 25 °C, o de alrededor de 5 °C a alrededor de 20 °C, o de alrededor de 10 °C a alrededor de 20 °C.

En algunas modalidades, para cualquiera de los métodos antecedentes, el método puede comprender adicionalmente agregar un cosolvente a la mezcla luego de la precipitación de la etapa (c), pero antes del asilamiento en la etapa (d). En algunas modalidades, se puede utilizar cualquier cosolvente que provee o mejora las propiedades deseables del producto, por ejemplo, para reducir un nivel de impureza del producto o proceso, por ejemplo, para reducir la espuma. En algunas modalidades, el cosolvente es un alcohol, por ejemplo, seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico (IPA) y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el cosolvente es IPA.

En algunas modalidades, la cantidad de cosolvente agregada es de alrededor de 0,6 equivalentes en masa a alrededor de 0,8

equivalentes en masa, o de alrededor de 0,75 equivalentes en masa a alrededor de 0,65 equivalentes en masa, o de alrededor de 0,73 equivalentes en masa a alrededor de 0,67 equivalentes en masa respecto a la masa inicial de base libre en la etapa (a). En algunas modalidades, la temperatura del cosolvente que se agrega es de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C o de alrededor de 52 °C a alrededor de 68 °C o de alrededor de 55 °C a alrededor de 65 °C.

En algunas modalidades, luego de la adición del cosolvente y antes de aislar la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (d), el método puede comprender adicionalmente enfriar la mezcla hasta una temperatura de alrededor de 30 °C o menos, alrededor de 25 °C o menos, alrededor de 20 °C o menos, alrededor de 15 °C o menos, o alrededor de 10 °C o menos. En algunas modalidades, la solución se enfría a una temperatura de alrededor de 5 °C a alrededor de 30 °C, o de alrededor de 5 °C a alrededor de 25 °C, o de alrededor de 5 °C a alrededor de 20 °C, o de alrededor de 10 °C a alrededor de 20 °C. En algunas modalidades, la velocidad de enfriamiento es de alrededor de 1 °C/h a alrededor de 20 °C/h, o de alrededor de 4 °C/h a alrededor de 15 °C/h, o de alrededor de 5 °C/h a alrededor de 12 °C/h, o de alrededor de 6 °C/h a alrededor de 10 °C/h.

Luego de la precipitación de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (c), el método comprende adicionalmente la etapa (d) de aislar la sal de acetato de buprenorfina. En algunas modalidades, el aislamiento en la etapa (d) se logra mediante filtrado, centrifugación, trituración o decantación.

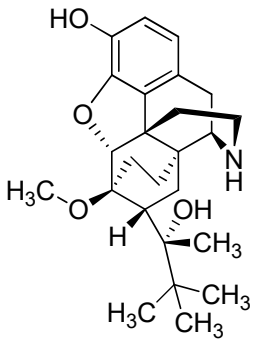
En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente la suspensión de la sal de acetato de buprenorfina obtenida a partir de la etapa (d) con una solución de suspensión. En algunas modalidades, la solución de suspensión comprende un alcohol tal como IPA, o agua y alcohol, tal como agua e IPA. La suspensión se puede filtrar para proveer una preparación de sal de acetato de buprenorfina.

Tal como se discutió anteriormente, la sal de acetato de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente y las formas polimórficas de esta se encuentran esencialmente libres de impurezas y, por lo tanto, en algunas modalidades, resulta en sal de acetato de buprenorfina esencialmente pura. Algunas impurezas producidas durante la síntesis de buprenorfina tienen propiedades químicas similares a la buprenorfina, lo que tiende a hacer

que la purificación del producto final sea difícil. Tal como se observó anteriormente, se ha descubierto que la sal de acetato de buprenorfina y, en particular, la sal de acetato de buprenorfina preparada mediante los métodos descritos en la presente, tiene un nivel bajo de impurezas y, en algunas modalidades, se encuentra esencialmente libre de impurezas. Sin limitarse por la teoría, se cree que la reducción de las impurezas ocurre durante la precipitación de sal de acetato de buprenorfina cristalina y se cree las impurezas no deseadas permanecen en solución en la mezcla de la etapa (c) luego de aislar la sal de acetato de buprenorfina. Por consiguiente, en otro aspecto de la descripción provee sales de acetato de buprenorfina preparadas mediante cualquiera de los métodos descritos en la presente y, particularmente, el compuesto de fórmula (1b), cada uno con un perfil de impureza mejorado de forma ventajosa.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza

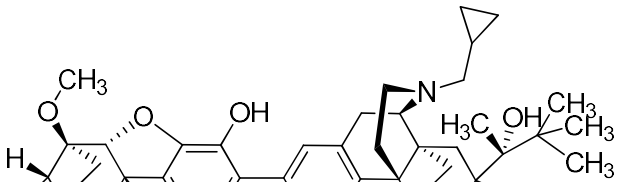
representada por el compuesto de fórmula (10)



(10)

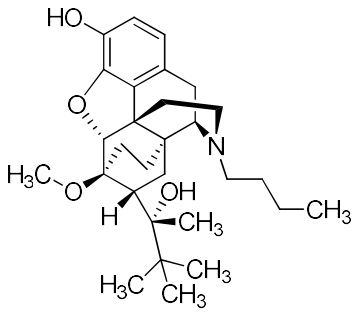
o una sal de este.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (11)



o una sal de este.

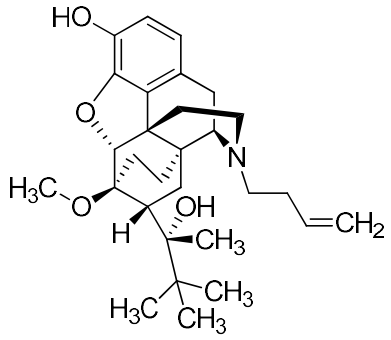
En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (12)



(12)

o una sal de este.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (13)

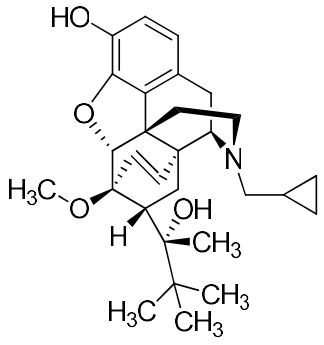


(13)

o una sal de este.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos,

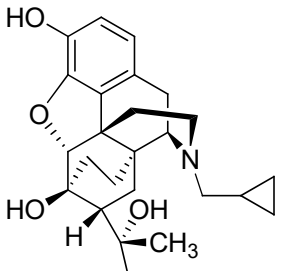
solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (14)



(14)

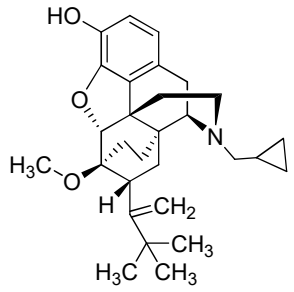
o una sal de este.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (15)



o una sal de este.

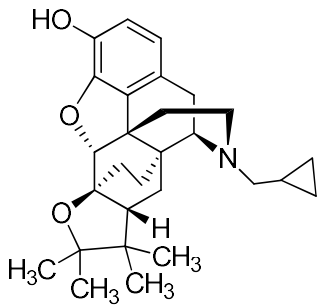
En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (16):



(16)

o una sal de este.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (17):

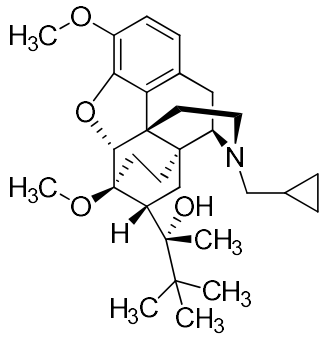


(17)

o una sal de este.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o

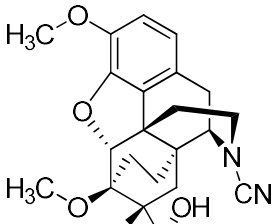
menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (18):



(18)

o una sal de este.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (19):



o una sal de este.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y las formas cristalinas de estos, se encuentra esencialmente libre de impurezas. En algunas modalidades, la cantidad total de impurezas, lo que incluye el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) es de alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos, alrededor de 0,20 % en peso o menos, alrededor de 0,15 % en peso o menos o alrededor de 0,10 % en peso o menos.

En algunas modalidades, la preparación de sal de acetato de buprenorfina de la descripción, la que incluye anhidratos, solvatos, hidratos y formas cristalinas de estos, se encuentra esencialmente libre de impurezas. En algunas modalidades, la cantidad total de impurezas, lo que incluye el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18) y (19) es de alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos, alrededor de 0,20 % en peso o menos, alrededor de 0,15 % en peso o menos o alrededor de 0,10 % en peso o menos.

4.4 Base libre de buprenorfina, sales de buprenorfina y métodos para su preparación

Tal como se discutió anteriormente, las sales de acetato de buprenorfina y los solvatos, hidratos, anhidratos y formas cristalinas de estos permiten la separación de impurezas presentes en preparaciones actuales de buprenorfina y, de esa

forma, proveen un intermedio sintético para la preparación de buprenorfina, la que incluye su base libre y otras formas de sal, de pureza elevada. Al utilizar los métodos de la descripción, se puede preparar buprenorfina, lo que incluye su base libre, formas de sal, solvatos, hidratos, anhidratos y formas cristalinas, esencialmente libre de impurezas.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la descripción provee un método para preparar una base libre de buprenorfina y dicho método comprende tratar una sal de acetato de buprenorfina en condiciones suficientes para extraer el contraión de ácido acético y por lo tanto proveen la base libre de buprenorfina (y ácido acético). En algunas modalidades, la etapa de tratamiento extrae el contraión de acetato de forma suficiente para producir una base libre de buprenorfina esencialmente pura. En algunas modalidades, la cantidad de acetato que permanece en la preparación de base libre de buprenorfina es menos de alrededor de 0,10 % en peso, menos de alrededor de 0,09 % en peso, menos de alrededor de 0,08 % en peso, menos de alrededor de 0,07 % en peso, menos de alrededor de 0,06 % en peso o menos de alrededor de 0,05 % en peso.

Un primer método de preparación de base libre de buprenorfina

a partir de una sal de acetato de buprenorfina, por ejemplo, a partir de acetato de buprenorfina tetrahidratado, comprende las etapas de:

(a) poner una sal de acetato de buprenorfina en contacto con una solución y un material básico para formar una mezcla,

(b) agitar la mezcla de la etapa (a) a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 90 °C para proveer una base libre de buprenorfina,

(c) aislar la base libre de buprenorfina de la etapa (b) y

(d) repetir opcionalmente las etapas (a) a (c) una o más veces.

En algunas modalidades de este primer método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, en la etapa (a) se pone la sal de acetato de buprenorfina en contacto con al menos aproximadamente la misma masa (es decir, alrededor de 1 equivalente en masa) de la solución respecto a la masa inicial de la sal de acetato en la etapa (a). En algunas modalidades, en la etapa (a), se pone la sal de acetato de buprenorfina en contacto con de alrededor de 1,0 equivalente en masa a alrededor de 6,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 2,0 equivalentes en masa a alrededor de 5,0 equivalentes en masa, o de alrededor

de 2,0 equivalentes en masa a alrededor de 4,0 equivalentes en masa, o de alrededor de 3,0 equivalentes en masa a alrededor de 4,0 equivalentes en masa de la solución respecto a la masa inicial de la sal de acetato en la etapa (a). La sal de acetato de buprenorfina se disuelve al menos parcialmente en la solución. Sin embargo, la base libre de buprenorfina es relativamente insoluble en ella y se puede precipitar. En algunas modalidades, la solución de la etapa (a) comprende agua y un alcohol. En algunas modalidades, la solución de agua y alcohol comprende de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 70 % en peso de alcohol en agua, o de alrededor de 40 % en peso a alrededor de 60 % en peso de alcohol en agua o de alrededor de 50 % en peso a alrededor de 60 % en peso de alcohol en agua. En algunas modalidades, el alcohol se selecciona de metanol, etanol, IPA y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el alcohol es IPA. En algunas modalidades, la solución de agua y alcohol comprende de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 70 % en peso de IPA en agua, o de alrededor de 40 % en peso a alrededor de 60 % en peso de IPA en agua o de alrededor de 50 % en peso a alrededor de 60 % en peso de IPA en agua.

En algunas modalidades de este primer método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de

buprenorfina, el material básico utilizado en la etapa (a) puede ser cualquier base adecuada para preparar la base libre de buprenorfina. En algunas modalidades, el material básico se selecciona de un hidróxido, carbonato, alcóxido, hidruro, fosfato, borato (tal como borax), óxido (tal como CaO), cianuro (tal como KCN), silicato (tal como metasilicato de sodio), amina (tal como trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina) y similares, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el material básico comprende hidróxido. En algunas modalidades, el material básico comprende hidróxido de amonio. En algunas modalidades, el material básico es hidróxido de amonio acuoso.

En algunas modalidades, se pone la sal de acetato de buprenorfina en contacto con desde alrededor de 0,5 equivalentes molares a alrededor de 20 equivalentes molares, o de alrededor de 1 equivalente molar a alrededor de 20 equivalentes molares, o de alrededor de 1 equivalente molar a alrededor de 10 equivalentes molares respecto a los moles iniciales de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a).

En algunas modalidades, en la etapa (b), se puede realizar la agitación de la mezcla mediante cualquier método adecuado,

tal como mezcla, agitación o sonicación de la mezcla. En algunas modalidades, en la etapa (b), se agita la mezcla durante un tiempo suficiente para extraer el contraión de ácido acético. En algunas modalidades, la mezcla de la etapa (a) se agita en la etapa (b) de alrededor de 1 hora a alrededor de 36 horas, o de alrededor de 1 hora a alrededor de 24 horas, o de alrededor de 2 horas a alrededor de 20 horas, o de alrededor de 2 horas a alrededor de 8 horas, o de alrededor de 3 horas a alrededor de 7 horas, o de alrededor de 4 a alrededor de 6 horas. En algunas modalidades, en la etapa (b), se agita la mezcla a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 90 °C, o de alrededor de 25 °C a alrededor de 60 °C, o de alrededor de 30 °C a alrededor de 45 °C.

En este primer método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, la base libre formada en la etapa (b) se aísla en la etapa (c), por ejemplo, mediante precipitación. Es posible utilizar cualesquiera métodos adecuados para aislar la base libre de buprenorfina. En algunas modalidades, se logra el aislamiento en la etapa (c) mediante filtración o mediante centrifugación para obtener el precipitado aislado.

En algunas modalidades, el método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina comprende adicionalmente de forma opcional la etapa (d), es decir, la repetición de las etapas (a) a (c) una o más veces. En algunas modalidades de la etapa (d), se repiten las etapas (a) a (c) una, dos, tres o al menos tres veces.

En algunas modalidades, la base libre aislada en la etapa (c) se puede procesar posteriormente. Por lo tanto, en algunas modalidades, el método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina puede comprender adicionalmente una etapa de suspensión del producto sólido aislado de la etapa (c) con una solución de suspensión. En algunas modalidades, la solución de suspensión que comprende una mezcla de agua y alcohol. En algunas modalidades, la solución de suspensión comprende IPA en agua, en la que el alcohol se encuentra presente en de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 40 % en peso, o de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 30 % en peso, o de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 30 % en peso. La base libre se puede aislar luego de la suspensión, tal como filtración o mediante centrifugación. En algunas modalidades, la temperatura de la suspensión es de alrededor de 5 °C a alrededor de 40 °C o de

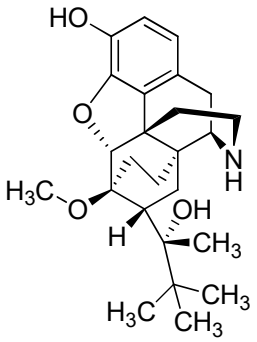
alrededor de 10 °C a alrededor de 35 °C o de alrededor de 15 °C a alrededor de 35 °C.

En algunas modalidades de dicho primer método, el ácido acético en la preparación de base libre de buprenorfina final se encuentra presente en menos de alrededor de 0,7 % en peso, en menos de alrededor de 0,5 % en peso, en menos de alrededor de 0,3 % en peso, en menos de alrededor de 0,2 % en peso o en menos de alrededor de 0,1 % en peso luego de que se llevó a cabo el primer método.

En otro aspecto, la descripción provee la base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método o mediante cualesquiera variaciones de este anteriormente descritas. En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método se encuentra esencialmente libre de impurezas.

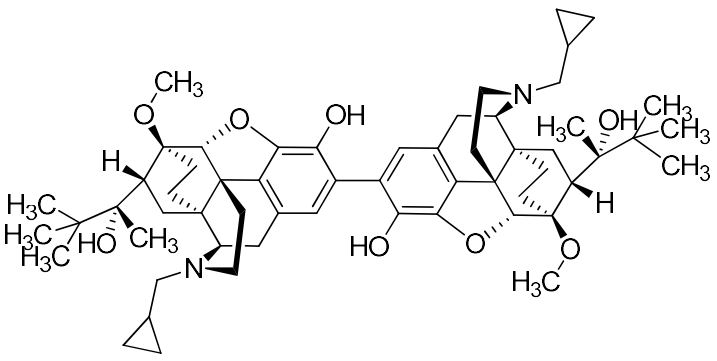
En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el

compuesto de fórmula (10):



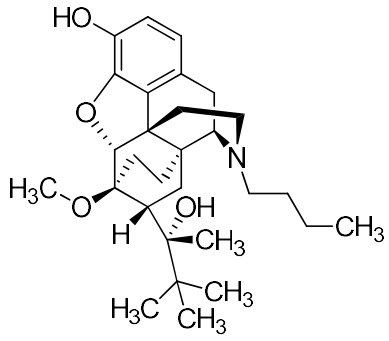
(10).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (11):



(11).

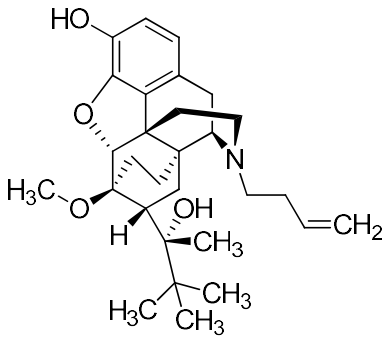
En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (12):



(12).

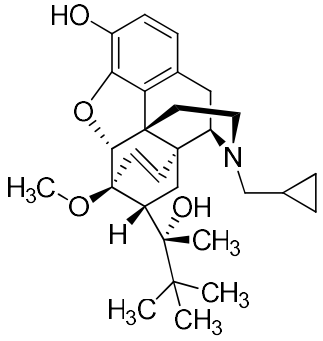
En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el

compuesto de fórmula (13):

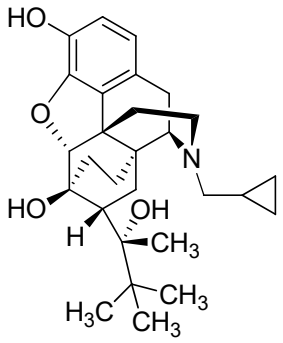


(13).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (14):



En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (15):



(15).

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) para la preparación de base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método es de alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en

peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) y de cualquier otra impureza o impurezas no específicamente identificadas en la presente para la preparación de base libre de buprenorfina preparada mediante el primer método es de alrededor de alrededor de 0,75 % en peso o menos, 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

De manera alternativa, se puede preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina mediante la extracción del contraión de ácido acético mediante métodos tales como calentamiento, evaporación a

presión atmosférica, evaporación a presión subatmosférica o cualquier combinación de estas.

Por consiguiente, un segundo método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, por ejemplo, a partir de acetato de buprenorfina tetrahidratado, comprende tratar una sal de acetato de buprenorfina a una presión, temperatura y durante un período de tiempo suficiente para extraer el ácido acético y agua, y de esa forma proveer la base libre de buprenorfina. En algunas modalidades, el tratamiento es a una temperatura de al menos alrededor de 30 °C en un período de tiempo suficiente para extraer el ácido acético y agua. En algunas modalidades, dicho tratamiento se lleva a cabo durante al menos 1 hora.

En algunas modalidades de este segundo método, se trata la sal de acetato de buprenorfina a presión subatmosférica, por ejemplo, a una presión de alrededor de 50 Torr a alrededor de 250 Torr, o de alrededor de 75 Torr a alrededor de 225 Torr, o de alrededor de 100 Torr a alrededor de 200 Torr, o de alrededor de 125 Torr a alrededor de 175 Torr. En algunas modalidades, dicho tratamiento se lleva a cabo a alrededor de 150 Torr.

En algunas modalidades de este segundo método, se trata la sal de acetato de buprenorfina a alrededor de una presión subatmosférica, por ejemplo, a una presión de alrededor de 620 Torr a alrededor de 780 Torr, o de alrededor de 670 Torr a alrededor de 780 Torr, o de alrededor de 700 Torr a alrededor de 780 Torr, o de alrededor de 740 Torr a alrededor de 780 Torr, o de alrededor de 750 Torr a alrededor de 770 Torr o de alrededor de 755 Torr a alrededor de 765 Torr. En algunas modalidades, dicho tratamiento se lleva a cabo a una presión atmosférica de alrededor de 760 Torr.

En algunas modalidades de este segundo método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, se trata dicha sal de acetato de buprenorfina a una temperatura de al menos alrededor de 45 °C, al menos alrededor de 50 °C o al menos alrededor de 65 °C. En algunas modalidades de este segundo método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, la temperatura de tratamiento es de alrededor de 50 °C a alrededor de 110 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 105 °C, o de alrededor de 60 °C a alrededor de 100 °C, o de alrededor de 65 °C a alrededor de 100 °C.

En algunas modalidades de este segundo método, el calentamiento a la temperatura de tratamiento dura al menos alrededor de 5 horas, al menos alrededor de 6 horas, al menos alrededor de 7 horas, durante al menos alrededor de 9 horas, al menos alrededor de 10 horas, al menos alrededor de 12 horas o dura el tiempo suficiente para formar la base libre de buprenorfina esencialmente pura.

En algunas modalidades, este segundo método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina comprende adicionalmente suspender la base libre con una solución de suspensión y filtrar la base libre sólida de ella. En algunas modalidades, la solución de suspensión comprende agua y un alcohol, tal como se describió anteriormente para el primer método.

En algunas modalidades de dicho segundo método, el ácido acético en la preparación de base libre final de buprenorfina se encuentra presente en menos de alrededor de 0,7 % en peso, en menos de alrededor de 0,5 % en peso, en menos de alrededor de 0,3 % en peso, en menos de alrededor de 0,2 % en peso o en menos de alrededor de 0,1 % en peso.

En otro aspecto, la descripción provee la base libre de buprenorfina preparada mediante el segundo método o mediante cualesquiera variaciones de este anteriormente descritas. En algunas modalidades, la preparación de base libre de buprenorfina preparada mediante el segundo método se encuentra esencialmente libre de impurezas.

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el segundo método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (10).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el segundo método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (11).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina

preparada mediante el segundo método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (12).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el segundo método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (13).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el segundo método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (14).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina

preparada mediante el segundo método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (15).

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) para la base libre de buprenorfina preparada mediante el segundo método es de alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) y de cualquier otra impureza o impurezas no específicamente identificadas en la presente para la base libre de buprenorfina preparada mediante el segundo método es

de alrededor de alrededor de 0,75 % en peso o menos, 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

Un tercer método de preparación de base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, por ejemplo, a partir de acetato tetrahidratado de buprenorfina, comprende las etapas de:

(a) disolver una sal de acetato de buprenorfina en una solución para formar una mezcla,

(b) filtrar opcionalmente la mezcla de la etapa (a),

(c) agregar un material básico a la mezcla en la etapa (a) o (b) para formar una segunda mezcla,

(d) agregar un antisolvente a la segunda mezcla producida en la etapa (c) para formar un precipitado de la base libre de buprenorfina y

(e) aislar el precipitado de la etapa (d).

En algunas modalidades de dicho tercer método para preparar

la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, la mezcla de la etapa (a) comprende un solvente orgánico. En algunas modalidades, el solvente orgánico comprende un alcohol. En algunas modalidades, el solvente orgánico comprende un alcohol seleccionado de metanol, etanol y alcohol isopropílico. En algunas modalidades, el alcohol se selecciona de metanol, etanol y alcohol isopropílico. En algunas modalidades, el alcohol es IPA. En algunas modalidades, se pone la sal de acetato de buprenorfina en contacto con al menos alrededor de 3,0 equivalentes en masa de la solución respecto a la masa inicial de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a).

En algunas modalidades de dicho tercer método, en la etapa (a), la mezcla se encuentra a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 90 °C. En algunas modalidades, en la etapa (a) la mezcla se encuentra a una temperatura de al menos alrededor de 20 °C, al menos alrededor de 40 °C, al menos alrededor de 50 °C, al menos alrededor de 55 °C o al menos alrededor de 60 °C. La mezcla se puede encontrar a una temperatura en el intervalo de temperatura especificado mediante varios métodos, tal como mediante el calentamiento de la mezcla o mediante el uso de una solución a una temperatura en el intervalo de temperatura especificado. En

algunas modalidades, se mezcla la mezcla hasta disolver en la solución sustancialmente toda la sal de acetato de buprenorfina.

En una modalidad de dicho tercer método, se disuelve sustancialmente toda la sal de acetato de buprenorfina cuando al menos alrededor de 80,0 % en peso, al menos alrededor de 85,0 % en peso, al menos alrededor de 90,0% en peso, al menos alrededor de 95,0 % en peso, al menos alrededor de 98,0 % en peso, al menos alrededor de 99,0 % en peso, al menos alrededor de 99,5 % en peso, al menos alrededor de 99,8 % en peso, al menos alrededor de 99,9 % en peso de la sal de acetato de buprenorfina.

En algunas modalidades de dicho tercer método, se filtra la mezcla de la etapa (a) en la etapa (b). La etapa de filtración (b) extrae sólidos sin disolver.

En algunas modalidades de dicho tercer método, en la etapa (c), se agregan de alrededor de 1,0 equivalente molar a alrededor de 20,0 equivalentes molares, o de alrededor de 1,0 equivalente molar a alrededor de 5,0 equivalentes molares, o de alrededor de 1,0 equivalente molar a alrededor de 2,0 equivalentes molares, o de alrededor de 1,0 equivalente molar

a alrededor de 1,2 equivalentes molares de material básico respecto a la cantidad de moles iniciales de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a) a la mezcla producida en la etapa (a) o (b).

En algunas modalidades de dicho tercer método, el material básico utilizado en la etapa (c) puede ser cualquier base adecuada para preparar la base libre de buprenorfina. En algunas modalidades, el material básico se selecciona de un hidróxido, carbonato, alcóxido, hidruro, fosfato, borato (tal como borax), óxido (tal como CaO), cianuro (tal como KCN), silicato (tal como metasilicato de sodio), amina (tal como trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina) y similares, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el material básico comprende un hidróxido. En algunas modalidades, el material básico comprende hidróxido de amonio. En algunas modalidades, el material básico es hidróxido de amonio acuoso.

En algunas modalidades de dicho tercer método, en la etapa (d), al menos alrededor de 3,0 equivalentes en masa del antisolvente respecto a la masa inicial de la sal de acetato en la etapa (a) se agregan a la segunda mezcla producida en la etapa (c) a efectos de proveer un precipitado de base

libre de buprenorfina.

En algunas modalidades del tercer método, el antisolvente consiste esencialmente en agua. En algunas modalidades, el antisolvente comprende una mezcla de agua y un alcohol. En algunas modalidades, en la mezcla de agua y alcohol, el alcohol comprende IPA. En algunas modalidades, en la mezcla de agua y alcohol, el alcohol es IPA. En algunas modalidades, la mezcla de agua y alcohol es de alrededor de 95:5 a alrededor de 50:50 agua:alcohol por volumen, o de alrededor de 90:10 a alrededor de 60:40 agua:alcohol por volumen, o de alrededor de 85:15 a alrededor de 70:30 agua:alcohol por volumen. En algunas modalidades, la mezcla de agua y alcohol es de alrededor de 80:20 agua:alcohol por volumen. En algunas modalidades, la mezcla de agua y alcohol es de alrededor de 95:5 a alrededor de 50:50 agua:IPA por volumen, o de alrededor de 90:10 a alrededor de 60:40 agua:IPA por volumen, o de alrededor de 85:15 a alrededor de 70:30 agua:IPA por volumen. En algunas modalidades, la mezcla de agua y alcohol es de alrededor de 80:20 agua:IPA por volumen.

En algunas modalidades del tercer método, el tiempo mínimo para la formación de un precipitado de base libre de buprenorfina en la etapa (d) es de alrededor de 0,1 hora. En

algunas modalidades, el tiempo para la formación de un precipitado de base libre de buprenorfina es de alrededor de 0,1 horas a alrededor de 10,0 horas, o de alrededor de 0,1 horas a alrededor de 6,0 horas, o de alrededor de 0,2 horas a alrededor de 5,0 horas, o de alrededor de 0,1 horas a alrededor de 3,0 horas, o de alrededor de 0,3 horas a alrededor de 3,0 horas, o de alrededor de 0,5 horas a alrededor de 3,0 horas.

Opcionalmente, en algunas modalidades del tercer método, se agrega un cristal de semilla en la etapa (d). En particular, el cristal de semilla comprende base libre de buprenorfina. Se puede agregar el cristal de semilla en una cantidad suficiente para iniciar la precipitación o asistir en la precipitación de la base libre de buprenorfina de la segunda mezcla. En algunas modalidades, se agrega de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 10 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 9 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 8 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 7 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 6 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 5 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 4 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 3 % en peso, o de alrededor de 0,1 %

en peso a alrededor de 2 % en peso, o de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 1 % en peso, o de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 0,8 % en peso, o de alrededor de 0,3 % en peso a alrededor de 0,7 % en peso, o de alrededor de 0,4 % en peso a alrededor de 0,6 % en peso, o de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 0,5 % en peso del cristal de semilla a la segunda mezcla de la etapa (d) respecto a la masa inicial de la sal de acetato en la etapa (a). En algunas modalidades, se agrega de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 9 % en peso, o de alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 9 % en peso, o de alrededor de 1 % en peso a alrededor de 5 % en peso, de alrededor de 2 % en peso a alrededor de 4 % en peso del cristal de semilla a la segunda mezcla de la etapa (d) respecto a la masa inicial de la sal de acetato en la etapa (a).

En algunas modalidades, se agrega el cristal de semilla a una temperatura adecuada que inicia la precipitación de la base libre de buprenorfina. En algunas modalidades, la segunda mezcla de la etapa (d) se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, o de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor de 65 °C cuando se agrega el cristal de semilla.

En algunas modalidades de dicho tercer método, se aísla la base libre de buprenorfina preparada en la etapa (d) en la etapa (e). En algunas modalidades, se logra el aislamiento mediante filtración. En algunas modalidades, se lleva a cabo el aislamiento en la etapa (e) a una temperatura de al menos alrededor de 70 °C, al menos alrededor de 65 °C, al menos alrededor de 60 °C, al menos alrededor de 50 °C o al menos alrededor de 40 °C.

En algunas modalidades, dicho tercer método para preparar la base libre de buprenorfina comprende adicionalmente la etapa de suspensión de la base libre obtenida a partir de la etapa (e) con una solución de suspensión. En algunas modalidades, la solución de suspensión comprende agua o una mezcla de agua y un alcohol. En algunas modalidades, el alcohol comprende IPA. Luego de la formación de dicha suspensión, se puede aislar la base libre de la suspensión, por ejemplo, mediante filtración o mediante centrifugación.

En algunas modalidades de dicho tercer método, el ácido acético en la preparación de base libre final de buprenorfina se encuentra presente en menos de alrededor de 0,7 % en peso, en menos de alrededor de 0,5 % en peso, en menos de alrededor

de 0,3 % en peso, en menos de alrededor de 0,2 % en peso o en menos de alrededor de 0,1 % en peso.

En otro aspecto, la descripción provee la base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método o mediante cualesquiera variaciones de este anteriormente descritas. En algunas modalidades, la preparación de base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método se encuentra esencialmente libre de impurezas.

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (10).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el

compuesto de fórmula (11).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (12).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (13).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el

compuesto de fórmula (14).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (15).

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) para la base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método es de alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y

(15) y de cualquier otra impureza o impurezas no específicamente identificadas en la presente para la base libre de buprenorfina preparada mediante el tercer método es de alrededor de alrededor de 0,75 % en peso o menos, 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

Un cuarto método de preparación de base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, por ejemplo, a partir de acetato de buprenorfina tetrahidratado, comprende:

(a) calentar una mezcla de una sal de acetato de buprenorfina y una solución acuosa para proveer la base libre de buprenorfina precipitada y

(b) filtrar la mezcla de la etapa (a) para proveer la base libre de buprenorfina a partir del precipitado.

En algunas modalidades de dicho cuarto método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato

de buprenorfina, la solución acuosa consiste esencialmente en agua. En algunas modalidades de dicho cuarto método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, la solución acuosa comprende una mezcla de agua y un alcohol. En algunas modalidades, en la mezcla de agua y alcohol, el alcohol comprende IPA. En algunas modalidades, en la mezcla de agua y alcohol, el alcohol es IPA. En algunas modalidades, la mezcla de agua y alcohol es de alrededor de 95:5 a alrededor de 50:50 agua:alcohol por volumen, o de alrededor de 90:10 a alrededor de 60:40 agua:alcohol por volumen, o de alrededor de 85:15 a alrededor de 70:30 agua:alcohol por volumen. En algunas modalidades, la mezcla de agua y alcohol es de alrededor de 80:20 agua:alcohol por volumen. En algunas modalidades, la mezcla de agua y alcohol es de alrededor de 95:5 a alrededor de 50:50 agua:IPA por volumen, o de alrededor de 90:10 a alrededor de 60:40 agua:IPA por volumen, o de alrededor de 85:15 a alrededor de 70:30 agua:IPA por volumen. En algunas modalidades, la mezcla de agua y alcohol es de alrededor de 80:20 agua:IPA por volumen.

En algunas modalidades de dicho cuarto método para preparar la base libre de buprenorfina, se calienta la mezcla a una temperatura de alrededor de 70 °C a alrededor de 90 °C.

En algunas modalidades, el cuarto método comprende adicionalmente lavar el producto sólido filtrado de la etapa (b) con una segunda solución acuosa una o más veces. La segunda solución acuosa puede ser agua o una mezcla de agua y alcohol, tal como antecede.

En algunas modalidades, el cuarto método comprende adicionalmente la etapa de secar el producto sólido filtrado de la etapa (b).

En algunas modalidades de dicho cuarto método, el ácido acético en la preparación de base libre final de buprenorfina se encuentra presente en menos de alrededor de 0,7 % en peso, en menos de alrededor de 0,5 % en peso, en menos de alrededor de 0,3 % en peso, en menos de alrededor de 0,2 % en peso o en menos de alrededor de 0,1 % en peso.

En otro aspecto, la descripción provee la base libre de buprenorfina preparada mediante el cuarto método o mediante cualesquiera variaciones de este anteriormente descritas. En algunas modalidades, la preparación de base libre de buprenorfina preparada mediante el cuarto método se encuentra esencialmente libre de impurezas.

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el cuarto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (10).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el cuarto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (11).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el cuarto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (12).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el cuarto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (13).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el cuarto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (14).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el cuarto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (15).

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) para la base libre de buprenorfina preparadas mediante el cuarto método es de alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) y de cualquier otra impureza o impurezas no específicamente identificadas en la presente para la base libre de buprenorfina preparadas mediante el cuarto método es de alrededor de alrededor de 0,75 % en peso o menos, 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de

0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

Un quinto método de preparación de base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, por ejemplo, a partir de acetato tetrahidratado de buprenorfina, comprende:

(a) mezclar una sal de acetato de buprenorfina en un solvente para formar una mezcla,

(b) calentar la mezcla a reflujo a una temperatura de reflujo y extraer el acetato como ácido acético en la fase de vapor,

(c) enfriar la mezcla para proveer base libre de buprenorfina precipitada y

(d) aislar la base libre de buprenorfina.

En algunas modalidades de dicho quinto método para preparar la base libre de buprenorfina a partir de una sal de acetato de buprenorfina, la etapa (d) de aislamiento comprende el filtrado de la base libre de buprenorfina de la etapa (c).

En algunas modalidades de dicho quinto método, el solvente comprende un solvente orgánico. En algunas modalidades, es posible seleccionar el solvente orgánico de hexano, heptano,

IPA, metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, acetonitrilo, acetato de etilo, metil etil cetona, metil isobutil cetona, ciclohexano, tolueno, tetrahidrofurano y cualquier mezcla de dos o más de estos.

En cualquiera de las modalidades anteriores del quinto método, la eliminación del ácido acético puede ser llevada a cabo con un condensador en combinación con un cabezal de destilación o una trampa Dean-Stark.

En algunas modalidades de dicho quinto método, el ácido acético en la preparación de base libre final de buprenorfina se encuentra presente en menos de alrededor de 0,7 % en peso, en menos de alrededor de 0,5 % en peso, en menos de alrededor de 0,3 % en peso, en menos de alrededor de 0,2 % en peso o en menos de alrededor de 0,1 % en peso.

En otro aspecto, la descripción provee una base libre de buprenorfina preparada mediante el quinto método o mediante cualesquiera variaciones de este anteriormente descritas. En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el quinto método se encuentra esencialmente libre de impurezas.

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el quinto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (10).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el quinto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (11).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el quinto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (12).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el quinto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (13).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el quinto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (14).

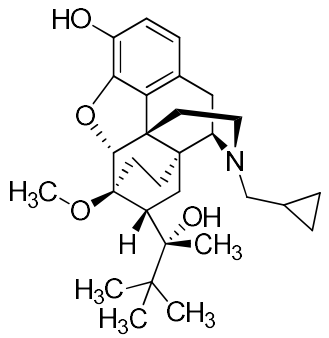
En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante el quinto método comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (15).

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) para la base libre de buprenorfina preparadas mediante el quinto método es de alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15) y de cualquier otra impureza o impurezas no específicamente identificadas en la presente para la base libre de buprenorfina preparadas mediante el quinto método es de alrededor de alrededor de 0,75 % en peso o menos, 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o

alrededor de 0,20 % en peso o menos.

En un aspecto adicional, la descripción adicionalmente provee otras sales de buprenorfina preparadas a partir de la base libre, en cuyo caso la base libre se prepara a partir de una sal de acetato de buprenorfina, tal como se describió en la presente. Por consiguiente, en algunas modalidades, la sal de buprenorfina puede estar representada por la fórmula (1c):



$nH^+ X^{n-}$

(1c)

o un solvato de esta,

en la que X^{n-} es un anión y n es 1, 2 o 3. En determinadas modalidades, X^{n-} es un anión seleccionado del grupo que consiste en F^-, Cl^-, Br^-, I^-, valerato, acetato, meconato, salicilato, barbiturato, succinato, tartrato, maleato,

fumarato, citrato, metanosulfonato, tosilato, trifluoroacetato, oxalato, perclorato, NO_3^-, HSO_4^-, SO_4^{2-}, $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-}, PO_4^{3-}, $[(NH_4)HPO_4]^-$, $[(NH_4)_2PO_4]^-$ y $HCOO^-$. En otra modalidad, X^{n-} es Cl^-.

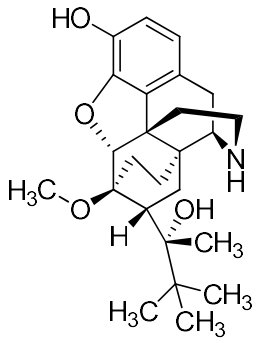
Es posible obtener una sal de fórmula (1c) mediante la adición de un ácido $H^+_nX^{n-}$ a la base libre de buprenorfina.

En algunas modalidades, se selecciona el ácido $H^+_nX^{n-}$ del grupo que consiste en HCl, H_2SO_4, H_3PO_4 y HCOOH. En otra modalidad, el ácido $H^+_nX^{n-}$ es HCl.

En algunas modalidades, la cantidad de ácido agregado a la base libre de buprenorfina es de alrededor de 0,5 equivalentes molares a alrededor de 10 equivalentes molares con base en los equivalentes molares totales de la base libre presente en la composición. En algunas modalidades, la cantidad de ácido es de alrededor de 1 equivalente molar a alrededor de 6 equivalentes molares. En algunas modalidades, la cantidad de ácido es de alrededor de 2 equivalentes molares a alrededor de 3 equivalentes molares. En algunas modalidades, la cantidad de ácido es de alrededor de 2,2 equivalentes molares a alrededor de 2,6 equivalentes molares.

En algunas modalidades, la sal de fórmula (1c) puede ser un anhidrato, un solvato o un hidrato. En algunas modalidades, la sal de fórmula (1c) es un anhidrato. En algunas modalidades, la sal de fórmula (1c) es un hidrato y el hidrato es un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato En algunas modalidades, el hidrato es un tetrahidrato.

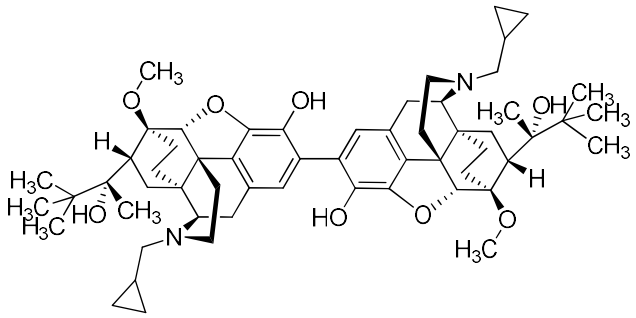
En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (10):



(10).

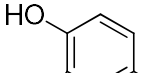
En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina

preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (11):



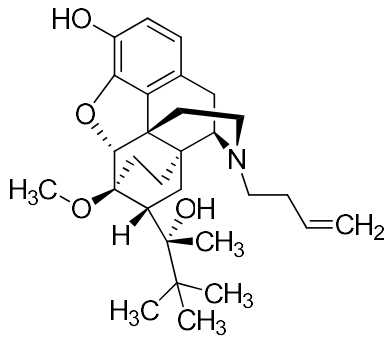
(11).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de



fórmula (12):

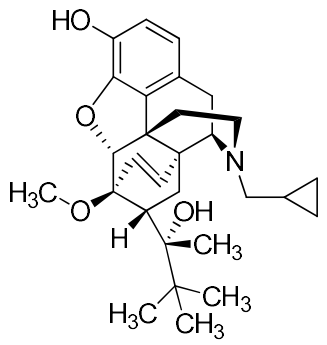
En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (13):



(13).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina

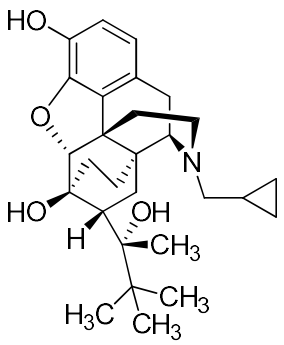
preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (14):



(14).

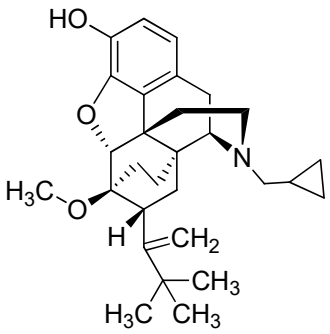
En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de

fórmula (15):



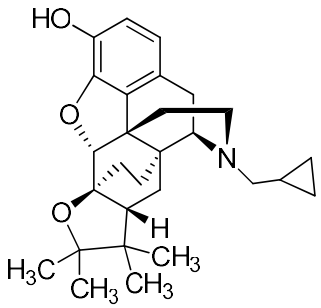
(15).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (16):



(16).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (17):

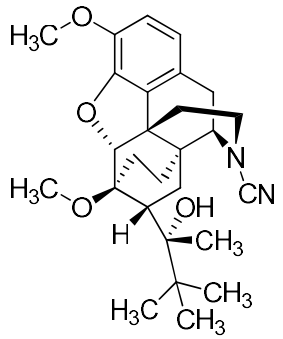


(17).

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o

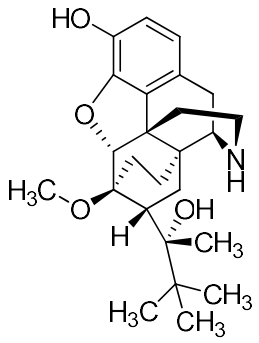
menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (18):

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (19):



(19).

En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (10):



(10)

o una sal de este.

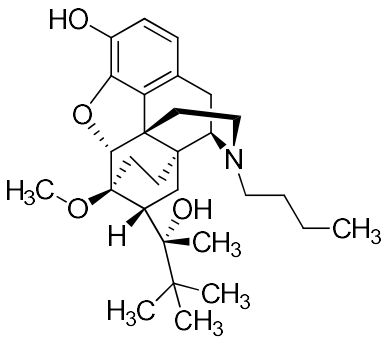
En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos antemencionados comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos,

alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (11):

(11)

o una sal de este.

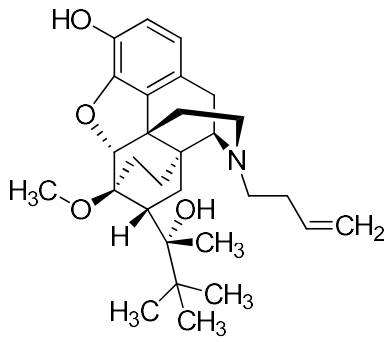
En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (12):



(12)

o una sal de este.

En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (13):

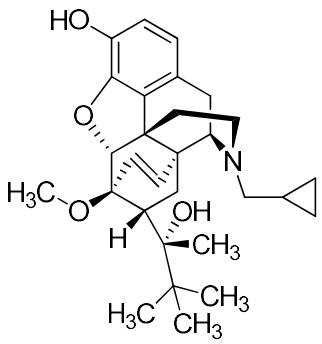


(13)

o una sal de este.

En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los

métodos anteriores comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (14):



(14)

o una sal de este.

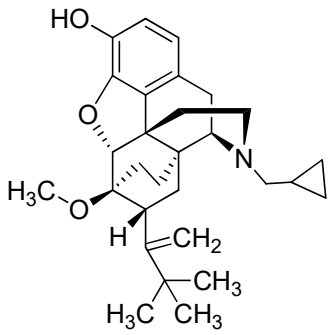
En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos,

alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (15):

(15)

o una sal de este.

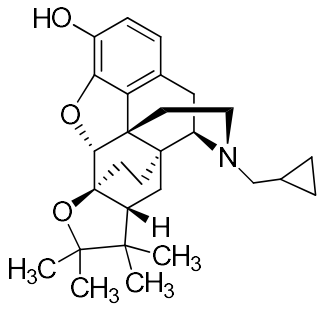
En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (16):



(16)

o una sal de este.

En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (17):

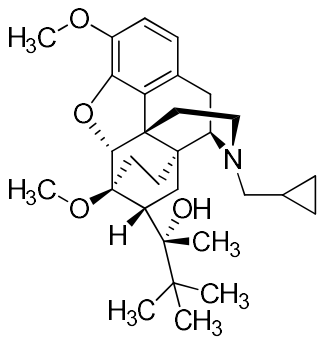


(17)

o una sal de este.

En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los

métodos anteriores comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos, alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (18):



(18)

o una sal de este.

En algunas modalidades, una sal preparada a partir de la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos, alrededor de 0,09 % en peso o menos, alrededor de 0,08 % en peso o menos, alrededor de 0,07 % en peso o menos,

alrededor de 0,06 % en peso o menos o alrededor de 0,05 % en peso o menos de una impureza representada por el compuesto de fórmula (19):

o una sal de este.

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos antemencionados y las sales y composiciones farmacéuticas preparadas a partir de ella se encuentran esencialmente libres de impurezas. En algunas modalidades, el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18) y (19) que pueden estar presentes para la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos antemencionados y las sales preparadas a partir de esta es de alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de

0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos o alrededor de 0,20 % en peso o menos.

En algunas modalidades, la cantidad total de impurezas, lo que incluye el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18) y (19), para la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos antemencionados y las sales preparadas a partir de esta es de alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos, alrededor de 0,20 % en peso o menos, alrededor de 0,15 % en peso o menos o alrededor de 0,10 % en peso o menos.

En algunas modalidades, la cantidad total de impurezas, lo que incluye el nivel combinado de impurezas de los compuestos de fórmula (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17),

(18) y (19) que pueden encontrarse presentes y cualquier otra impureza o impurezas no específicamente identificadas en la presente, para la preparación de base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos antemencionados y las sales preparadas a partir de esta es de alrededor de 0,75 % en peso o menos, alrededor de 0,70 % en peso o menos, alrededor de 0,65 % en peso o menos, alrededor de 0,60 % en peso o menos, alrededor de 0,55 % en peso o menos, alrededor de 0,50 % en peso o menos, alrededor de 0,45 % en peso o menos, alrededor de 0,40 % en peso o menos, alrededor de 0,35 % en peso o menos, alrededor de 0,30 % en peso o menos, alrededor de 0,25 % en peso o menos, alrededor de 0,20 % en peso o menos, alrededor de 0,15 % en peso o menos o alrededor de 0,10 % en peso o menos.

En algunas modalidades, la cantidad de impurezas específicas de los compuestos de fórmulas (10) a (19), particularmente los compuestos de fórmulas (10) a (15), para la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores y las sales y composiciones farmacéuticas preparadas a partir de esta se encuentra al nivel de umbral (o umbral límite) especificado por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), lineamientos/monografías de ICH, FDA, o EMA para buprenorfina o por debajo de este. En algunas

modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores, y las sales y composiciones farmacéuticas preparadas a partir de esta, tiene una cantidad de todas las impurezas enumeradas en la siguiente Tabla 2 que se encuentra al nivel del umbral límite o valor de umbral (en % en peso) provisto en la Tabla 2 o por debajo de dicho nivel.

Tabla 2

Impureza (Designación ICH/EMA)	Medido Nivel de impureza [1]	umbral límite[2]	Valor de umbral (EMA) [2]
Compuesto de fórmula (10) (Impureza B)	ND	< 0,10 %	NMT 0,20 %
Compuesto de fórmula (11) (Impureza G)	ND	NMT 0,10 %	NMT 0,15 %
Compuesto de fórmula (12) (Impureza H)	0,05 %	NMT 0,10 %	NMT 0,25 %
Compuesto de fórmula (13) (Impureza A)	ND	NMT 0,20 %	NMT 0,20 %
Compuesto de fórmula (14) (Impureza J)	0,07 %	NMT 0,10 %	NMT 0,20 %
Compuesto de fórmula (15) (Impureza E)	ND	< 0,10 %	No provisto
Compuesto de fórmula (16) (Impureza F)	ND	NMT 0,10 %	NMT 0,20 %
Compuesto de fórmula (17)			

Compuesto de fórmula (19) (Impureza C)	ND	< 0,10 %	No provisto
Impurezas no específicamente identificadas en la presente	0,00 %	NMT 0,10 %	NMT 0,10 %
Impureza total	0,12 %	NMT 0,65 %	NMT 0,70 %

[1] ND = No detectado, NT = No evaluado [2] NMT = No más de

En algunas modalidades, la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores, y las sales y composiciones farmacéuticas preparadas a partir de esta, se caracteriza por un perfil de impureza medido para todas las impurezas enumeradas en la Tabla 2 anterior que se

encuentran al nivel del perfil de impureza medido provisto en la Tabla 2 o por debajo de dicho nivel.

En algunas modalidades, se convierte la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos antemencionados en una sal farmacéuticamente aceptable de esta mediante la reacción de la base libre de buprenorfina con un ácido adecuado conforme a la guía de la presente descripción o mediante cualquiera de una variedad de métodos conocidos a la luz de la presente descripción. En una modalidad, se convierte la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados en clorhidrato de buprenorfina mediante la reacción de base libre de buprenorfina con HCl. En una modalidad, se convierte la base libre de buprenorfina preparada mediante cualquiera de los métodos anteriores en la sal de ácido levulínico de buprenorfina mediante la reacción de base libre de buprenorfina con ácido levulínico.

4.5 Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la descripción provee adicionalmente composiciones farmacéuticas de compuestos de buprenorfina preparadas conforme a los métodos descritos en la presente,

los que incluyen las sales, solvatos, hidratos y formas cristalinas correspondientes, y particularmente, sales farmacéuticamente aceptables de buprenorfina.

Por consiguiente, en algunas modalidades, una composición farmacéutica de la descripción comprende una sal de acetato de buprenorfina. En algunas modalidades, una composición farmacéutica de la descripción comprende una sal de clorhidrato de buprenorfina. En algunas modalidades, una composición farmacéutica de la descripción comprende una sal de levulinato de buprenorfina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende buprenorfina en forma anhidra. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un hidrato de buprenorfina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un hidrato de acetato de buprenorfina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende acetato tetrahidratado de buprenorfina.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende buprenorfina, un hidrato de esta o una forma cristalina particular de esta preparados mediante cualquiera de los métodos antemencionados para preparar el compuesto de fórmula (1), sus hidratos y forma cristalina, tal como se describió

en la presente, particularmente en la Sección 4.3 de la descripción y en los ejemplos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende buprenorfina, un hidrato de esta o una forma cristalina particular de esta con el nivel de impurezas descrito en la presente, lo que incluye el nivel de impurezas para los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15), tal como se describió en la presente.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una base libre de buprenorfina preparada mediante un método de la descripción.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una base libre de buprenorfina con el nivel de impurezas descrito en la presente, lo que incluye el nivel de impurezas para uno o más de los compuestos de fórmulas (10), (11), (12), (13), (14) y (15), tal como se describió en la presente.

Tal como se describió en la presente en forma adicional, es posible utilizar los compuestos y composiciones de buprenorfina de la descripción solos o en combinación con

otros agentes terapéuticos para tratar una afección en un animal que lo necesita. Por consiguiente, en algunas modalidades, se formula la composición farmacéutica de forma que contenga un compuesto de buprenorfina de la descripción sin otros agentes terapéuticos. En otras modalidades, se formula la composición farmacéutica de forma que contenga un compuesto de buprenorfina de la descripción (un primer agente terapéutico) y uno o más de otros agentes terapéuticos (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos en segundo lugar).

Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden encontrarse en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, particulados múltiples, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, cápsulas que contienen polvos, cápsulas que contienen perlas o particulados múltiples, grageas, formulaciones orales de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, aerosoles, atomizadores, formulaciones para inhalación, sistemas de administración transdérmica (por ejemplo, parches, aerosoles, atomizadores, geles, bálsamos, ungüentos), formulaciones intraoculares, dispositivos de administración transmucosal (por ejemplo, para administración gingival, bucal, intranasal, rectal, vaginal o sublingual) o

cualquiera otra forma adecuada de uso. En algunas modalidades, la composición se encuentra en forma de una cápsula (véase, por ejemplo, la patentes estadounidense n.° 5 698 155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen en Radebough *et ál.*, «Preformulation», págs. 1447-1676 en *Remington's Pharmaceutical Sciences Vol. 2* (Gennaro, ed., 19.ª ed., Mack Publishing, Easton, Pennsylvania, EUA, 1995), el que se incorpora a la presente mediante esta referencia.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción preferentemente comprenden una cantidad adecuada de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para proveer la forma para la administración adecuada a un animal a través de la vía particular. Dichos excipientes farmacéuticos pueden ser seleccionados de entre diluyentes, agentes de suspensión, solubilizantes, aglutinantes, desintegrantes, amortiguadores, deslizantes, conservantes, agentes colorantes, antioxidantes, lubricantes y similares. Los excipientes farmacéuticos pueden ser un líquido, tal como agua o un aceite, lo que incluye aceites de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos pueden ser solución

salina, goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, pueden utilizarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una modalidad preferida, un excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Se pueden emplear también soluciones salinas y soluciones de dextrosa y glicerol acuosas como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos aceptables también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Si así se desea, la composición también puede contener cantidades pequeñas de agentes humectantes, agentes emulsionantes o agentes amortiguadores de pH. En *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Asociación farmacéutica americana, Washington DC, Washington, EUA, 1986) se describen ejemplos específicos de excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados para formular formas de dosificación particulares.

En algunas modalidades, se formulan las composiciones farmacéuticas o compuestos de buprenorfina de la descripción para administración transdérmica, tal como mediante un parche transdérmico. Un parche transdérmico puede comprender, por ejemplo, un compuesto de buprenorfina de la descripción contenido en un yacimiento o una matriz, y un adhesivo, lo que permite al dispositivo transdérmico adherirse a la piel y también permite el pasaje del compuesto de buprenorfina de la descripción desde el dispositivo transdérmico a través de la piel de un animal. En otra modalidad, un parche transdérmico puede comprender, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de buprenorfina de la descripción contenido en un yacimiento o una matriz, y un adhesivo, lo que permite al dispositivo transdérmico adherirse a la piel y también permite el pasaje de la composición farmacéutica desde el dispositivo transdérmico a través de la piel del animal.

Se describen formulaciones transdérmicas adecuadas en las patentes estadounidenses de n.° 6 264 980, 6 344 211, RE41 408, RE41 489 y RE41 571, las publicaciones de solicitudes de patente de n.° 2010/0119585 y 2014/0363487, y las publicaciones de patente internacionales de n.° WO

2013/088254, WO 2014/090921 y WO 2014/195352, cada uno de los cuales se incorpora en la presente mediante esta referencia. Una formulación transdérmica adecuada comprende una capa protectora impermeable (por ejemplo, base libre de buprenorfina) y una capa adhesiva sensible a la presión en la capa protectora impermeable de buprenorfina. La capa adhesiva sensible a la presión es la capa que se pone en contacto con la piel. La capa adhesiva sensible a la presión comprende al menos un adhesivo sensible a la presión con base en polímeros, una cantidad efectiva a fines analgésicos de base libre de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un ácido carboxílico. El ácido carboxílico se encuentra presente en una cantidad suficiente, de forma que la cantidad efectiva a fines analgésicos de buprenorfina se solubilice en el ácido carboxílico para formar una mezcla y de esa manera la mezcla de buprenorfina y ácido carboxílico forme depósitos dispersos en la capa adhesiva sensible a la presión. El ácido carboxílico se selecciona de ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de estos. En una modalidad, el ácido carboxílico es ácido levulínico. En otra modalidad, el adhesivo sensible a la presión se basa en polisiloxano. En otra modalidad, el adhesivo sensible a la presión se basa en polisiloxano y el ácido carboxílico es ácido levulínico.

En algunas modalidades, se administra la buprenorfina en el sistema transdérmico para proveer, por ejemplo, un intervalo de dosificación de alrededor de 24 horas, un intervalo de dosificación de alrededor de 3 días o un intervalo de dosificación de alrededor de 7 días. En algunas modalidades, el sistema de buprenorfina transdérmico puede formularse para administrar buprenorfina, por ejemplo, a una velocidad de alrededor de 0,001 mcg/hora a alrededor de 50 mcg/hora, o de alrededor de 0,01 mcg/hora a alrededor de 40 mcg/hora, o de alrededor de 0,05 mcg/hora a alrededor de 30 mcg/hora, o de alrededor de 0,1 mcg/hora a alrededor de 20 mcg/hora o de alrededor de 0,5 mcg/hora a alrededor de 10 mcg/hora. En algunas modalidades, el sistema de buprenorfina transdérmico puede formularse para administrar buprenorfina, por ejemplo, a una velocidad de alrededor de 0,001 mcg/hora a alrededor de 5 mcg/hora, o de alrededor de 0,01 mcg/hora a alrededor de 4 mcg/hora, o de alrededor de 0,05 mcg/hora a alrededor de 3 mcg/hora, o de alrededor de 0,1 mcg/hora a alrededor de 2 mcg/hora o de alrededor de 0,5 mcg/hora a alrededor de 1 mcg/hora. En algunas modalidades, es posible formular el sistema de buprenorfina transdérmico para que administre buprenorfina, por ejemplo, a una velocidad de alrededor de 50 mcg/hora, alrededor de 40 mcg/hora, alrededor de 30 mcg/hora,

alrededor de 20 mcg/hora, alrededor de 10 mcg/hora, alrededor de 5 mcg/hora, alrededor de 4 mcg/hora, alrededor de 3 mcg/hora, alrededor de 2 mcg/hora, alrededor de 1 mcg/hora, alrededor de 0,5 mcg/hora, alrededor de 0,1 mcg/hora, alrededor de 0,05 mcg/hora, alrededor de 0,01 mcg/hora o alrededor de 0,001 mcg/hora.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración oral. Una composición farmacéutica de la descripción a ser administrada en forma oral puede encontrarse, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, grageas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes, comprimidos de disolución rápida (tales como para administración sublingual), tiras de disolución rápida (tales como para administración bucal) o elíxires. Cuando se incorpora la buprenorfina u otro agente terapéutico (por ejemplo, un segundo agente) a comprimidos orales, dichos comprimidos pueden ser producidos mediante compresión, ser triturados, tener recubrimiento entérico, tener recubrimiento azucarado, tener una película de recubrimiento, haberse comprimido múltiples veces o tener múltiples capas.

Una composición farmacéutica administrada por vía oral puede

contener uno o más agentes adicionales tales como, por ejemplo, agentes endulzantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina, agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes y estabilizadores para proporcionar formas de dosificación farmacéuticamente agradables al gusto. En *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman *et ál.*, eds., 2.ª ed., Marcel Dekker, Inc., 1989 y 1990) se describen técnicas y composiciones para producir formas de dosificación orales sólidas. También se describen técnicas y composiciones para producir comprimidos (mediante compresión y moldeo), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras en King, «Tablets, Capsules and Pills», págs. 1553-1593 en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Osol, ed., 16.ª ed., Mack Publishing, Easton, Pennsylvania, EUA, 1980). Las formas de dosificación oral líquidas pueden incluir suspensiones, emulsiones y soluciones acuosas y no acuosas. En *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* (Lieberman *et ál.*, eds., 2.ª ed., Marcel Dekker, Inc., 1996 y 1998) se describen técnicas y composiciones para producir formas de dosificación orales líquidas.

Cuando se formula la buprenorfina o el segundo agente terapéutico para administración parenteral mediante inyección

(por ejemplo, infusión continua o inyección de bolo), la formulación puede encontrarse en forma de una suspensión, solución o emulsión en un vehículo oleoso o acuoso, y dichas formulaciones pueden comprender en forma adicional aditivos farmacéuticamente necesarios, tales como uno o más agentes amortiguadores, agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes y similares. Cuando se pretende inyectar en forma parenteral la formulación de la descripción, esta puede encontrarse, por ejemplo, en forma de una solución estéril isotónica. La formulación también puede encontrarse en forma de un polvo (por ejemplo, liofilizado) adaptado para la reconstitución como una formulación inyectable.

En algunas modalidades, se adapta una composición farmacéutica de la descripción para administración intravenosa. Normalmente, dichas composiciones comprenden amortiguador acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente de solubilización. Opcionalmente, una composición farmacéutica para administración intravenosa puede incluir un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se proporcionan ya sea separados o mezclados en una forma de

dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente como una ampolla o sachet que indica la cantidad de agente activo. Cuando se pretende administrar la composición farmacéutica de la descripción por infusión, es posible suministrarlo, por ejemplo, con un frasco de infusión que contiene agua de grado farmacéutico estéril o solución salina. Cuando la composición se administra por inyección se administra mediante inyección, es posible proveer una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de forma tal que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Cuando se pretende administrar una composición farmacéutica de la descripción mediante inhalación, es posible formularla en un aerosol en seco o una solución acuosa o parcialmente acuosa.

En algunas modalidades, es posible administrar las composiciones farmacéuticas de la descripción en vesículas, en particular en un liposoma (véanse, Langer, «New Methods of Drug Delivery», *Science* 249:1527-1533 (1990) (en adelante, «Langer») y Treat *et ál.*, «Liposome Encapsulated Doxorubicin Preliminary Results of Phase I and Phase II Trials», págs.

317-327 y 353-365 en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* (1989)).

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden ser administradas en una forma de liberación inmediata. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden ser administradas en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida. Las composiciones de liberación controlada o liberación sostenida pueden tener un fin común de mejora de la terapia con fármacos en comparación con los resultados logrados mediante sus contrapartes no controladas o de liberación no sostenida. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o liberación sostenida incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida y el cumplimiento mejorado. De manera adicional, las composiciones de liberación controlada o liberación sostenida pueden afectar en forma favorable el momento de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre de buprenorfina y/u otro agente terapéutico, y de esa forma pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o liberación

sostenida pueden tener un componente de liberación inmediata que inicialmente libera una cantidad de buprenorfina u otro agente terapéutico para producir en forma inmediata el efecto terapéutico o profiláctico deseado y luego libera en forma gradual y continua otras cantidades de buprenorfina u otro agente terapéutico para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período extenso de tiempo. Con el fin de mantener un nivel constante de buprenorfina y/u otro agente terapéutico en el cuerpo, es posible adaptar la composición farmacéutica a la liberación del o de los ingredientes activos de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de activos metabolizados y excretados del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede ser desencadenada por cualquiera de las diversas condiciones que incluyen, de modo no taxativo, cambios en pH, cambios en temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua u otros compuestos o condiciones fisiológicas.

Los medios de liberación controlada y liberación sostenida que pueden adaptarse para ser utilizados conforme a la descripción pueden ser seleccionados de entre los conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo,

los descritos en las patentes estadounidenses de n.° 3 845 770, 3 916 899, 3 536 809, 3 598 123, 4 008 719, 5 674 533, 5 059 595, 5 591 767, 5 120 548, 5 073 543, 5 639 476, 5 354 556 y 5 733 566, cuyos contenidos se incorporan a la presente mediante esta referencia. Es posible emplear dichas formas de dosificación para proveer la liberación controlada o liberación sostenida de uno o ambos ingredientes activos, por ejemplo, con hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de capas múltiples, micropartículas, multiparticulados, liposomas, microesferas o una combinación de estos para proveer el perfil de liberación deseado en diversas proporciones. Las formulaciones de liberación controlada o liberación sostenida adecuadas conocidas en la técnica que incluyen las descritas en la presente pueden ser adaptadas para ser utilizadas con los ingredientes activos de la descripción. Véase también Goodson, *Dental Applications*, en «Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluation», Langer y Wise, eds., CRC Press, Capítulo 6, págs. 115-138 (1984). Otros sistemas de liberación controlada o liberación sostenida que se discuten en la reseña de Langer pueden adaptarse para su uso conforme a la descripción. En algunas modalidades, es posible utilizar

una bomba, por ejemplo, Saudek *et ál.*, «A Preliminary Trial of the Programmable Implantable Medication System for Insulin Delivery», *New Engl. J. Med.* 321:574-579 (1989)). En algunas modalidades, es posible implantar materiales poliméricos, por ejemplo, Langer *et ál.*, «Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review», *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* C23(1):61-126 (1983).

Cuando se encuentra en una forma de dosificación oral como un comprimido o una píldora, una composición farmacéutica de la presente descripción puede estar recubierta para retrasar su desintegración y su absorción en el tracto gastrointestinal, lo que hace posible una liberación dirigida en una parte particular del tracto gastrointestinal o una acción prolongada durante un período de tiempo extenso. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto conductor osmóticamente activo (osmoagente) también pueden ser adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del medio que rodea la cápsula se encuentra impregnado con el compuesto conductor, el cual se inflama para desplazar al agente a través de una abertura en la pared de la forma de dosificación. Dichas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil

de administración esencialmente de orden cero a diferencia de los perfiles con picos de formulaciones de liberación inmediata. También es posible utilizar un material de retraso tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Preferentemente, las composiciones orales incluyen excipientes estándares de grado farmacéutico seleccionados, por ejemplo, de manitol, lactosa, almidón estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa y carbonato de magnesio, entre otros.

En algunas modalidades, la forma de dosificación puede comprender adicionalmente al menos un polímero. Ejemplos de polímeros incluyen, de modo no taxativo, un polímero de maltodextrina que comprende la fórmula $(C_6H_{12}O_5)_n$, en la que n varía de 3 a 7500, un óxido de polietileno, tal como óxido de polietileno y óxido de polipropileno, una carboxialquilcelulosa alcalina, en la que el elemento alcalino es sodio o potasio y el alquilo es metilo, etilo, propilo o butilo, y un copolímero de ácido acrílico de etileno, ácido metacrílico de etileno o ácido etacrílico de etileno.

En algunas modalidades, el polímero se selecciona del grupo que consiste en un óxido de polialquileno y una

cabroxialquilcelulosa. El óxido de poliaquileno puede ser un miembro seleccionado del grupo que consiste en óxido de polimetileno, óxido de polietileno (PEO, por sus siglas en inglés) y óxido de polipropileno. La carboxialquilcelulosa puede ser un miembro seleccionado del grupo que consiste en carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de litio, carboxietilcelulosa de sodio, carboxialquilhidroxialquilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa.

En algunas modalidades, el polímero de PEO en la forma de dosificación es un PEO de peso molecular elevado, es decir, con un peso molecular de al menos 0,5 millones en una modalidad y en otra modalidad, al menos 1 millón hasta 15 millones. El peso molecular del PEO se determina mediante medidas reológicas, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.° 8 075 872 en la columna 6, líneas 5-14, que se incorpora a la presente mediante esta referencia. Los polímeros de PEO de peso molecular elevado tiene una viscosidad a 25 °C de 4500 cP a 17 600 cP medida en una solución acuosa de 5 % en peso con un viscosímetro modelo

RVF de Brookfield (huso n.° 2/velocidad de rotación 2 rpm), de 400 cP a 4000 cP medida en una solución acuosa de 2 % en peso con el viscosímetro indicado (huso n.° 1 o 3/velocidad de rotación 10 rpm) o de 1650 cP a 10 000 cP medida en una solución acuosa de 1 % en peso con el viscosímetro indicado (huso n.° 2/velocidad de rotación 2 rpm).

Las formas de dosificación que contienen óxido de polialquileno, particularmente, PEO y más particularmente, PEO de peso molecular elevado, cada uno con una resistencia a la ruptura de al menos 500 N, resultan beneficiosas porque, debido a la dureza que imparten, por ejemplo, a un comprimido, dicha forma de dosificación no puede pulverizarse en medios de conminución convencionales a disposición de drogadictos, tales como mortero y mano de mortero. Esto elimina prácticamente en su totalidad el uso abusivo oral o parenteral, en particular por vía intravenosa o nasal. En las patentes estadounidenses n.° 8 075 872, 8 114 383, 8 192 722 y 8 309 060, incorporadas a la presente mediante esta referencia, se describen formas de dosificación no pulverizables no manipulables.

En algunas modalidades, el polímero de carboxialquilcelulosa en la forma de dosificación es seleccionado de forma de

impartir una calidad tipo gel a una forma de dosificación manipulada, lo que reduce la posibilidad de uso abusivo de los compuestos de buprenorfina de la descripción en la forma de dosificación al malograr o impedir el placer vinculado a la euforia rápida provocada por la forma de dosificación manipulada debido a la consistencia tipo gel. Por ejemplo, cuando se encuentra en contacto con la membrana mucosa, la consistencia tipo gel evita el abuso de la forma de dosificación manipulada al minimizar la absorción (por ejemplo, en pasajes nasales) o implica una dificultad sustancial para la inyección de la forma de dosificación manipulada (por ejemplo, debido a que resulta difícil administrar la forma de dosificación manipulada mediante una jeringa o al dolor asociado a su administración) a causa de la viscosidad elevada de la forma de dosificación manipulada.

Es posible agregar un agente gelificante de carboxialquilcelulosa a la formulación en una relación de agente gelificante a compuestos de buprenorfina de la descripción de alrededor de 1:40 a alrededor de 40:1 en peso en una modalidad, o de alrededor de 1:1 a alrededor de 30:1 en peso en otra modalidad, o de alrededor de 2:1 a alrededor de 10:1 en peso en otra modalidad, de manera que la forma de dosificación forma un gel viscoso luego de que se manipula la

forma de dosificación, disolverlo en un líquido acuoso (en de alrededor de 0,5 mL a alrededor de 10 mL y preferentemente de alrededor de 1 mL a alrededor de 5 mL de líquido acuoso), lo que causa que la mezcla resultante tenga una viscosidad de al menos alrededor de 10 cP en una modalidad y en otra modalidad, una viscosidad de al menos alrededor de 60 cP. En otra modalidad, el agente gelificante de carboxialquilcelulosa hace que la forma de dosificación forme un gel viscoso luego de que se manipule la forma de dosificación, se disuelve en un líquido acuoso (en de alrededor de 0,5 mL a alrededor de 10 mL y preferentemente, de alrededor de alrededor de 1 mL a alrededor de 5 mL del líquido acuoso) y luego se calienta (por ejemplo, a más de alrededor de 45 °C), lo que causa que la mezcla resultante tenga una viscosidad de al menos alrededor de 10 cP en una modalidad y en otra modalidad, una viscosidad de al menos alrededor de 60 cP. Por ejemplo, en las patentes de n.° 7 842 307, 8 337 888, 8 524 275, 8 529 948 y 8 609 683, incorporadas a la presente mediante esta referencia, se describen formas de dosificación no manipulables.

4.6 Métodos de uso

Los compuestos de buprenorfina de la descripción son útiles

en medicina y veterinaria. Tal como se describe adicionalmente en la presente, los compuestos de buprenorfina son útiles para tratar o prevenir una afección en un animal que lo necesita. Cuando se administran a un animal, los compuestos de buprenorfina pueden ser administrados como un componente de una composición que comprende uno o más excipientes o portadoras farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden ser administradas mediante cualquier vía conveniente y también pueden ser administradas junto con un segundo agente terapéuticamente activo. La administración puede ser sistémica o local.

En algunas modalidades, los métodos de administración incluyen, de modo no taxativo, administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica (por ejemplo, mediante un parche), rectal, por inhalación, transmucosa o tópica, particularmente en oídos, nariz, ojos o piel. El método de administración queda a discreción de quien lo pone en práctica. En algunos casos, la administración resultará en la liberación del compuesto de buprenorfina en el flujo sanguíneo. En otros casos, la administración resultará en únicamente en la liberación local del compuesto de

buprenorfina.

En algunas modalidades, es posible emplear las composiciones farmacéuticas y compuestos de buprenorfina de la descripción para tratar afecciones conocidas por ser tratadas con buprenorfina, ya sea sola o en combinación con otros agentes terapéuticos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas y compuestos de buprenorfina de la descripción pueden ser utilizados para tratar una afección seleccionada de dolor y drogadicción. De manera adicional, los compuestos de buprenorfina de la descripción pueden ser utilizados en combinación con otros opiáceos para ayudar a mitigar los efectos secundarios adversos de los opioides, tales como depresión respiratoria, trastornos de movilidad gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento), euforia y similares.

Por consiguiente, en algunas modalidades, los compuestos de buprenorfina de la descripción y las composiciones farmacéuticamente aceptables de estos pueden ser utilizados para tratar o prevenir el dolor grave o el dolor crónico en animales. Ejemplos de dolor que puede ser tratado o prevenido con buprenorfina incluyen, de modo no taxativo, dolor asociado al cáncer, dolor neuropático, dolor de parto, dolor

por infarto de miocardio, dolor pancreático, dolor por cólico, dolor posquirúrgico, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor por artritis y dolor asociado a una enfermedad periodontal, lo que incluye gingivitis y periodontitis.

En algunas modalidades, los compuestos de buprenorfina de la descripción y las composiciones farmacéuticamente aceptables de estos también pueden ser utilizados para tratar o prevenir el dolor asociado con inflamación o con una enfermedad inflamatoria en un animal. Dicho dolor puede surgir cuando existe una inflamación del tejido del cuerpo que puede ser una respuesta inflamatoria local y/o una inflamación sistémica. Por ejemplo, los compuestos de buprenorfina pueden ser utilizados para tratar o prevenir el dolor asociado con enfermedades inflamatorias que incluyen, de modo no taxativo, rechazo de trasplante de órganos, herida por reoxigenación consecuencia del trasplante de órganos (véase «Protection against Hypoxia-reoxygenation in the Absence of Poly (ADP-ribose) Synthetase in Isolated Working Hearts», *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)) que incluye, de modo no taxativo, trasplante de corazón, pulmón, hígado o riñón, enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones que incluye artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas a la resorción ósea aumentada; enfermedades

inflamatorias intestinales, tales como ileítis, colitis ulcerativa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias pulmonares tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades inflamatorias oculares que incluyen distrofia de córnea, tracoma, oncocerciasis, uveítis, oftalmitis simpática y endoftalmitis; enfermedades inflamatorias crónicas de las encías que incluyen gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias nefríticas que incluyen complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel que incluyen esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central que incluyen enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración vinculada al SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis autoinmune o viral; enfermedades autoinmunes que incluyen diabetes mellitus tipo I y tipo II; complicaciones de la diabetes que incluyen, de modo no taxativo, cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalmbuminuria y nefropatía diabética progresiva),

polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autónoma, gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria ateroesclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperosmolar hiperglicémico no cetótico, úlceras del pie, problemas de articulaciones y una complicación de membrana mucosa o de la piel (tal como una infección, una mácula pretibial, candidiasis o necrobiosis lipoídica diabeticorum); vasculitis de complejo inmunitario y lupus sistémico eritematoso (LES); enfermedades inflamatorias del corazón, tales como cardiomiopatía, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia y aterosclerosis; así como otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios importantes, las que incluyen preeclampsia, fallo hepático crónico, traumatismo cerebral y de médula espinal, y cáncer. Los compuestos de buprenorfina de la descripción también pueden ser utilizados para inhibir, tratar o prevenir el dolor asociado con una enfermedad inflamatoria que puede, por ejemplo, ser una inflamación sistémica del cuerpo ejemplificada por shock gram positivo o shock gram negativo, shock anafiláctico o hemorrágico o shock inducido por tratamiento de quimioterapia en respuesta a citocinas proinflamatorias, por ejemplo, shock asociado a citocinas proinflamatorias. Tal shock puede ser inducido, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico administrado como tratamiento

para cáncer.

También es posible emplear los compuestos de buprenorfina de la descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, para tratar o prevenir el dolor asociado con daño nervioso (es decir, dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogéneo con etiología no dilucidada. En el caso de dolor neuropático crónico, el dolor se puede mediar a través de múltiples mecanismos. Este tipo de dolor surge generalmente de una lesión del tejido nervioso central o periférico. Los síndromes incluyen dolor asociado a una lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia posherpética, neuralgia trigeminal, dolor fantasma, causalgia, distrofia simpática refleja y lumbalgia. El dolor crónico difiere del dolor grave en que los pacientes con dolor neuropático crónico las sensaciones de dolor inusuales pueden ser descrita como dolor espontáneo, quemadura superficial continua y/o dolor profundo. El dolor puede ser provocado por hiperalgesia mecánica, por calor y frío, o por alodinia mecánica, por calor o frío.

El dolor neuropático crónico puede ser causado por una lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Este incluye, de modo no taxativo, dolor a consecuencia de

traumatismo nervioso periférico, infección por herpes virus, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de extremidad y vasculitis. Además, el dolor neuropático puede ser causado por un daño nervioso a consecuencia de alcoholismo crónico, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias vitamínicas. Una apoplejía (espinal o cerebral) y un daño a la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático vinculado al cáncer puede ser consecuencia de la compresión de nervios adyacentes, cerebral o de la médula espinal debido al crecimiento tumoral. Asimismo, los tratamientos para el cáncer, lo que incluye quimioterapia y radioterapia, pueden provocar daño nervioso. El dolor neuropático incluye, de modo no taxativo, dolor provocado por lesión nerviosa como, por ejemplo, dolor que padecen los diabéticos.

En algunas modalidades, es posible emplear los compuestos de buprenorfina de la descripción y las composiciones farmacéuticas de estos para tratar o prevenir el dolor asociado a la osteoartritis. La osteoartritis (OA), también conocida como osteoartrosis, artritis degenerativa o enfermedad articular degenerativa, es un grupo de anomalías mecánicas que involucra la degradación de articulaciones, lo

que incluye el tejido cartilaginoso y hueso subcontral. Ejemplos de OA que puede ser tratada o prevenida mediante el uso de compuestos de buprenorfina de la descripción incluyen, de modo no taxativo, dolor articular, rigidez articular, sensibilidad articular, traba articular y efusión articular.

En algunas modalidades, es posible emplear los compuestos de buprenorfina de la descripción y las composiciones farmacéuticas de este para tratar o prevenir la condición de drogadicción o abuso de drogas, particularmente en casos de drogadicción o de abuso de otro opioide. En algunas modalidades, la buprenorfina se administra en forma simultánea con otro opioide, en cuyo caso, al administrarse en una dosis relativamente baja, puede ayudar a prevenir, minimizar, inhibir, mejorar o revertir la euforia causada por el otro opioide.

En algunas modalidades, los compuestos de buprenorfina de la descripción y las composiciones farmacéuticas de estos para tratar o prevenir la condición de drogadicción o abuso de agonistas opioides seleccionados de codeína, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, metadona, morfina, opio, oxicodona, oximorfona, tramadol y mezclas de cualesquiera de ellos.

En algunas modalidades, los compuestos de buprenorfina de la descripción y las composiciones farmacéuticas de ellos pueden ser utilizados en una dosis relativamente baja para tratar, mejorar, minimizar o prevenir la afección de depresión respiratoria, particularmente en casos en los que es causada por otros opiáceos, tales como morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona y fentanilo, entre otros, tal como se describió en la patentes estadounidense de n.° 8 946 253, la que se incorpora a la presente mediante esta referencia.

En algunas modalidades, es posible utilizar un compuesto de buprenorfina de la descripción o una composición farmacéutica de este en una dosis relativamente baja para tratar, mejorar, minimizar o prevenir la afección de un trastorno de motilidad intestinal, tal como motilidad gástrica reducida, evacuación gástrica retardada, estreñimiento, distensión abdominal y espasmos. En particular, es posible emplear un compuesto de buprenorfina de la descripción o una composición farmacéutica de este para tratar la afección de trastornos de motilidad intestinal (por ejemplo, estreñimiento provocado por opioides) causados por otros opioides, tales como morfina, oxicodona, hidrocodona y fentanilo.

Es posible determinar la cantidad del compuesto de buprenorfina o la composición farmacéuticamente aceptable de este que es eficaz para tratar o prevenir cualquiera de las afecciones descritas en la presente mediante técnicas clínicas estándares. La dosis exacta a ser empleada dependerá de la vía de administración y de la gravedad de la afección, y puede ser determinada conforme al juicio de un profesional médico de acuerdo con las circunstancias de cada animal. Sin embargo, las dosis eficaces adecuadas pueden, en algunas modalidades, varían de alrededor de 0,01 mg/kg del peso corporal a alrededor de 2500 mg/kg del peso corporal. En algunas modalidades, la dosis eficaz varía de alrededor de 0,01 mg/kg del peso corporal a alrededor de 100 mg/kg del peso corporal de los compuestos de buprenorfina, en otra modalidad, de alrededor de 0,02 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg del peso corporal y en otra modalidad, de alrededor de 0,025 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg del peso corporal.

En algunas modalidades, se administra una dosis eficaz alrededor de cada 24 horas, alrededor de cada 12 horas, alrededor de cada 8 horas, alrededor de cada 6 horas o alrededor de cada 4 horas, hasta que se mitiga la afección.

En algunas modalidades, es posible formular una forma de dosificación oral para administrar un compuesto de buprenorfina de la descripción, por ejemplo, en una dosis de menos de alrededor de 500 mg, menos de alrededor de 400 mg, menos de alrededor de 350 mg, menos de alrededor de 300 mg, menos de alrededor de 250 mg, menos de alrededor de 200 mg, menos de alrededor de 150 mg, menos de alrededor de 100 mg, menos de alrededor de 90 mg, menos de alrededor de 80 mg, menos de alrededor de 70 mg, menos de alrededor de 60 mg, menos de alrededor de 50 mg, menos de alrededor de 40 mg, menos de alrededor de 30 mg, menos de alrededor de 20 mg, menos de alrededor de 10 mg, menos de alrededor de 9 mg, menos de alrededor de 8 mg, menos de alrededor de 7 mg, menos de alrededor de 6 mg, menos de alrededor de 5 mg, menos de alrededor de 4 mg, menos de alrededor de 3 mg, menos de alrededor de 2 mg, menos de alrededor de 1 mg, menos de alrededor de 0,9 mg, menos de alrededor de 0,8 mg, menos de alrededor de 0,7 mg, menos de alrededor de 0,6 mg, menos de alrededor de 0,5 mg, menos de alrededor de 0,4 mg, menos de alrededor de 0,3 mg, menos de alrededor de 0,2 mg o menos de alrededor de 0,1 mg.

En algunas modalidades, es posible formular la forma de dosificación oral para administrar buprenorfina, por ejemplo,

en una dosis de alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 400 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 350 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 300 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 250 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 150 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 90 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 80 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 70 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 60 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 40 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 30 mg.

En algunas modalidades, es posible formular la forma de dosificación oral para administrar un compuesto de buprenorfina de la descripción, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 30 mg a alrededor de 500 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 400 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 350 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 250 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 100 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 90 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 80 mg, o de

alrededor de 30 mg a alrededor de 70 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 60 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 50 mg, o de alrededor de 30 mg a alrededor de 40 mg.

En algunas modalidades, es posible formular la forma de dosificación oral para administrar un compuesto de buprenorfina de la descripción, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 0,2 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 0,3 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 0,4 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 0,7 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 0,8 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 0,9 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 2 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 4 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 5 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 6 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 7 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 8 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 9 mg a alrededor de 10 mg, o de alrededor de 10 mg a alrededor de 30 mg.

En algunas modalidades, es posible formular la forma de dosificación oral para administrar un compuesto de

buprenorfina de la descripción, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 3 mg a alrededor de 500 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 400 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 350 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 300 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 250 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 200 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 150 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 100 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 90 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 80 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 70 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 60 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 50 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 40 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 20 mg, o de alrededor de 3 mg a alrededor de 10 mg.

En algunas modalidades, es posible formular la forma de dosificación oral para administrar un compuesto de buprenorfina de la descripción, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 3 mg, o de alrededor de 0,2 mg a alrededor de 3 mg, o de alrededor de 0,3 mg a alrededor de 3 mg, o de alrededor de 0,4 mg a alrededor de 3 mg, o de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 3 mg, o de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 3 mg, o de alrededor de 0,7 mg a alrededor de 3 mg, o de alrededor de 0,8 mg a

alrededor de 3 mg, o de alrededor de 0,9 mg a alrededor de 3 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 3 mg, o de alrededor de 2 mg a alrededor de 3 mg.

En algunas modalidades, los compuestos de buprenorfina de la descripción se administran en forma sublingual. Un compuesto de buprenorfina puede ser formulado en una formulación sublingual para proveer, por ejemplo, un intervalo de dosificación de alrededor de 4 horas, un intervalo de dosificación de alrededor de 6 horas, un intervalo de dosificación de alrededor de 8 horas, un intervalo de dosificación de alrededor de 12 horas o un intervalo de dosificación de alrededor de 24 horas.

En algunas modalidades, es posible formular la formulación sublingual para que administre un compuesto de buprenorfina de la descripción, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0,001 mg a alrededor de 10 mg, o de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 8 mg, o de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 6 mg, o de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 5 mg, o de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 4 mg, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 2 mg.

En algunas modalidades, se administran los compuestos de

buprenorfina de la descripción en un sistema transdérmico para proveer, por ejemplo, un intervalo de dosificación de alrededor de 24 horas, un intervalo de dosificación de alrededor de 3 días o un intervalo de dosificación de alrededor de 7 días.

En algunas modalidades, es posible formular el sistema transdérmico para administrar buprenorfina, por ejemplo, a una velocidad de alrededor de 0,001 mcg/hora a alrededor de 50 mcg/hora, o de alrededor de 0,01 mcg/hora a alrededor de 40 mcg/hora, o de alrededor de 0,05 mcg/hora a alrededor de 30 mcg/hora, o de alrededor de 0,1 mcg/hora a alrededor de 20 mcg/hora o de alrededor de 0,5 mcg/hora a alrededor de 10 mcg/hora.

En algunas modalidades, es posible formular el sistema transdérmico para administrar buprenorfina, por ejemplo, a una velocidad de alrededor de 0,001 mcg/hora a alrededor de 5 mcg/hora, o de alrededor de 0,01 mcg/hora a alrededor de 4 mcg/hora, o de alrededor de 0,05 mcg/hora a alrededor de 3 mcg/hora, o de alrededor de 0,1 mcg/hora a alrededor de 2 mcg/hora o de alrededor de 0,5 mcg/hora a alrededor de 1 mcg/hora.

En algunas modalidades, es posible formular el sistema transdérmico para que administre buprenorfina, por ejemplo, a una velocidad de alrededor de 50 mcg/hora, alrededor de 40 mcg/hora, alrededor de 30 mcg/hora, alrededor de 20 mcg/hora, alrededor de 10 mcg/hora, alrededor de 5 mcg/hora, alrededor de 4 mcg/hora, alrededor de 3 mcg/hora, alrededor de 2 mcg/hora, alrededor de 1 mcg/hora, alrededor de 0,5 mcg/hora, alrededor de 0,1 mcg/hora, alrededor de 0,05 mcg/hora, alrededor de 0,01 mcg/hora o alrededor de 0,001 mcg/hora.

En algunas modalidades, es posible administrar los compuestos de buprenorfina de la descripción mediante cualquier vía (por ejemplo, oral, transdérmica, transmucosa o subcutánea) para proveer un estado fijo, por ejemplo, de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg, o de alrededor de 0,005 mg/kg a alrededor de 0,5 mg/kg o de alrededor de 0,05 mg/kg a alrededor de 0,1 mg/kg. En otras modalidades, es posible administrar los compuestos de buprenorfina mediante cualquier vía (por ejemplo, oral, transdérmica, transmucosa o subcutánea) para proveer un estado fijo, por ejemplo, alrededor de 1 mg/kg, alrededor de 0,5 mg/kg, alrededor de 0,1 mg/kg, alrededor de 0,05 mg/kg, alrededor de 0,005 mg/kg o alrededor de 0,001 mg/kg. Cuando se utiliza buprenorfina en combinación con otro agente terapéutico, es posible

administrar los compuestos de buprenorfina de la descripción en cualquier momento adecuado, por ejemplo, toda la duración de la terapia con el otro agente o durante una fracción de la duración total de la terapia con el otro agente.

En algunas modalidades, es posible administrar los compuestos de buprenorfina de la descripción mediante cualquier vía (por ejemplo, oral, transdérmica, transmucosa o subcutánea) para proveer luego de la primera administración o en estado fijo un $C_{máx}$, por ejemplo, de alrededor de 0,001 ng/mL a alrededor de 15 ng/mL, o de alrededor de 0,005 ng/mL a alrededor de 12 ng/mL, o de alrededor de 0,05 ng/mL a alrededor de 10 ng/mL, o de alrededor de 0,05 ng/mL a alrededor de 1 ng/mL, o de alrededor de 0,05 ng/mL a alrededor de 0,5 ng/mL, de alrededor de 0,5 ng/mL a alrededor de 8 ng/mL, o de alrededor de 1,0 ng/mL a alrededor de 5 ng/mL, o de alrededor de 2 ng/mL a alrededor de 4 ng/mL.

En algunas modalidades, es posible administrar los compuestos de buprenorfina de la descripción mediante cualquier vía (por ejemplo, oral, transdérmica o subcutánea) para proveer luego de una primera administración o un estado fijo un $C_{máx}$, por ejemplo, de alrededor de 0,001 ng/mL, alrededor de 0,01 ng/mL, alrededor de 0,1 ng/mL, alrededor de 1 ng/mL,

alrededor de 2 ng/mL, alrededor de 3 ng/mL, alrededor de 4 ng/mL o alrededor de 5 ng/mL.

En algunas modalidades, es posible administrar los compuestos de buprenorfina de la descripción mediante cualquier vía (por ejemplo, oral, transdérmica, transmucosa o subcutánea) para proveer luego de una primera administración o un estado fijo un $C_{máx}$, por ejemplo, de menos de alrededor de 5 ng/mL, de menos de alrededor de 4 ng/mL, de menos de alrededor de 3 ng/mL, de menos de alrededor de 2 ng/mL, de menos de alrededor de 1 ng/mL, de menos de alrededor de 0,1 ng/mL, de menos de alrededor de 0,01 ng/mL, de menos de alrededor de 0,001 ng/mL o alrededor de 0,0001 ng/mL.

En algunas modalidades, es posible administrar los compuestos de buprenorfina de la descripción mediante cualquier vía (por ejemplo, oral, transdérmica, transmucosal o subcutánea) para proveer una AUC luego de la primera administración o en estado fijo, por ejemplo, de alrededor de 0,01 ng/mL por hora a alrededor de 100 ng/mL por hora, o de alrededor de 0,1 ng/mL por hora a alrededor de 75 ng/mL por hora, o de alrededor de 1,0 ng/mL por hora a alrededor de 50 ng/mL por hora, o de alrededor de 5,0 ng/mL por hora a alrededor de 40 ng/mL por hora, o de alrededor de 10 ng/mL por hora a

alrededor de 30 ng/mL por hora.

En algunas modalidades, los valores de área bajo la curva (AUC) y $C_{máx}$ de estado fijo o de primera administración que se describen en la presente pueden ser obtenido mediante cualquier vía de administración adecuada tal como por vía transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal, oral, subcutánea, intramuscular o parenteral. Podría administrarse una inyección por depósito de buprenorfina mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. En dichas formulaciones, es posible controlar la liberación de buprenorfina mediante la formulación con un material polimérico o hidrofóbico adecuado (por ejemplo, ácido glicólico poliláctico), una resina de intercambio iónico o a partir de un derivado moderadamente soluble (por ejemplo, una sal moderadamente soluble). En algunas modalidades, la inyección por depósito provee un intervalo de dosificación de alrededor de 1 día a alrededor de 3 meses, o de alrededor de 3 días, alrededor de 7 días, alrededor de 10 días, alrededor de 14 días, alrededor de 21 días, alrededor de un mes, alrededor de 6 semanas o alrededor de 2 meses.

En algunas modalidades, los métodos para tratar o prevenir

una afección en un animal que lo necesita pueden comprender adicionalmente la coadministración de un segundo agente terapéutico al animal al que se le administran las composiciones o compuestos de buprenorfina de la descripción (es decir, un primer agente terapéutico). En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

Se prepara una composición de la descripción mediante un método que comprende la mezcla de un compuesto de buprenorfina de la descripción o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. La mezcla puede ser llevada a cabo mediante métodos conocidos por mezclar un compuesto y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la buprenorfina preparada a partir de una sal de acetato se encuentra presente en la composición en una cantidad eficaz.

A lo largo de la descripción, cuando se hace referencia al % en peso de base libre de buprenorfina, una sal de acetato de buprenorfina, un hidrato de acetato de buprenorfina, tetrahidrato de acetato de buprenorfina y/o varias impurezas, el % en peso se determina mediante pureza de HPLC, por

ejemplo, mediante el método del Ejemplo 7 descrito en la presente.

Los siguientes ejemplos se presentan para ayudar a comprender la invención y no se debe considerar que limiten específicamente la invención descrita y reivindicada aquí. Se debe considerar que dichas variaciones de la invención, las que incluyen la sustitución de todos los equivalentes conocidos o posteriormente desarrollados, que formarían parte de la competencia de los entendidos en la técnica y los cambios en formulación o cambios menores en el diseño experimental quedan comprendidos por el alcance de la invención incorporada a la presente.

5. EJEMPLOS

En los ejemplos representativos que se encuentran a continuación, los cuales tienen fines ilustrativos y no limitantes, se ilustran varias características y modalidades de la descripción.

Ejemplo 1: Experimentos de determinación de acidez con base libre de buprenorfina

Es posible considerar una amina/fenol orgánicos, los que se pueden tratar con ácido o base para formar su sal de amonio o sal de fenolato correspondiente como base libre de buprenorfina. La formación de dichas sales puede ser beneficiosa a efectos de purificación debido a diferencias en los atributos físicos (por ejemplo, solubilidad) entre las sales del producto y las impurezas de interés. Entonces, es posible tratar la sal purificada con base (o ácido para el fenolato) para regenerar la base libre de buprenorfina deseada.

Purificación de buprenorfina a través de la sal de clorhidrato Se evaluó la conversión de la base libre de buprenorfina en su sal de clorhidrato y nuevamente en la base libre. No se observó purga significativa del compuesto de fórmula (12) o del compuesto de fórmula (14) en ninguna de las condiciones evaluadas.

Se evaluaron otros ácidos para expandir adicionalmente el estudio de la purificación de base libre de buprenorfina mediante la formación de sales. Esto incluye ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido toluensulfónico, ácido propiónico y ácido metanosulfónico. Se evaluó la eliminación únicamente del

compuesto de impureza de la fórmula (12) para evaluar los otros ácidos.

Procedimiento experimental para determinar la acidez Se disolvió o se suspendió, ya sea en agua, un solvente orgánico o una mezcla de solventes acuosos y orgánicos, la base libre de buprenorfina (1,0 g) en un frasco para centelleo de 20 mL, seguido por la adición de ácido. En caso de necesario para lograr la disolución, se calentó la mezcla en un sistema de calentamiento tipo torta hasta 80 °C y se dejó enfriar lentamente hasta una temperatura de alrededor de 25 °C. De haberse observado material cristalino, es decir, una sal de buprenorfina, se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron a presión subatmosférica en un horno a 80 °C durante alrededor de 16 horas y se determinó el porcentaje de recuperación respecto a la carga inicial de 1,0 g de buprenorfina. La Tabla 3 representa un resumen de los resultados. En el caso de ácidos que se encuentran en estado sólido a una temperatura de alrededor de 20 °C, es decir, hidrato de ácido toluensulfónico y ácido tartárico, se provee la masa de ácido utilizada en lugar del volumen.

Tabla 3: Experimentos de determinación de acidez con base libre de buprenorfina

Ácido	Solvente	Composición final de ác.:solvente (mL:mL)	% de recup.	Observaciones
Ácido acético	Agua	2,5:15	80	Cristales formados
Ácido acético	Agua	4:24	74	Primera repetición de experimento, cristales formados
Ácido acético	Agua	4:24	82	Segunda repetición de experimento, cristales formados
Ácido acético	Agua	4:24	78	Tercera repetición de experimento, cristales formados
Ácido trifluoroacé-tico	Agua	2:2	--	Sin cristalización, aceite formado a 25 °C
Ácido fosfórico (85 %)	Agua	1:3	--	Sin cristalización durante el enfriamiento. Permaneció en solución a 25 °C
Ácido tartárico (0,32 g)	Agua e IPA	(1:4 Agua:IPA)	--	Sin cristalización

Hidrato de ácido p-toluensulfónico (0,41 g)	Agua e IPA	(1:4 Agua:IPA)	--	Sin cristalización, solución no nítida
Ácido sulfúrico	Agua	1:3	--	Sin disolución, descomposición a 0 °C-65 °C
Ácido fórmico	IPA	1:5	--	Sin cristalización
Ácido fórmico	Agua	3:12	61	Cristales formados
Ácido propiónico	Agua	3:12	--	Sin cristalización, aceite formado
Ácido metanosulfónico	Agua	4:4	--	Sin cristalización
Ácido metanosulfónico (1 mL)	Agua e IPA	1:(1:6 Agua:IPA)	--	Sin cristalización

El ácido acético u ácido fórmico resultó en la formación de cristales. La adición de otros ácidos no logró la formación de sales filtrables. Sin embargo, para lograr la cristalización de la sal de buprenorfina cuando se utiliza ácido acético u ácido fórmico, se descubrió que el volumen de agua utilizado debería ser aproximadamente el mismo que el volumen de ácido utilizado para facilitar la disolución de la

base libre de buprenorfina. Por consiguiente, la adición de una mayor cantidad de agua desencadenó la cristalización de una sal de buprenorfina. Por ejemplo, se agregaron inicialmente 2,5 mL de ácido acético y 2,5 mL de agua de forma que la base libre de buprenorfina pudiera resolverse para la adición del ácido acético en la Tabla 3 que logró un 80 % de recuperación. Posteriormente, a una temperatura de alrededor de 25 °C, el agregado de 12,5 mL adicionales de agua, lo que provocó la cristalización de la sal de acetato de buprenorfina.

Sólo las dos mezclas acuosas que contenían ácido acético o ácido fórmico presentaron una purga prometedora de la impureza del compuesto de fórmula (12) (hasta 40 %). La recuperación de la sal correspondiente de buprenorfina fue mayor en mezclas acuosas de ácido acético (78,5 %, promedio de determinación) que en el caso de ácido fórmico (61 %). En ambos casos, la sal correspondiente de buprenorfina se aisló como un sólido cristalino. Los otros ácidos proveyeron sales correspondientes de buprenorfina, en caso de haberlas, como un aceite o una goma que no puede aislarse mediante filtrado. Resulta interesante el descubrimiento de que los sólidos aislados de ácido acético:agua resultaron en base libre de buprenorfina luego del secado a presión subatmosférica a

temperatura elevada (por ejemplo, 85 °C). Sin limitarse a la teoría, se consideró que esta observación sugería una asociación en cierta forma libre entre ácido acético y buprenorfina y se desarrolló el fenómeno en aislamiento beneficioso de base libre de buprenorfina mediante un proceso de purificación que implica ácido acético acuoso (véanse, por ejemplo, los Ejemplos 2 y 8 que se encuentran más adelante). Se confirmó mediante determinaciones repetidas de ácido para el sistema solvente de ácido acético:agua que la cristalización de ácido acético:agua condujo a un aumento beneficioso de la purga del compuesto de fórmula (12).

Ejemplo 2: Preparación de sal de acetato de buprenorfina

Se disolvió base libre de buprenorfina (100 mg, 214 mmol) en ácido acético:agua 1:1 (vol:vol, 370 mL) para preparar la sal de acetato de buprenorfina. Se mantuvo una temperatura de 60 °C durante la adición de la solución de ácido acético y agua. También a 60 °C, se filtró la mezcla, es decir, se filtró para retirar las impurezas no solubles no relativas al producto (por ejemplo, polvo). Luego se enjuagó el equipamiento de disolución con 0,4 volúmenes de ácido acético 51 % en peso en agua y luego se combinaron el enjuague y el filtrado.

Cristalización: Se agregaron alrededor de 0,75 volúmenes (75 mL) de agua (antisolvente) al filtrado combinado a una velocidad de 8 mL/min a 60 °C. Se cosechó la mezcla resultante con 0,5 g de cristales de sales de acetato de buprenorfina. Se mantuvo la solución a 60 °C durante 0,5 horas y luego se agregaron alrededor de 5,9 volúmenes (588 mL) de agua (antisolvente) a una velocidad de alrededor de 15 mL/min a una temperatura de 60 °C. Posteriormente, se agregaron alrededor de 0,9 volúmenes (88 mL) de IPA a una temperatura de 60 °C y luego se enfrió la mezcla a una velocidad de 8 °C/hora hasta 20 °C para proveer un precipitado.

Aislamiento de acetato de buprenorfina: Se filtró el precipitado de la etapa de cristalización y se lavó con 2,5 volúmenes de IPA 17 % en peso en agua. Luego se lavó el precipitado por segunda vez con IPA 17 % en peso en agua a 20 °C.

Ejemplo 3: Estructura cristalina de acetato de buprenorfina tetrahidratado mediante análisis de cristalografía de rayos X.

Se colocó un único cristal prismático incoloro de $[C_{29}H_{42}NO_4]^+[CH_3COO]^- \cdot 4H_2O$ de dimensiones aproximadas de 0,24 mm x 0,10 mm x 0,05 mm, obtenido mediante un método sustancialmente equivalente al del Ejemplo 2, pero modificado para facilitar el crecimiento de cristales de mayores dimensiones, en un MICROMOUNT y se centró en un difractómetro de rayos X R-AXIS RAPID (Rigaku Americas, Woodlands, Texas, EUA).

Se adquirieron datos de difracción a una temperatura de alrededor de 25 °C en el difractómetro anterior equipado con una fuente de cobre de tubo sellado (λ = 1,54187 Å) y un detector de placas de imágenes curvo Spider. Se registraron cuatro cuadros separados en espacios recíprocos para obtener una matriz de orientación y parámetros celulares iniciales. Los parámetros celulares finales se obtuvieron y se refinaron con base en el conjunto de datos completo. Se obtuvo un conjunto de datos de difracción del espacio recíproco hasta una resolución de 0,81 Å con etapas de oscilación de 5° y 300 segundos de exposición para cada cuadro. La integración de las intensidades y el refinamiento de los parámetros de célula unitaria fueron logrados mediante software CRYSTALCLEAR. La observación del cristal luego de la obtención de datos y la aparición de anillos de difracción en

las imágenes registradas indicaron que el cristal experimentó una descomposición lenta durante el experimento de difracción.

Se resolvió la estructura con OLEX2 (Dolmanov *et ál.*, «Olex2: a complete structure solution, refinement and analysis program», *J Appl Cryst.* 42:339-341 (2009)) con el programa de resolución de estructuras OLEX2.SOLVE (Puschmann *et ál.*, «[MS45-P09] Olex2 - a complete package for molecular crystallography», *Acta Cryst.* A69:s679 (2013)) con método de cambio de carga y se refinó con el paquete de refinamiento OLEX2.REFINE (Bourhis *et ál.*, «The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment - Olex2 dissected», *Acta Cryst.* A71:1-17 (2014)) mediante minimización de matriz total de Gauss-Newton.

Se resolvió la estructura y se refinó en un grupo espacial $P2_1$ monoclínico no centralmente simétrico con base en las estadísticas de intensidades y ausencias sistémicas. Se detectaron átomos diferentes a hidrógeno mediante el método de cambio de carga para resolver la estructura y se refinaron conforma a parámetros de desplazamiento atómico anisotrópico. Se colocaron los átomos de hidrógeno en posiciones calculadas

y se refinaron con parámetros de desplazamiento atómico isotrópico. La estructura tenía dos cationes de buprenorfina y dos aniones de ácido acético, así como ocho moléculas de agua en la célula unitaria, lo que produce un catión de buprenorfina, un anión de ácido acético y cuatro moléculas de agua independientes de simetría.

Se determinó el empacamiento de las moléculas en el cristal mediante interacción culómbica fuerte entre el catión de buprenorfina y el anión de ácido acético, así como nueve enlaces de hidrógeno (HB) diferentes entre cationes de buprenorfina, aniones de ácido acético y moléculas de agua.

La estructura contiene tres enlaces HB fuertes. Un HB, indicado como A en la Figura 1, fue un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo hidroxilo alifático (que contiene el átomo de oxígeno etiquetado como «O23» en la Figura 3) y el átomo de oxígeno del grupo metoxi de la buprenorfina (etiquetado como «O21» en la Figura 3). La longitud de HB intramolecular fue de 2,569 Å. Otro HB, indicado como B en la Figura 1, fue un HB intermolecular formado entre el hidrógeno del catión de nitrógeno de la buprenorfina (donador de HB, etiquetado como «N1» en la Figura 3) y uno de los átomos de oxígeno del anión de ácido

acético (aceptor de HB, etiquetado como «O42B» en la Figura 3). La longitud de HB intermolecular fue de 2,681 Å. El tercer HB, indicado como C en la Figura 1, fue otro HB intermolecular entre el oxígeno de una molécula de agua (etiquetado como «O1» en la Figura 3) y el grupo genol (donador de HB, que contiene el átomo de oxígeno etiquetado como «O11» en la Figura 3). La longitud de este enlace fue de 2,591 Å, lo que indica una interacción fuerte.

El anión de ácido acético también se involucró en la formación de otros HB a moléculas de agua adyacentes. Las distancias de HB de dichas tres interacciones fueron de 2,735 Å (anión de ácido acético a la molécula de agua que contiene O1), 2,743 Å (otra molécula de agua también a la molécula de agua que contiene O1) y 2,778 Å (anión de ácido acético a un hidrógeno de la molécula de agua que contiene el átomo de oxígeno etiquetado como «O4» en la Figura 3).

El grupo hidroxilo alifático de la buprenorfina también actuó como un aceptor de HB al formar un HB, indicado como D en la Figura 1, con una molécula de agua adyacente (que contiene O4) que actúa como un donador de HB. La longitud del HB de dicha interacción fue de 2,802 Å, significativamente mayor que la del enlace de hidrógeno intramolecular A.

El grupo fenol también puede involucrarse en la formación de dos enlaces de hidrógeno intramoleculares, ambos con moléculas de agua adyacentes. Uno de los dos enlaces de hidrógeno, el HB con el átomo de oxígeno O1 previamente identificado como C en la Figura 1, fue significativamente más corto (2,591 Å) y por lo tanto, más fuerte que el HB formado con el átomo de oxígeno etiquetado como O2 en la Figura 3 (3,007 Å).

Todas las cuatro moléculas se involucraron en la formación de enlaces de hidrógeno diferentes, tres de ellos saturados, es decir, cada uno formó tres HB, dos como donador y uno como aceptor. Una molécula de agua (la que contiene el átomo de oxígeno etiquetado como «O3» en la Figura 3) se vio involucrada en la formación de solo un HB (con otra molécula de agua que contiene O2). Sin limitarse a la teoría, se cree que la molécula de agua que contiene O3 sería muy susceptible a abandonar la red cristalina durante un proceso de deshidratación y dicha molécula de agua tendría el enlace más débil de las cuatro moléculas de agua.

La molécula de agua 1 (que contiene O1) formó dos HB con dos aniones de ácido acético y aceptó un HB del grupo hidroxilo

fenólico de la buprenorfina. La molécula de agua 2 (que contiene O2) formó dos HB con otras dos moléculas de agua y uno como donador del grupo hidroxilo fenólico. La molécula de agua 3 (que contiene O3) formó únicamente un HB como donador con otra molécula de agua (que contiene O2). La molécula de agua 4 (que contiene O4) formó un enlace de hidrógeno con el anión de ácido acético, uno con el grupo hidroxilo alifático de la buprenorfina y aceptó un HB de otra molécula de agua (que contiene O2).

Se calculó que la densidad de la fase cristalina a una temperatura de alrededor de 25 °C fue de 1,2535 g/cm^3.

La Tabla 4 resume algunas de las determinaciones de acetato de buprenorfina tetrahidratado mediante cristalografía de rayos x. La Figura 2 ilustra un diagrama de empaque del acetato de buprenorfina tetrahidratado en la célula unitaria.

Tabla 4 [1]

Fórmula empírica	$C_{31}H_{53}NO_{10}$
(fórmula empírica de base libre de buprenorfina)	($C_{29}H_{41}NO_4$)
Peso de fórmula	599,76 g/mol

(peso de fórmula de base libre de buprenorfina)	(467,64 g/mol)
Sistema de cristal	Monocíclico
Grupo espacial	$P2_1$
a	10,5190 Å [4]
b	10,9258 Å [4]
c	14,4421 Å [10]
α	90°
β	106,812° [8]
Y	90°
Volumen	1588,87 $Å^3$ [15]
Z	2
μ	0,760 mm^{-1}
F(000)	654,2
Radiación	Cu Kα (λ = 1,54187 Å)
rango 2Θ de recolección de datos	6,4° a 143,42°
Intervalos de índice	-10 ≤ h ≤ 12 -13 ≤ k ≤ 13 -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones recogidas	22679
Reflexiones independientes	5921 {R_{int} = 0,0674, R_{sigma} = 0,1220}
Datos/restricciones/parámetros	5921/0/398
Bondad del ajuste de F^2	1,002
Índices R finales {I ≥ 2σ (I)}	R_1 = 0,0880 wR_2 = 0,2120

Índices R finales {todos los datos}	R_1 = 0,1595 wR_2 = 0,2925
Mayor diferencia de pico/orificio	0,48 e $Å^{-3}$/-0,50 e $Å^{-3}$
Parámetro de Flack	-0,0 [4]

[1] Cada número entre paréntesis rectos representa la desviación estándar estimada (ESD) del dígito final del valor informado. Por ejemplo, para la longitud de eje a de 10,5190 Å de parámetros de célula unitaria, la ESD es ± 0,0004 Å.

El único cristal de acetato de buprenorfina tetrahidratado analizado tuvo las coordenadas atómicas fraccionales (x 10^4) y los parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes ($Å^2$ x 10^3) establecidos en la Tabla 5. La Figura 3 ilustra una representación en barras de los componentes del cristal de acetato de buprenorfina tetrahidratado que incluye el esquema de numeración de átomos utilizado en la Tabla 5.

Tabla 5 [1]

Átomo	x	y	z	U (eq.)
C2	-11486 [7]	-7262 [6]	-8543 [5]	43,4 [18]
C3	-10066 [7]	-7107 [7]	-8580 [5]	45,1 [19]
C4	-9781 [7]	-5849 [6]	-8948 [4]	37,6 [17]

C5	-10116 [7]	-4823 [6]	-8322 [5]	39,5 [17]
C6	-11604 [7]	-5009 [7]	-8404 [4]	40,3 [17]
C7	-12513 [7]	-4872 [6]	-9458 [4]	42,1 [18]
C8	-11892 [7]	-5216 [6]	-10244 [5]	39,5 [17]
C9	-12434 [8]	-4973 [7]	-11209 [5]	46,8 [19]
C10	-11668 [9]	-5073 [7]	-11865 [5]	57 [2]
C11	-10333 [8]	-5303 [6]	-11539 [5]	39,3 [17]
C12	-9791 [7]	-5532 [6]	-10571 [5]	37,6 [16]
C13	-10587 [7]	-5597 [6]	-9966 [4]	37,4 [16]
C15	-8345 [7]	-5742 [7]	-9030 [4]	39,3 [18]
C16	-7708 [7]	-4620 [7]	-8422 [5]	43,8 [18]
C17	-7651 [7]	-5006 [6]	-7370 [4]	38,6 [16]
C18	-9111 [7]	-4865 [7]	-7290 [5]	46,3 [19]
C19	-9930 [7]	-3581 [7]	-8719 [5]	44,2 [19]
C20	-8502 [8]	-3492 [7]	-8790 [5]	48 [2]
C22	-5979 [10]	-3712 [9]	-9069 [7]	84 [3]
C23	-6568 [8]	-4426 [7]	-6512 [5]	48 [2]
C24	-6608 [9]	-3032 [7]	-6492 [6]	58 [2]
C25	-6513 [8]	-5000 [7]	-5492 [5]	49 [2]
C26	-6655 [9]	-6384 [8]	-5559 [6]	65 [3]
C27	-7523 [9]	-4455 [9]	-5026 [6]	66 [3]
C28	-5097 [9]	-4800 [9]	-4793 [6]	68 [3]

C29	-13208 [8]	-6380 [8]	-7886 [6]	58 [2]
C30	-13484 [9]	-7552 [9]	-7434 [5]	61 [3]
C31	-14891 [9]	-7909 [7]	-7589 [6]	57 [2]
C32	-14048 [10]	-8593 [9]	-8062 [8]	78 [3]
N1	-11820 [6]	-6237 [5]	-7983 [4]	42,3 [15]
O11	-9523 [6]	-5289 [5]	-12126 [3]	54,6 [14]
O14	-8470 [5]	-5666 [5]	-10054 [3]	41,0 [12]
O21	-6344 [5]	-4584 [5]	-8494 [4]	53.0 [14]
O23	-5299 [5]	-4806 [6]	-6660 [4]	61,9 [16]
C41	-9924 [9]	-6962 [9]	-4473 [5]	63 [3]
C42	-10551 [8]	-6292 [8]	-5431 [5]	46,5 [19]
O42A	-11102 [6]	-5299 [6]	-5449 [4]	67,4 [17]
O42B	-10479 [5]	-6879 [5]	-6172 [3]	47,6 [13]
O4	-2900 [6]	-3593 [6]	-6509 [5]	74,5 [18]
O2	-7198 [10]	-6922 [8]	-12061 [6]	116 [3]
O3	-4259 [8]	-1514 [8]	-9832 [7]	111 [3]
O1	-10640 [8]	-4111 [5]	-13710 [4]	74,9 [19]

[1] Cada número entre paréntesis rectos representa la ESD del dígito final del valor informado.

Ejemplo 4: Estructura de acetato de buprenorfina tetrahidratado mediante difracción de rayos X de polvo

Se analizó el compuesto en polvo mediante difracción de rayos X para caracterizar la forma cristalina de acetato de buprenorfina tetrahidratado adicionalmente. Un patrón de XRPD representativo de una muestra de acetato de buprenorfina tetrahidratado con radiación de CuKα produjo picos en los ángulos de difracción (°2θ ± 0,2°) provistos en la Tabla 1 anterior y se ilustra en la Figura 4.

Se recabó el patrón de XRPD con un difractómetro X'Pert PRO MPD (PANalytical Inc., Westborough, Massachusetts, EUA) con un haz incidente de radiación de Cu producido con una fuente de foco agudo larga OPTIX. Se utilizó un espejo multicapa elípticamente graduado para enfocar los rayos X de CuKα en el espécimen y hacia el detector. Antes del análisis, se estudió un espécimen de silicio (Material de referencia estándar 640d del *National Institute of Standards and Technology (NIST)*, *Gaithersburg*, Maryland, EUA) para comprobar que la posición observada del pico de Si 111 fuera coherente con la posición certificada por el NIST. Se coloca un espécimen de la muestra entre películas de 3 µm de espesor y se analizó la geometría de transmisión. Se utilizaron una extensión antidispersión

corta de detención de haces y un filo antidispersión para minimizar el fondo generado por aire. Se emplearon ranuras de Soller para los haces incidentes y refractados con el objetivo de minimizar la ampliación de divergencia axial. Se recabó el patrón de difracción con un detector sensible a la posición X'Celerator (PANalytical, Inc.) ubicado a 240 mm del espécimen y la versión 2.2b del software X'Pert Data Collector.

Ejemplo 5: Análisis calorimétrico diferencial de barrido de acetato de buprenorfina tetrahidratado

Se analizó el compuesto mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) para caracterizar adicionalmente el acetato de buprenorfina tetrahidratado. En la Figura 5 se muestra una curva de DSC representativa para una muestra de acetato de buprenorfina tetrahidratado.

La DSC de muestras de acetato de buprenorfina tetrahidratado, presentada como flujo de calor (W/g) en función de temperatura (°C), exhibió dos regiones de transición. La primera región de transición se extendió de alrededor de 50 °C a alrededor de 180 °C. El o los picos en dicha región fueron amplios, presentaron uno o más mínimos y probablemente

representaron la pérdida de agua y/o ácido acético de la muestra de material analizada. La segunda región de transición se extendió de alrededor de 210 °C a alrededor de 225 °C. Dicha región presentó una transición marcada probablemente representativa de la fundición de la base de buprenorfina. También se observó esta transición marcada a alrededor de la misma temperatura pico en la DSC de la forma de base libre de buprenorfina.

Se analizaron varias muestras de acetato de buprenorfina tetrahidratado de diferentes tamaños para determinar la consistencia entre tamaños de muestra diferentes. El análisis de DSC fue llevado a cabo con un aumento lineal de calentamiento de 10 °C/minuto hasta 250 °C. Las medidas fueron determinadas con un aparato de DSC Q20 (TA Instruments, New Castle, Delaware, EUA). Se determinaron las integrales (área bajo la curva) de las regiones de transición (Región 1/Región 2) mediante software TA Instruments Universal Analysis 2000 (versión 4.5A, construcción 4.5.0.5) en el rango de temperatura de alrededor de 35 °C a alrededor de 180 °C para la primera región de transición y de alrededor de 203 °C a 233 °C para la segunda región de transición. En la Tabla 6 que se encuentra más adelante se muestran las relaciones de integrales de las regiones de transición. En la

Figura 6 se muestra un perfil de DSC representativo para el Lote 2. Tal como se muestra en la Figura 6, para esta determinación, la Región 1 se extendió desde el punto A alrededor de 35,5 °C al punto B a alrededor de 178 °C y la Región 2 se extendió desde el punto C a alrededor de 206 °C al punto D a alrededor de 231 °C.

Tabla 6

Relaciones de integrales de regiones de DSC de acetato de buprenorfina tetrahidratado			
Tamaño de la muestra (mg)	Integral de Región 1 (J/g)	Integral de Región 2 (J/g)	Relación (Región 1/Región 2)
2,9	-441,8	-57,5	7,68
6,4	-460,5	-62,5	7,37
6,9	-477,9	-62,8	7,61
13,7	-451,3	-61,7	7,31

Se analizaron varios lotes de muestra diferentes para determinar la consistencia de dicha relación de integrales entre muestras de acetato de buprenorfina tetrahidratado. El análisis de DSC fue llevado a cabo con un aumento de calentamiento lineal de 10 °C/minuto hasta 250 °C. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Relaciones de integrales de regiones de DSC de acetato de buprenorfina tetrahidratado, Lotes variables			
Número de lote (mg)	Integral de Región 1 (J/g)	Integral de Región 2 (J/g)	Relación (Región 1/Región 2)
Lote 1 (5,4)	-462,3	-63,1	7,33
Lote 2 (6,9)	-477,9	-62,8	7,61
Lote 3(6,2)	-450,6	-63,0	7,15
Lote 4 (6,4)	-458,1	-64,3	7,12
Lote 5 (6,9)	-466,0	-63,5	7,34
Lote 6 (7,9)	-473,4	-65,5	7,23

Las relaciones de integrales de las dos regiones fueron similares en un rango de tamaños de muestra. Las relaciones de integrales de las dos regiones fueron similares para una cantidad de muestras de acetato de buprenorfina. La relación integral aproximada de Región 1/Región 2 para las muestras de acetato de buprenorfina tetrahidratado fue de 7,0 a alrededor de 8,0. En otra modalidad, la relación integral aproximada de Región 1/Región 2 para una muestra de acetato de buprenorfina tetrahidratado es de 7,1 a alrededor de 7,9. En otra modalidad, la relación integral aproximada de Región 1/Región 2 para una muestra de acetato de buprenorfina tetrahidratado es de 7,1 a alrededor de 7,7.

Ejemplo 6: Análisis de % en agua de Karl Fischer de acetato de buprenorfina tetrahidratado

Se midió el contenido de agua de 13 muestras de acetato de buprenorfina tetrahidratado mediante análisis de titulación de Karl Fischer (KF). Las metodologías de análisis KF son conocidas en la técnica. Por ejemplo, véanse estándar de ASTM E203-08 (*Standard Test Method for Water Using Volumetric Karl Fischer Titration* [Método de ensayo estándar para agua con titulación de Karl Fischer volumétrico]) e ISO 760:1978 (*Determination of Water – Karl Fischer Method* [Determinación de agua – Método de Karl Fischer]). Más adelante se tabula una recopilación de los valores de KF para varias muestras de acetato de buprenorfina tetrahidratado. La tabla representa una cantidad de muestras generadas a partir de una variedad de condiciones de cristalización y se secó a una temperatura de alrededor de 25 °C y una presión de alrededor de 1 atm hasta lograr un peso constante. Las titulaciones de KF fueron llevadas a cabo con un aparato 915 KF Ti-Touch (Metrohm USA Inc., Riverview, Florida, EUA) con reactivo de Karl Fischer compuesto 5 de HYDRANAL (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, EUA). Los resultados se ilustran en la Tabla 8 que se encuentra más adelante. En la Tabla 8 también se provee el

promedio de las 13 determinaciones junto con el porcentaje en peso de agua teórico (12,02 % en peso) calculado para el acetato de buprenorfina tetrahidratado.

Tabla 8

N.° de muestra	Determinación de KF (% en peso de agua)
1	12,52
2	11,80
3	11,83
4	11,84
5	12,47
6	12,39
7	12,76
8	12,94
9	12,28
10	12,50
11	11,98
12	12,02
13	12,18
Promedio	12,27
Teórico	12,02

El valor promedio del % en peso de agua para las 13 muestras diferentes de acetato de buprenorfina hidratado difirieron de

dicho valor teórico únicamente en 0,25 % en peso de agua o únicamente en alrededor de 2,1 %.

Ejemplo 7: Procedimiento de análisis de HPLC

Se empleó HPLC Waters 2695 (Waters Corp., Milford, Massachusetts, EUA) con una columna de fase inversa de 100 mm x 3,0 mm de diámetro interno GEMINI NX-C18 y tamaño de partícula 3,0 µm (Phenomenex, Torrance, California, EUA). La longitud de onda de detección fue 240 nm. Un gradiente de fase móvil empleó bicarbonato de amonio acuoso 20 mM a pH 9,0 (MPA, 99,5 %, Fluka, St. Louis, Missouri, EUA) como fase móvil A y acetonitrilo (MPB, 99,9 %, Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, EUA) como fase móvil B conforme al perfil de gradiente provisto en la Tabla 9.

Tabla 9

Etapa	Tiempo de inyección (min)	% en volumen MPA	% en volumen MPB
1	0,00	80,0	20,0
2	6,00	50,0	50,0
3	22,00	40,0	60,0
4	35,00	10,0	90,0
5	40,10	80,0	20,0

La temperatura de la columna fue de 40 °C, el volumen de inyección fue de 15 µL y la velocidad de flujo fue de 1,0 mL/min. El análisis concluyó alrededor de 45 minutos después de cada inyección.

Se preparó cada muestra de acetato de buprenorfina tetrahidratado para análisis HPLC tal como se indica a continuación. Se pesaron 100,0 ± 2,0 mg de muestra en duplicado, se registró el peso (W_S es el peso de cada muestra) y se transfirió la muestra en forma cuantitativa a un matraz aforado de 100 mL. Se agregaron alrededor de 50 mL de metanol (99,9 %, Fisher Scientific, Pittsburgh, Pennsylvania, EUA) al matraz, se sometió la mezcla a ultrasonido y/o se mezcló en vórtice según fue necesario hasta que todos los sólidos parecieron estar disueltos. Posteriormente, se agregó metanol adicional hasta la marca y se mezcló bien la muestra.

Se prepararon soluciones estándares en la forma que se indica a continuación. Se preparó una solución estándar de trabajo al pesar 27,0 ± 1,0 mg de clorhidrato de buprenorfina USP CIII estándar de referencia (n.° 1078700, USP, Rockville, Maryland, EUA) de pureza conocida, registrar el peso (W_{STD} es el peso del estándar USP con corrección de pureza) y

transferirla en forma cuantitativa a un matraz aforado de 25 mL. Se agregaron alrededor de 15 mL de metanol al matraz, se sometió la mezcla a ultrasonido y/o se mezcló en vórtice según fue necesario hasta que todos los sólidos parecieron estar disueltos. Posteriormente, se agregó metanol adicional hasta la marca y se mezcló bien la muestra. La solución de trabajo estándar contenía el equivalente a 1,0 mg/mL de base libre de buprenorfina. Se utilizó el estándar de trabajo para comprobar que, entre otros, el tiempo de retención, factor de cola y capacidad de repetición del pico de buprenorfina fueron aceptables. Se preparó una solución estándar intermedia mediante pipeteado de 2,5 mL de solución de trabajo estándar en un matraz aforado de 50 mL, dilución a volumen con metanol y mezcla exhaustiva. La solución intermedia estándar contenía el equivalente a 0,05 mg/mL de base libre de buprenorfina. Se preparó una solución estándar de sensibilidad mediante pipeteado de 1,0 mL de solución estándar intermedia en un matraz aforado de 100 mL, dilución a volumen con metanol y mezcla exhaustiva. La solución estándar de sensibilidad contenía el equivalente a 0,0005 mg/mL de base libre de buprenorfina. Se utilizó el estándar de sensibilidad para comprobar que la relación de ruido/señal de HPLC fuera mayor de 10.

Se preparó un estándar de adecuación de sistema en la forma que se indica más adelante. Se agregaron alrededor de 2 mL de metanol a una recipiente del estándar de referencia de la Farmacopea europea de buprenorfina para adecuación de sistema que contenía 10 mg de material (n.° Y0001122, *European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care*, Estrasburgo, Francia). Se tapó el recipiente, se agitó y se invirtió varias veces para enjuagarlo y disolver todos los sólidos, y se transfirió la solución a un matraz aforado de 10 mL. Se repitió este procedimiento de dilución dos veces más. Se sometieron los alrededor de 6 mL de solución a ultrasonido durante alrededor de 5 minutos para garantizar la disolución de todos los sólidos, se enfriaron hasta una temperatura de alrededor de 25 °C, se diluyeron hasta volumen con metanol y se mezclaron bien. La solución estándar de adecuación del sistema contenía 1,0 mg/mL de base libre de buprenorfina junto con un perfil conocido de impurezas (véanse las monografías 1180 y 1181 de la Farmacopea europea). Se utilizó el estándar de adecuación del sistema para comprobar que se lograra la resolución requerida entre picos de impureza y el pico de buprenorfina.

Se limpió la columna de HPLC y se enjuagó como fue necesario. Luego se equilibró con 80:20 de MPA:MPB durante 30 minutos a

40 °C y a una velocidad de 1,0 mL/min. Posteriormente, se siguió la secuencia de inyección de la Tabla 10.

Tabla 10

Analito	Cantidad de inyecciones
Metanol (blanco)	Al menos 2
Estándar de sensibilidad	1
Estándar de adecuación de sistema	1
Estándar de trabajo	5 (para capacidad de repetición, 2 inyecciones finales para cuantificación)
Metanol (blanco)	1
Muestra (hasta 6)	1
Estándar de trabajo	2
Metanol (blanco)	1

Para cada pico de muestra, se determinó el área de pico correspondiente mediante el software instrumental para proveer la cantidad A_S. Se determinó el área de pico total, A_{TOTAL}, mediante la suma de las áreas de todos los picos, también mediante el software instrumental. En los casos en los que el área de cualquiera de los picos fue $\leq$ 0,05 x A_{TOTAL}, se eliminó el área de dicho pico de A_{TOTAL} y se repitió el proceso hasta que se eliminaron contribuciones de pico menor de A_{TOTAL}. Por consiguiente, se determinó el % de área de pureza, por ejemplo, para el pico de buprenorfina tetrahidratado (véanse, por ejemplo, las Tablas 11-14 en el Ejemplo 8) a partir de la relación de A_S para dicho pico respecto a A_{TOTAL} y se calculó conforme a la Ecuación 1 tal como se indica más adelante:

$$\% \text{ área pureza} = \frac{A_S \times 100}{A_{TOTAL}} \qquad \text{(Ecuación 1)}$$

De manera similar, se determinó el % de área de pureza para cada pico de impureza (véanse, Tablas 2 y 16) a partir de la relación A_S para dicho pico de impureza respecto a A_{TOTAL} y se

calculó con la ecuación previa. También se determinó el % de área de pureza para la base libre de buprenorfina (véase, Tabla 16 en el Ejemplo 9) en esta forma mediante el reemplazo de la muestra de tetrahidrato de buprenorfina con una muestra de base libre de buprenorfina.

En determinados casos, se determinó el % de pureza de base libre de burprenorfina mediante el procedimiento de análisis de HPLC anteriormente descrito (véase, por ejemplo, la Tabla 15 en el Ejemplo 9). Se logró cuantificar la base libre de buprenorfina mediante la comparación de su respuesta a la respuesta de HPLC del estándar de referencia externa CIII de clorhidrato de buprenorfina USP anteriormente descrito. Se calculó la pureza en % en peso conforme a la Ecuación 2 siguiente:

$$\%\ \text{área pureza} = \frac{A_{S^*} \times W_{STD} \times 0.9277 \times 4}{A_{STD} \times W_{S^*}} \times 100$$

(Ecuación 2)

en la que:

A_{S^*} = área pico de base libre de buprenorfina en la muestra

A_{STD} = área pico promedio del estándar de trabajo utilizado para la cuantificación

W_{S^*} = peso (en mg) de base libre de buprenorfina en la muestra

W_{STD} = peso (en mg) del estándar con corrección de pureza.

En la Ecuación 2, la cantidad «4» es el factor de dilución, la cantidad «0,9277» es la relación de peso molecular de base libre de buprenorfina al estándar de sal de HCl de buprenorfina y la cantidad «100» es el factor de conversión utilizado para obtener el porcentaje de pureza.

Se logró determinar en forma cuantitativa una impureza o un componente desconocido en una muestra mediante el cálculo de su % en peso en la muestra conforme a la Ecuación 4 que se encuentra a continuación:

$$\%\ \text{en peso impureza/desconocido} = \frac{A_{I/U} \times W_{STD} \times 0.9277 \times 4}{A_{STD} \times W_{I/U} \times RRF_{I/U}} \times 100$$

(Ecuación 3)

en la que:

$A_{I/U}$ = área pico de impureza o componente desconocido en la muestra

$W_{I/U}$ = peso (en mg) de la muestra que contiene la impureza o componente desconocido y

$RRF_{I/U}$ = factor de respuesta relativa de la impureza o componente desconocido.

En la Ecuación 3, las cantidades A_{STD} y W_{STD} son las definidas anteriormente para la Ecuación 2. Los factores de respuesta relativa, por ejemplo, $RRF_{I/U}$, se determinan en forma rutinaria mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Gordon *et ál.*, «Relative Response Factor for Lamivudine and Zidovudine Related Substances by RP-HPLC with DAD Detection», *Chem. Materials Res.* 6(12):160-165 (2014).

Los cálculos de las Ecuaciones 1, 2 y 3 fueron llevados a cabo en forma automática por el software EMPOWER provisto con el instrumento de HPLC de Waters empleado en este ejemplo.

Ejemplo 8: Análisis de estabilidad de acetato de buprenorfina tetrahidratado

Se analizaron muestras de acetato de buprenorfina tetrahidratado inicialmente y luego de 1 mes y de 3 meses. Cada muestra evaluada se preparó mediante el pesado de alrededor de 300 mg de muestra de acetato de buprenorfina tetrahidratado obtenido mediante el método descrito en el Ejemplo 2 en una bolsa de estabilidad transparente a luz visible y UV (ARMORFLEX modelo n.° SB4016-01, ILC Dover, Frederica, Delaware, EUA). Se selló cada bolsa con un

sellador de bolsas por calor. Luego de la exposición a una de las condiciones de evaluación de estabilidad anteriormente especificadas, se retiró la muestra y se analizó su % de área de pureza mediante HPLC, tal como se describió en el Ejemplo 7.

Se promediaron los resultados duplicados para las muestras de cada antigüedad para obtener los resultados de % de área de pureza informados en las Tablas 11-14 que se encuentran más adelante.

Se promediaron los resultados duplicados de cada muestra para proveer los resultados del % de área de pureza que se informaron en las Tablas 11-14 que se encuentran más adelante.

Se determinó la estabilidad de envejecimiento a largo plazo de acetato de buprenorfina tetrahidratado en oscuridad en condiciones de cámara de estabilidad de 25 °C y 60 % de humedad. Se evaluaron las muestras en períodos de tiempo de 0, 1 y 3 meses. Los resultados se ilustran en la Tabla 11.

Tabla 11

Envejecimiento a largo plazo - % de área de pureza		
Inicial = Mes n.° 0	Mes n.° 1	Mes n.° 3
99,9 %	99,9 %	99,9 %

El acetato de buprenorfina tetrahidratado se mantuvo estable, sin deterioro, hasta 3 meses en condiciones de envejecimiento a largo plazo.

Se evaluó la estabilidad del envejecimiento acelerado de acetato de buprenorfina tetrahidratado en oscuridad en condiciones de estabilidad de cámara de 40 °C y 75 % de humedad. Se evaluaron las muestras en períodos de tiempo de 0, 1 y 3 meses. Los resultados se ilustran en la Tabla 12.

Tabla 12

Envejecimiento acelerado - % de área de pureza		
Inicial = Mes n.° 0	Mes n.° 1	Mes n.° 3
99,9 %	99,9 %	99,9 %

El acetato de buprenorfina tetrahidratado se mantuvo estable, sin deterioro, hasta 3 meses en condiciones de envejecimiento acelerado.

Se evaluó la fotoestabilidad del acetato de buprenorfina tetrahidratado en una cámara de estabilidad Caron en condiciones de 25 °C y 60 % de humedad. Para evaluar la estabilidad del envejecimiento en luz UV, las muestras se expusieron a la luz UV de una bombilla de luz TL 20 W/12RS UV (Philips Lighting) a una intensidad de 21,9 W/m^2 en forma continua durante períodos de tiempo de 0, 1 y 3 meses. Para evaluar la estabilidad del envejecimiento en el espectro de luz visible, las muestras se expusieron a luz visible de una bombilla de luz fluorescente F24T12/CW/HO (Philips Lighting) con una intensidad de 27 K lux en forma continua durante pe
mu
ac

Tabla 13

Envejecimiento en presencia de luz UV - % de área de pureza		
Inicial = Mes n.° 0	Mes n.° 1	Mes n.° 3
99,9 %	99,9 %	99,8 %

Tabla 14

Envejecimiento en presencia de luz visible - % de área de pureza		
Inicial = Mes n.° 0	Mes n.° 1	Mes n.° 3
99,9 %	99,8 %	99,8 %

El acetato de buprenorfina tetrahidratado se mantuvo estable al exponerse a luz UV y visible durante hasta 3 meses, con un cambio de apenas 0,1 % de área de pureza.

Ejemplo 9: Preparación de base libre de buprenorfina

Método 1: Se preparó base libre de buprenorfina purificada de la forma siguiente a partir de aproximadamente 100 g de base libre de buprenorfina en bruto («lote de 100 g»). Se cargó una solución previamente mezclada de agua (120 mL), IPA (180 mL) e hidróxido de amonio acuoso (28 % en peso de amoníaco en agua, 19,5 g, 1,7 equivalentes) a una torta de filtro único de acetato de buprenorfina tetrahidratado (aproximadamente 109 g, aproximadamente 182 mmol preparados mediante el método del Ejemplo 2 a partir de base libre de buprenorfina en bruto) en un secador de filtro de laboratorio modelo FD100-C22 (GL Filtration Ltd., Rossington, Doncaster, Reino Unido). Se agitó la suspensión resultante a 35 °C durante 4 horas y se filtró. Se cargó una segunda parte de una solución previamente mezclada de agua (120 mL), IPA (180 mL) e hidróxido de amonio acuoso (28 % en peso de

amoníaco en agua, 19,5 g, 1,7 equivalentes) a los sólidos húmedos aislados. Se agitó la suspensión resultante a 35 °C durante 4 horas y se filtró. Se enfriaron los sólidos aislados a una temperatura de alrededor de 25 °C, se volvieron a suspender dos veces en 80:20 de agua:IPA (200 mL) y se filtraron. Se secaron los sólidos en el secador de filtro a presión reducida (150 Torr) a 70 °C durante 8 horas para proveer una base libre de buprenorfina como un polvo blanco purificado (78,3 g, 92 % de rendimiento).

Se preparó base libre de buprenorfina purificada a partir de aproximadamente 65 kg de base libre de buprenorfina en bruto («lote de 65 kg») mediante el aumento a escala del Método 1 anteriormente descrito.

Se analizó la base libre de buprenorfina purificada obtenida a partir de cada una de las preparaciones anteriores para determinar el contenido en % en peso de sus constituyentes (pureza en % en peso para la base libre de buprenorfina en sí misma) mediante el procedimiento de HPLC provisto en el Ejemplo 7. Se ilustran los resultados en la Tabla 15.

Tabla 15

Analito	% en peso		
	Material de partida	Lote de 100 g	Lote de 65 kg
Compuesto de fórmula (13)	ND	ND	ND
Compuesto de fórmula (10)	ND	ND	ND
Compuesto de fórmula (15)	ND	ND	ND
Compuesto de fórmula (14)	0,07 %	0,08 %	0,07 %
Compuesto de fórmula (11)	ND	ND	ND
Compuesto de fórmula (12)	0,10 %	0,05 %	0,05 %
Impureza desconocida	<0,05 %	ND	ND
Impurezas totales	0,17 %	0,13 %	0,12 %
Ensayo	99,7 %	99,5 %	100,1 %

Método 2: Se colocó acetato de buprenorfina tetrahidratado como un sólido (109,82 g preparados mediante un método sustancialmente equivalente al método en el Ejemplo 2) en un secador de filtro de laboratorio modelo FD100-C22 equipado con un controlador de flujo de masa de nitrógeno, una bomba de vacío y una camisa de calentamiento rellena de fluido. Se selló el sistema y se colocó a una presión reducida de

150 Torr. Luego se fijó la velocidad de flujo de nitrógeno a 200 mL/min, se suministró fluido de calentamiento a 65 °C al sistema y se mantuvo la temperatura durante 30 minutos. A continuación, se suministró fluido de calentamiento que se calentó en forma gradual de 65 °C a 95 °C durante un período de 6 horas al sistema. Posteriormente, se suministró fluido de calentamiento a 95 °C al sistema durante 24 horas. La temperatura global de los sólidos varió entre 67 °C y 70 °C durante el período de 24 horas. Al enfriarse a 20 °C, se descargó la base libre de buprenorfina resultante como un sólido blanco (83,61 g, 97 % de rendimiento).

Se analizó la base libre de buprenorfina purificada anteriormente obtenida para determinar el contenido en % de área de sus constituyentes (% de área de pureza para la base libre de buprenorfina purificada en sí misma) pureza mediante el procedimiento de HPLC provisto en el Ejemplo 7. Los resultados se ilustran en la Tabla 16.

Tabla 16

Analito	% de área de pureza	
	Material de partida	Producto
Compuesto de fórmula (10)	ND	0,01
Impureza desconocida	0,40	0,02
Compuesto de fórmula (14)	ND	0,01
Base libre de buprenorfina	99,41	99,79
Impureza desconocida	0,08	0,07
Compuesto de fórmula (12)	0,08	0,07
Impureza desconocida	ND	0,01
Impureza desconocida	ND	0,01

Método 3: Se agrega IPA (5 volúmenes con base en la carga de acetato de buprenorfina tetrahidratado) a un recipiente de dilución que contiene acetato de buprenorfina tetrahidratado sólido (aproximadamente 214 mmol) y se calienta la mezcla hasta 70 °C para disolver los sólidos. Se filtra la solución resultante con un medio de filtro de polipropileno de 0,2 µm

y se coloca en un recipiente cristalino. Se agrega IPA (2 volúmenes) para enjuagar el recipiente de dilución, se calienta la solución de enjuague hasta 70 °C y luego se filtra. También se coloca la solución de enjuague filtrada resultante en el recipiente de cristalización y se mantiene el contenido del recipiente a una temperatura de 60 °C durante todo el transcurso. Se coloca hidróxido de amonio acuoso (28 % en peso de amoníaco en agua, 19,5 g, 1,5 equivalentes) a través de un embudo de adición en el recipiente de cristalización. Luego, se agrega el antisolvente, agua (5 volúmenes con base en la carga de acetato de buprenorfina tetrahidratado), en forma continua al recipiente de cristalización durante un período de 20 minutos, al tiempo que se mantiene una temperatura global de 60 °C. El producto de base libre de buprenorfina precipita. Se suspende el precipitado durante 30 minutos adicionales y se filtra a una temperatura global de 60 °C para proveer base libre de buprenorfina como sólido. Se vuelven a suspender los sólidos dos veces en 80:20 de agua:IPA (2 volúmenes) para eliminar el acetato de amonio y se filtran para proveer base libre de buprenorfina como un sólido blanco. Se secaron los sólidos en un horno de secado al vacío a presión subatmosférica (150 Torr) a 70 °C durante 8 horas para proveer la base libre de buprenorfina purificada como un

polvo blanco. Un experimento casi idéntico tuvo un rendimiento de 93 %.

Método 4: Se calentó acetato de buprenorfina tetrahidratado (1,00 g) en agua (10 mL) en un frasco tapado a 80 °C durante 3 horas. Se filtró la suspensión caliente y se lavó dos veces con 2 mL de agua tibia (50 °C). El producto, la base libre de buprenorfina, se secó al aire (0,61 g, 78 % de rendimiento). Se confirmó que el producto era la base libre con un rastro de ácido acético mediante RMN ^{1}H (CD_3OD).

Método 5: Se colocó acetato de buprenorfina tetrahidratado (10,53 g) en un matraz que contenía heptano (60 mL) y equipado con una trampa Dean-Stark. Se calentó la solución a reflujo durante 3,5 horas a una temperatura de reflujo que varió de 86 °C a 99 °C. La trampa recogió 1,85 mL de líquido (la cantidad teórica de ácido acético y agua fue de 2,2 mL). Se enfrió la mezcla, se filtró, se lavó con heptano y se secó al aire para producir la forma de base libre (8,00 g, 98 % de rendimiento). Se confirmó que el producto era la base libre con un rastro de ácido acético mediante RMN ^{1}H (CD_3OD).

El alcance de la invención no debe limitarse por las modalidades específicas descritas en los ejemplos que

pretenden ser ilustraciones de algunos aspectos de la invención y cualquier modalidad funcionalmente equivalente queda comprendida dentro del alcance de la presente invención. De hecho, varias modificaciones de la invención además de aquellas ilustradas y descritas en la presente resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que queden comprendidas por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y otros documentos citados en esta solicitud se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia a todos los efectos tal como si se indicara la incorporación mediante referencia de cada publicación, patente, solicitud de patente u otro documento individualmente a todos los efectos.