

REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Una sal de acetato de buprenorfina.
2. La sal de acetato de buprenorfina de la reivindicación 1 que comprende un hidrato.
3. La sal de acetato de buprenorfina de la reivindicación 2, en la que el hidrato comprende de 1 a 6 moléculas de agua por molécula de sal de acetato de buprenorfina.
4. La sal de acetato de buprenorfina de la reivindicación 3, en la que el hidrato es un tetrahidrato.
5. Una sal de acetato de buprenorfina purificada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. La sal de acetato de buprenorfina purificada de la reivindicación 5, la que es sal de acetato de buprenorfina esencialmente pura.
7. Una forma cristalina de la sal de acetato de

buprenorfina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Una forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina de la reivindicación 4.

9. La forma cristalina de la reivindicación 8 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a radiación $\text{CuK}\alpha$ 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 al menos uno de los picos a 8,77, 10,31 o 18,47.

10. La forma cristalina de la reivindicación 8 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a radiación $\text{CuK}\alpha$ 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 al menos uno de los picos a 6,38, 11,93 o 19,40.

11. La forma cristalina de la reivindicación 8 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido mediante exposición a radiación $\text{CuK}\alpha$ que comprende picos a

ángulos de difracción sustancialmente equivalentes a al menos los picos en las posiciones que se indican 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 de la reivindicación 8 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 4 cuando se mide con radiación $\text{CuK}\alpha$.

13. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en la que la forma cristalina exhibe una primera región de transición con al menos una posición de pico de alrededor de 50 °C a alrededor de 140 °C, tal como lo midió un calorímetro diferencial de barrido con flujo de

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

14. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en la que la forma cristalina exhibe una segunda región de transición con una posición de pico de alrededor de 217 °C a alrededor de 225 °C, tal como lo midió un calorímetro diferencial de barrido con flujo de calor a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10 °C por minuto.

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

16. La forma cristalina de la reivindicación 15, 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 las reivindicaciones 8 a 16 caracterizada por ser un cristal monoclínico.

18. La forma cristalina de la reivindicación 17, en la que los parámetros de célula unitaria son $a = 10,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $b = 10,9 \pm 0,5 \text{ \AA}$ y $c = 14,4 \pm 0,5 \text{ \AA}$.

19. La forma cristalina de la reivindicación 17, en la que los parámetros de célula unitaria son $a = 10,52 \pm 0,05 \text{ \AA}$, $b = 10,92 \pm 0,05 \text{ \AA}$ y $c = 14,44 \pm 0,05 \text{ \AA}$.

20. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en la que el grupo espacial es $P2_1$.

21. Una composición farmacéutica que comprende la sal de acetato de buprenorfina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 20 y un portador farmacéuticamente aceptable.

22. Un método para tratar el dolor que comprende la administración a un animal que lo necesita de una cantidad

eficaz de la sal de acetato de buprenorfina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 20 o una composición farmacéutica de la reivindicación 21.

23. 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 disolución 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 precipitado en la etapa (c).

24. El método de la reivindicación 23, en el que en la etapa (a) se pone la base libre de buprenorfina en contacto con de 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.

25. El método de la reivindicación 23, en el que se pone la base libre de buprenorfina en contacto con de 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.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que la solución que comprende ácido acético es una solución acuosa.

27. El método de la reivindicación 26, en el que la solución acuosa tiene de alrededor de 40 % en peso a alrededor de 70 % en peso de ácido acético respecto al peso de la solución acuosa.

28. El método de la reivindicación 26, en el que la solución acuosa tiene de alrededor de 45 % en peso a alrededor de 60 % en peso de ácido acético respecto al peso de la solución acuosa.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, 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 forma que se disuelva una

parte importante de la base libre de buprenorfina.

30. El método de la reivindicación 29, en el que en la etapa (a) se deja la mezcla a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C durante un período de tiempo de forma tal que se disuelva una parte importante de la base libre de buprenorfina.

31. El método de la reivindicación 29, en el que en la etapa (a) se deja la mezcla a una temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C durante un período de tiempo de forma tal que se disuelva una parte importante de la base libre de buprenorfina.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31, en el que en la etapa (a) se agita la mezcla para acelerar la dilución de la base libre de buprenorfina.

33. El método de la reivindicación 23, en el que la mezcla de la etapa (a) se filtra en la etapa (b) en un aparato de filtrado.

34. El método de la reivindicación 33, en el que en la etapa (b) la mezcla de la etapa (a) agregada al aparato de filtrado

se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C.

35. El método de la reivindicación 33, en el que en la etapa (b) la mezcla de la etapa (a) agregada al aparato de filtrado se encuentra a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, 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 filtrado.

37. El método de la reivindicación 36, 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).

38. El método de la reivindicación 36, en el que el volumen adicional de la 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).

39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en el que el volumen adicional de la solución es ácido acético en una solución acuosa.

40. El método de la reivindicación 39, en el que el volumen adicional de la solución que comprende ácido acético es una solución acuosa que comprende ácido acético presente de alrededor de 40 % en peso a alrededor de 70 % en peso respecto al peso de la solución.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 40, en el que en la etapa (c) se selecciona el agente de entre un antisolvente, un cristal de semilla y combinaciones de estos.

42. El método de la reivindicación 41, en el que el agente comprende un antisolvente.

43. El método de la reivindicación 42, en el que el antisolvente comprende agua.

44. El método de la reivindicación 42 o 43, en el que se agregan de alrededor de 0,2 equivalentes en masa a alrededor

de 8,0 equivalentes en masa del antisolvente respecto a la masa inicial de base libre en la etapa (a) a la mezcla de la etapa (a) o (b).

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, 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).

46. El método de la reivindicación 45, 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).

47. El método de la reivindicación 41, en el que el agente comprende un cristal de semilla.

48. El método de la reivindicación 47, en el que el cristal de semilla comprende una sal de acetato de buprenorfina.

49. El método de la reivindicación 48, en el que se agrega de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 5,0 % en peso de 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).

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49, 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.

51. El método de la reivindicación 50, 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.

52. El método de la reivindicación 41, en el que se agrega una primera cantidad del antisolvente seguida de la adición del cristal de semilla.

53. El método de la reivindicación 52, en el que luego de la adición del cristal de semilla, se agrega una segunda cantidad de antisolvente.

54. El método de la reivindicación 52 o 53, en la 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).

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 52 a 54, 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).

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 55, en el que la segunda cantidad de antisolvente es de alrededor de 1,0 equivalente 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).

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 56 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).

58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 56 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).

59. El método de la reivindicación 58, en el que el cosolvente se selecciona de metanol, etanol, alcohol

isopropílico y combinaciones de estos.

60. El método de la reivindicación 58, en el que el cosolvente es alcohol isopropílico.

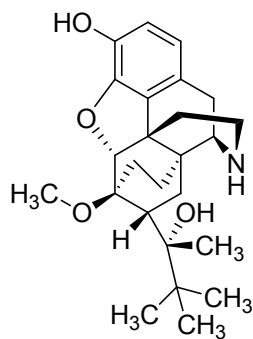
61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 que comprende adicionalmente enfriar la mezcla hasta una temperatura de alrededor de 30 °C o menos luego de la adición del cosolvente y antes de aislar la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (d).

62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 61, en el que en la etapa (d) se aísla mediante filtrado.

63. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 62 que comprende adicionalmente la suspensión de la sal de acetato de buprenorfina obtenida a partir del aislamiento de la etapa (d) con una solución de suspensión que comprende agua y un alcohol, y filtrar la sal de acetato de esta.

64. Un producto de la sal de acetato de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 63.

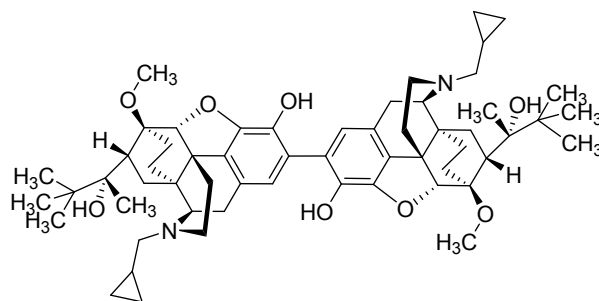
65. El producto de la reivindicación 64, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):



(10)

o una sal de este.

66. El producto de la reivindicación 64 o 65, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):

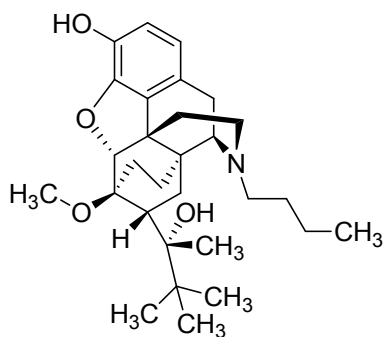


(11)

o una sal de este.

67. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 66, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en

peso o menos de un compuesto de fórmula (12):

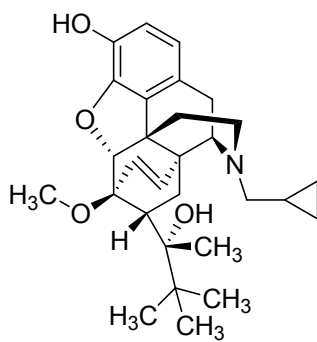


(12)

o una sal de este.

68. El producto de la reivindicación 67, 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.

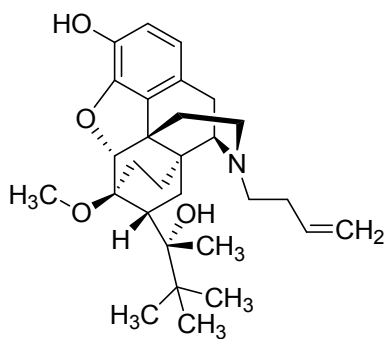
69. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 68, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



(14)

o una sal de este.

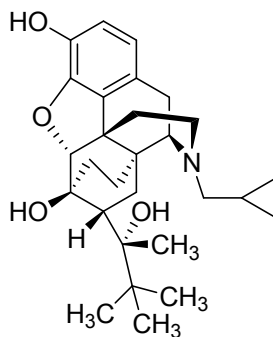
70. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 69, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13)

o una sal de este.

71. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 70, 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.

72. Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 71 y un portador farmacéuticamente aceptable.

73. Un método para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad eficaz del producto de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 71 a un animal que lo necesita.

74. 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.

75. El método de la reivindicación 74, 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).

76. El método de la reivindicación 74 o 75, en el que la solución de la etapa (a) comprende agua y un alcohol.

77. El método de la reivindicación 76, en el que la solución comprende de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 70 % en peso de alcohol en agua.

78. El método de la reivindicación 76, en el que la solución comprende de alrededor de 40 % en peso a alrededor de 60 % en peso de alcohol en agua.

79. El método de cualquiera de las reivindicaciones 76 a 78, en el que el alcohol se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico y combinaciones de estos.

80. El método de la reivindicación 79, en el que el alcohol es alcohol isopropílico.

81. El método de la reivindicación 74, en el que el material básico se selecciona de entre un hidróxido, carbonato, alcóxido, hidruro, fosfato, borato, óxido, cianuro, silicato, amina y combinaciones de estos.

82. El método de la reivindicación 74, 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 de material básico respecto a los moles iniciales de sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a).

83. El método de la reivindicación 82, 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 de material básico respecto a los moles iniciales de sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a).

84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 83, en el que se agita la mezcla de la etapa (a) en la etapa (b) de alrededor de 1 hora a alrededor de 36 horas.

85. El método de la reivindicación 84, en el que la agitación de la etapa (b) toma de alrededor de 2 horas a alrededor de 8 horas.

86. El método de la reivindicación 84 o 85, en el que se agita la mezcla en la etapa (b) a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 90 °C.

87. El método de la reivindicación 86, en el que se agita la mezcla en la etapa (b) a una temperatura de alrededor de 30 °C a alrededor de 45 °C.

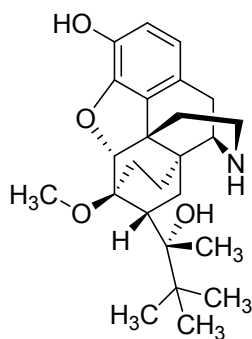
88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 87, en el que en la etapa (c) se aísla mediante filtrado.

89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 88 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 el filtrado de su base libre.

90. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 89.

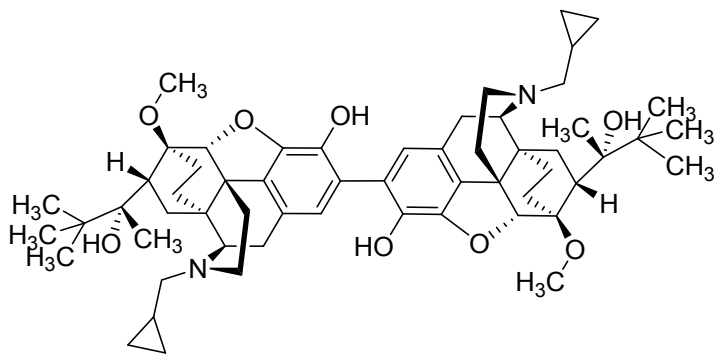
91. El producto de la reivindicación 90, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un

compuesto de fórmula (10):



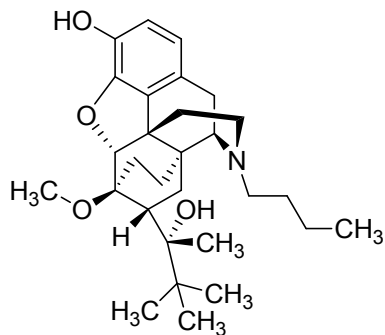
(10) .

92. El producto de la reivindicación 90 o 91, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11) .

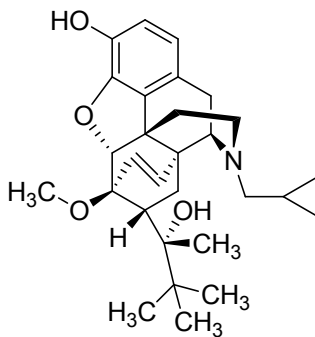
93. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 90 a 92, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (12):



(12) .

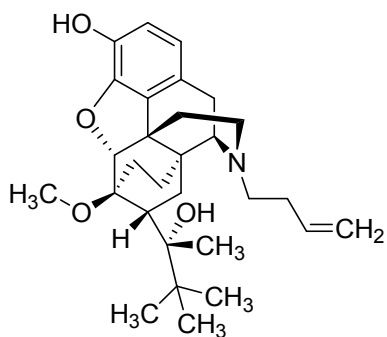
94. El producto de la reivindicación 93, en el que el producto comprende alrededor de 0,08 % en peso o menos de la impureza representada por el compuesto de fórmula (12) .

95. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 90 a 94, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14) :



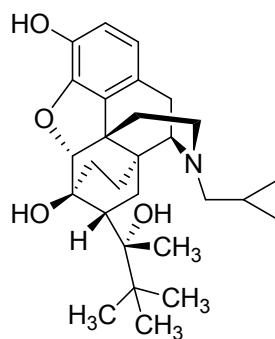
(14) .

96. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 90 a 95, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13) .

97. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 90 a 96, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (15):



(15) .

98. Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de las reivindicaciones 90 a 97 y un portador farmacéuticamente aceptable.

99. Un método para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad eficaz del producto de cualquiera de las reivindicaciones 90 a 97 o una composición farmacéutica de la reivindicación 98 a un animal que lo necesita.

100. 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.

101. El método de la reivindicación 100, en la que la presión es una presión subatmosférica de alrededor de 100 Torr a alrededor de 200 Torr.

102. El método de la reivindicación 101, en el que la temperatura es de al menos alrededor de 30 °C y el tiempo es de al menos alrededor de 1 hora.

103. El método de la reivindicación 102, en el que la temperatura es al menos alrededor de 50 °C.

104. El método de la reivindicación 102, en el que la

temperatura es al menos alrededor de 65 °C.

105. El método de cualquiera de las reivindicaciones 100 a 104, en el que el tratamiento dura al menos alrededor de 5 horas.

106. El método de la reivindicación 105, en el que el tratamiento dura al menos alrededor de 10 horas.

107. El método de cualquiera de las reivindicaciones 100 a 106 que comprende adicionalmente la suspensión de la base libre de buprenorfina con una solución de suspensión que comprende agua y un alcohol, y el filtrado de su base libre.

108. El método de la reivindicación 100, en la que la presión es una presión atmosférica de alrededor de 620 Torr a alrededor de 780 Torr.

109. El método de la reivindicación 108, en el que la temperatura es de alrededor de 65 °C a alrededor de 100 °C.

110. El método de la reivindicación 108 o 109, en el que el tratamiento dura al menos alrededor de 7 horas.

111. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 110, en el que el tratamiento dura lo suficiente como para formar base libre de buprenorfina esencialmente pura.

112. El método de cualquiera de las reivindicaciones 100 a 111, en el que el ácido acético en el producto final de base libre de buprenorfina se encuentra presente en menos de 0,5 % en peso.

113. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las reivindicaciones 100 a 112.

114. Una composición farmacéutica que comprende el producto de la reivindicación 113 y un portador farmacéuticamente aceptable.

115. Un método para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad eficaz del producto de la reivindicación 113 a un animal que lo necesita.

116. 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).

117. El método de la reivindicación 116, en el que la solución de la etapa (a) comprende un solvente orgánico.

118. El método de la reivindicación 117, en el que el solvente orgánico comprende un alcohol.

119. El método de la reivindicación 118, en el que el solvente orgánico comprende un alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol o alcohol isopropílico.

120. El método de cualquiera de las reivindicaciones 116 a 119, en el que el antisolvente de la etapa (d) comprende una solución acuosa.

121. El método de cualquiera de las reivindicaciones 116 a

120, en el que se pone la sal de acetato de buprenorfina en contacto con al menos 3 equivalentes en masa de la solución respecto a la masa inicial de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a).

122. El método de cualquiera de las reivindicaciones 116 a 121 que comprende adicionalmente mezclar la mezcla de la etapa (a) a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 90 °C, de forma que se disuelva prácticamente toda la sal de acetato de buprenorfina.

123. El método de la reivindicación 122, en el que la mezcla en la etapa (a) se encuentra a una temperatura de al menos alrededor de 40 °C.

124. El método de la reivindicación 122, en el que la mezcla en la etapa (a) se encuentra a una temperatura de al menos alrededor de 50 °C.

125. El método de cualquiera de las reivindicaciones 116 a 124, en el que se filtra la mezcla de la etapa (a) en la etapa (b).

126. El método de cualquiera de las reivindicaciones 116 a

125, en el que en la etapa (c) se agregan de alrededor de 1,0 equivalentes molares a alrededor de 20 equivalentes molares de material básico respecto a la cantidad inicial de moles de sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a) a la mezcla producida en la etapa (a) o (b).

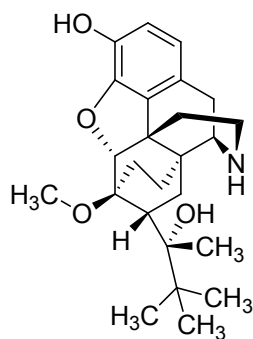
127. El método de cualquiera de las reivindicaciones 116 a 126, en el que en la etapa (d) se agregan al menos alrededor de 3 equivalentes molares de antisolvente respecto a la masa inicial de sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a) a la segunda mezcla producida en la etapa (c).

128. El método de cualquiera de las reivindicaciones 116 a 127, en el que en la etapa (e) se aísla mediante filtrado.

129. El método de cualquiera de las reivindicaciones 116 a 128 que comprende adicionalmente la suspensión de la base libre de buprenorfina obtenida mediante el aislamiento de la etapa (e) con una solución de suspensión que comprende agua y un alcohol, y el filtrado de su base libre.

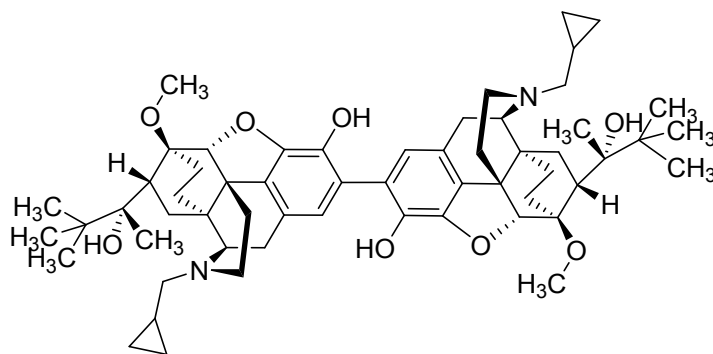
130. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las reivindicaciones 116 a 129.

131. El producto de la reivindicación 130, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):



(10) .

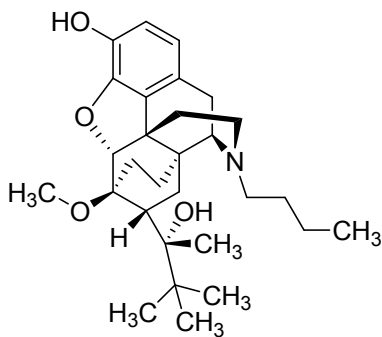
132. El producto de la reivindicación 130 o 131, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11) .

133. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 130 a 132, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en

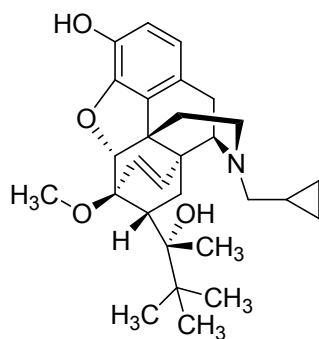
peso o menos de un compuesto de fórmula (12):



(12) .

134. El producto de la reivindicación 133, en el que el producto comprende alrededor de 0,08 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (12).

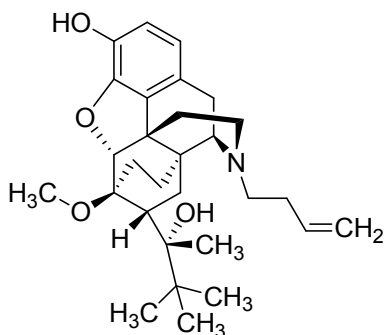
135. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 130 a 134, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



(14) .

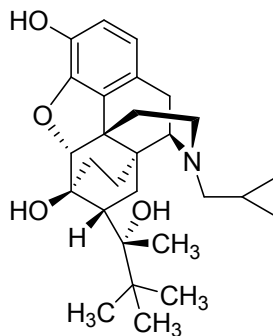
136. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 130 a

135, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13) .

137. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 130 a 136, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (15):



(15) .

138. Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de las reivindicaciones 130 a 137 y un portador farmacéuticamente aceptable.

139. Un método para tratar el dolor que comprende la

administración de una cantidad eficaz del producto de cualquiera de las reivindicaciones 130 a 137 a un animal que lo necesita.

140. 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).

141. El método de la reivindicación 140, en el que la solución acuosa consiste esencialmente en agua.

142. El método de la reivindicación 140, en el que la solución acuosa comprende una mezcla de agua y un alcohol.

143. El método de la reivindicación 142, en el que el alcohol es alcohol isopropílico.

144. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140 a 143, en el que el calentamiento ocurre a una temperatura de alrededor de 70 °C a alrededor de 90 °C.

145. El método de la reivindicación 140 o 141 que comprende adicionalmente el lavado del producto filtrado sólido de la etapa (b) con una segunda solución acuosa.

146. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140 a 145 que comprende adicionalmente la etapa de secado del producto filtrado sólido de la etapa (b).

147. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las reivindicaciones 140 a 146.

148. Una composición farmacéutica que comprende el producto de la reivindicación 147 y un portador farmacéuticamente aceptable.

149. Un método para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad eficaz del producto de la reivindicación 147 a un animal que lo necesita.

150. 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) someter la mezcla a reflujo a una temperatura de reflujo y extraer el 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.

151. El método de la reivindicación 150, en el que el aislamiento de la etapa (d) comprende filtrar la base libre de buprenorfina precipitada de la etapa (c).

152. El método de la reivindicación 150 o 151, en el que el solvente comprende un solvente orgánico.

153. El método de la reivindicación 152, en el que el solvente orgánico comprende heptano.

154. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las reivindicaciones 150 a 153.

155. Una composición farmacéutica que comprende el producto de la reivindicación 154 y un portador farmacéuticamente aceptable.

156. Un método para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad eficaz del producto de la reivindicación 154 a un animal que lo necesita.

157. El uso de un producto de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 71, 90 a 97, 113, 130 a 137, 147 y 154 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 72, 98, 114, 138, 148 y 155 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

158. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 71, 90 a 97, 113, 130 a 137, y 154 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 72, 98, 114, 138 y 155 para su uso en el tratamiento del dolor.

159. El uso de una sal de acetato de buprenorfina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la forma cristalina de una sal de acetato de buprenorfina de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 20 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

160. Una sal de acetato de buprenorfina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la forma cristalina de una sal de acetato de buprenorfina de cualquiera de las reivindicaciones

7 a 20 para su uso en el tratamiento del dolor.