

Señora Directora
NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0009130
Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODOS PARA PREPARAR BUPRENORFINA
Solicitante: RHODES TECHNOLOGIES
Fecha de solicitud: 07 de septiembre de 2017

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 15490, notificado por fijación en lista el 19 de diciembre de 2018, estando en el plazo establecido para esto toda vez que solicité prórroga el 14 de marzo de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 21 reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 7 a 16.
- Las nuevas reivindicaciones a continuación corresponden a la combinación de las antiguas reivindicaciones como se muestran en la siguiente tabla:

Nueva reivindicación	Correspondencia antigua reivindicación
1	1 (A)
2	1 (C)
3	1 (C-1)
4	1 (C-1)

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

5	1 (C-2)
6	Reivindicación original 14, estudiada en el Examen de Fondo 1.
7	1 (C-2)
8	1 (C-3)
9	1 (C-3)
10	2 (a), (c), (d)
11	3 (A)
12	3 (A)
13	2 (b) y 4 (A)
14	5
15	5 (A) y 5 (B)
16	6
17	17
18	18
19	19

- Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

En primer lugar, considero como superadas las objeciones respecto de los términos “purificada”, “esencialmente pura”, “opcionalmente”, “una parte importante”, “un volumen adicional”, “sustancialmente” y “alrededor de”; así como la objeción en cuanto a la mención de la Figura 4 en la antigua Reivindicación 1; toda vez que éstos han sido completamente eliminados del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto.

En cuanto al término “*antisolvente*”, deseo señalar que éste es un concepto ampliamente conocido en el área del conocimiento al cual pertenece la presente invención, considerando que en técnicas de cristalización un antisolvente se emplea para obtener formas sólidas de un compuesto a partir de una solución en la que dicho producto tiene alta solubilidad¹. Particularmente, en el contexto de las Reivindicaciones 14 y 15 es claro que el antisolvente mencionado se emplea como agente de precipitación que permite obtener un cristal de la sal de acetato de buprenorfina. Por lo tanto, teniendo en cuenta que el uso de un antisolvente es común en la técnica con el fin de obtener formas sólidas de un compuesto, señalo que delimitar el antisolvente a soluciones específicas, dejaría por fuera realizaciones que hagan uso del concepto inventivo de la presente solicitud. En especial, teniendo en cuenta que la precipitación de la sal podría ser obtenida por más de un antisolvente que reduzca la solubilidad del compuesto en la solución en la cual se encuentra, lo cual puede ser determinado por la persona normalmente versada como parte de su experimentación rutinaria.

En este sentido, indico que delimitar adicionalmente el tipo de antisolvente empleado a un reducido número de posibilidades como lo sugiere el Examinador, restringiría la materia reclamada de manera injusta facilitando que terceros utilicen impunemente el concepto inventivo desarrollado en la presente invención; principalmente, teniendo en cuenta que el arte previo citado no requeriría una delimitación adicional en este sentido puesto que las características técnicas esenciales definidas en la Reivindicación 10 del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto son suficientes para diferenciar y resaltar la altura inventiva de la presente invención respecto del arte previo, como se discutirá en el numeral V. de este memorial. De esta manera, hago hincapié en que la Solicitante tiene el derecho de abarcar la totalidad del concepto inventivo de la solicitud, sin que sea necesario definir características técnicas adicionales no esenciales que impliquen una delimitación inadecuada del alcance de la invención.

Adicionalmente, el Examinador señala que las Reivindicaciones 14 y 15 (antigua Reivindicación 5) carecerían de soporte en el Capítulo Descriptivo de la solicitud, en vista de lo estipulado en el apartado 3.4.3.2. de la “*Guía para examen de solicitudes de patentede invención y modelo de utilidad*” (GESPIMU) y argumenta que el Capítulo Descriptivo no describe el proceso para preparar los cristales semilla.

¹ <https://www.chemicalprocessing.com/articles/2010/210/>

Sobre este particular deseo llamar la atención del Examinador respecto de lo especificado en dicho apartado:

“Se considerará que la divulgación no es suficiente si:

(...) Todos los procesos de preparación divulgados preparan los polimorfos reivindicados usando cristales semilla, pero no se describe el proceso para preparar los cristales semilla.” – GESPIMU, sección 3.4.3.2, página 185.²

En particular, la guía indica que, si todos los procesos de obtención del cristal involucran un cristal semilla, el Capítulo Descriptivo carecería de suficiencia en caso de no divulgar el proceso de obtención de éste último. En el presente caso, los Ejemplos 1 y 2 (página 215, líneas 7 a 10 y página 217, líneas 1 y 2; respectivamente) revelan la obtención del cristal deseado empleando agua como antisolvente logrando así la precipitación de la sal de acetato de buprenorfina. Es decir, que la persona normalmente versada en la materia podría obtener el producto de la invención empleando como agente de precipitación una solución antisolvente como el agua, dado que el Capítulo Descriptivo claramente detalla el método de obtención de la sal empleando agua como agente de precipitación.

Adicionalmente, deseo poner de presente que la Reivindicación 15 claramente indica que el cristal semilla empleado corresponde a una sal de acetato de buprenorfina, por lo tanto, el cristal semilla mencionado en esta reivindicación no corresponde a un cristal diferente al obtenido por el método revelado en la presente invención, dado que, como es bien conocido en la técnica, es posible emplear como cristal semilla el cristal obtenido en una experimentación inicial para así fomentar en experimentaciones posteriores la nucleación en la forma cristalina deseada, decir la forma del cristal inicialmente obtenido que es empleado como cristal semilla. De esta manera, señalo que la persona normalmente versada en la materia podría llevar a cabo la invención de manera cabal con base en lo divulgado en el Capítulo Descriptivo, considerando que este claramente estipula cómo desarrollar el método reivindicado empleando una solución antisolvente, para así obtener un cristal inicial que puede ser empleado como cristal semilla en experimentaciones posteriores.

² Superintendencia de Industria y Comercio (2014) *GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD* (pp. 185). Bogotá, Colombia.

Por otro lado, considero como superadas las objeciones respecto de la Reivindicación 18, toda vez que esta fue modificada para depender de la Reivindicación 17, la cual reclama un producto de sal de acetato de buprenorfina obtenido mediante el método de la presente divulgación. De esta manera, las características mencionadas en la reivindicación objetada delimitan el alcance de la invención reclamada y no abarcarían todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado, como lo indica el Examinador, sino solo un producto de sal de acetato de buprenorfina producido mediante las etapas detalladas del método reclamado en la presente invención y que además presente niveles muy bajos de determinadas impurezas, lo cual delimita en gran manera el alcance de la invención. En este sentido considero pertinente reiterar que las reivindicaciones deben interpretarse en el contexto completo de la invención, más aún en el caso en el que se trata de reivindicaciones dependientes que incorporan todas las características de las reivindicaciones de las cuales estas dependen, lo cual permite apreciar que el producto reclamado corresponderá únicamente a aquel producido mediante el método reivindicado.

Con base en lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

El Examinador indica que el Capítulo Reivindicatorio no cumple con el requisito de unidad de invención y señala que éste se refiere a 2 grupos inventivos distintos.

Sobre este particular, amablemente solicito considerar como superada dicha objeción considerando que, como lo detallé en el numeral I de este memorial, se ha eliminado del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto las antiguas Reivindicaciones 7 a 16, las cuales se enfocaban en un método para preparar una base libre de buprenorfina y un producto de base libre de buprenorfina. De esta manera, el alcance del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto ha sido delimitado para referirse únicamente a una sal de acetato de buprenorfina tetrahidrato purificada y su método de preparación, según lo delimitado por el Examinador como el primer grupo inventivo.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador señala que los siguientes documentos afectan la patentabilidad de la presente solicitud

Tabla 1. Arte previo determinado a partir de la fecha de prioridad 10 de marzo de 2015.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2011009633	<i>“Method for the Enrichment of Buprenorphine using Chromatographic Techniques”</i>	13 Enero 2011
D2	Art. 1	<i>“Polymorphism in Pharmaceutical Solids”</i>	2009

V. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador señala que el método reclamado en las Reivindicaciones 10 a 16 carecería de novedad en vista de las enseñanzas de D1.

Sobre este particular, me permito indicar que la *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* señala en la sección 2.12 que “si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, (...) se considera que no tiene novedad”³.

Con base en lo anterior, me permito indicar que D1 no revela de manera idéntica la materia reclamada en las mencionadas reivindicaciones, teniendo en cuenta que D1 no revela de manera idéntica todas las características que se mencionan en las Reivindicaciones 10 a 16. Particularmente, señalo que D1 se refiere a un método para enriquecer buprenorfina relacionado con un compuesto derivado de metanol en un producto de buprenorfina. Como tal, solo al considerar el preámbulo de ambas invenciones, es evidente para una persona normalmente versada en la materia que el método citado sirve para un propósito diferente al de la presente solicitud y además corresponde a un objeto distinto al reclamado en la misma.

³ Superintendencia de Industria y Comercio (2014) *GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD* (pp. 116). Bogotá, Colombia.

De igual manera, D1 no divulga de manera idéntica las etapas del método descrito en la Reivindicación 2 de la presente invención. Particularmente, D1 no hace ninguna referencia a la concentración de solución que comprende ácido acético que se pone en contacto con la base libre de buprenorfina. Adicionalmente, el rango de temperatura al cual se encuentra la mezcla en la presente invención (40 °C a 80 °C) no es revelado de manera idéntica en D1 dado que, como lo referencia el Examinador, este corresponde en dicha divulgación a 35 °C - 50 °C. Por otro lado, el Examinador refiere que el Párrafo [0054] revelaría el uso de agua como agente de precipitación; sin embargo, en dicha solicitud el sólido se forma a partir de una fase de evaporación en donde se obtiene un sólido del producto que es posteriormente precipitado. En dicho contexto, el agua se emplea únicamente para lavar sólidos restantes que permanecen en el recipiente que lo contiene y no como agente de precipitación como en la presente invención.

Con base en lo anterior, señalo que una persona normalmente versada en la materia apreciará que D1 no revela de manera idéntica todas las características esenciales del método reclamado en la Reivindicación 10 y sus reivindicaciones dependientes, por lo que amablemente solicito al Examinador considerar dicha objeción como superada.

Adicionalmente, señalo que la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto ahora reclama una sal de acetato de buprenorfina tetrahidrato, respecto de lo cual D1 no contiene ninguna mención explícita o implícita de la obtención de una sal específica de buprenorfina tetrahidrato.

VI. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador argumenta que el objeto de la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de D1, considerando que este divulga procesos para el enriquecimiento de buprenorfina. En particular, el Examinador indica que la principal diferencia entre la invención divulgada en D1 y la presente solicitud, es la obtención específica de la forma cristalina de la sal de acetato de buprenorfina.

Adicionalmente, el Examinador sostiene que no se ha demostrado ningún efecto técnico relacionado con la obtención de una sal de acetato de buprenorfina tetrahidratada, en particular, respecto a los niveles observados de impurezas. Por lo tanto, indica que el

problema técnico objetivo debe definirse como la provisión de una sal de acetato de buprenorfina que sea adecuada para la preparación de una base libre de buprenorfina que tenga un nivel aceptable de impurezas.

Sobre esta base, el Examinador argumenta que la formación de sales con un agente formador de sales para la cristalización de ingredientes activos ya ha sido divulgada en el arte previo con el fin de lograr un mayor grado de pureza y establece que las enseñanzas de D2 en donde se enseña la cristalización en diversas formas cristalinas de compuestos con diferentes propiedades fisicoquímicas, brindaría enseñanzas suficientes para motivar a la persona normalmente versada en la materia a preparar una forma cristalina de buprenorfina, con el fin de obtener un compuesto con un mayor nivel de pureza. Del mismo modo, el Examinador señala que D2 describe varias técnicas que permiten a los expertos obtener diversos polimorfos y su caracterización.

Respecto de lo anterior, deseo señalar que la presente invención proporciona un método para obtener sal de acetato de buprenorfina con alta pureza y altos rendimientos, mientras que D1 se relaciona con un método para enriquecer buprenorfina empleando cromatografía de fase inversa. Particularmente, deseo enfatizar que en el contexto de la presente invención, la sal de acetato de buprenorfina representa un intermedio adecuado para preparar la base libre en grandes lotes (es decir, hasta 65 kg como lo indica la página 248, líneas 11 a 14 de la presente solicitud) en un nivel de pureza elevado (Capítulo Descriptivo, página 78, líneas 4 a 11), lo que resultaría metodológicamente ineficiente y dispendioso (prácticamente imposible) utilizando un método de cromatografía como se sugiere en D1. Esto se hace evidente a partir del Párrafo [0021] de D1, donde se explica que la concentración de la composición de buprenorfina en bruto en la mezcla de disolventes empleada para preparar la solución de alimentación es de 10 a 100 g por litro de la mezcla de disolventes. Por lo tanto, un experto en la materia que considere el método de D1 para la preparación de lotes de hasta 65 kg del producto deseado tendrá que considerar el manejo de una cantidad de mezcla de solvente de 650-6500 litros solo para preparar la solución de alimentación a ser empleada en el método de cromatografía. De esta manera, cualquier persona experta sería así disuadida de seguir las enseñanzas de D1 para preparar grandes lotes de buprenorfina pura.

Además, deseo notar que D1 menciona impurezas encontradas en la buprenorfina obtenida como productos secundarios de la síntesis a las que se refiere como impurezas A a E (D1, Párrafos [0007], [0015]) que corresponden a las impurezas mencionadas en las reivindicaciones de la presente solicitud como se muestra en la siguiente tabla. Sin embargo, D1 no menciona las impurezas representadas en la presente solicitud por las fórmulas (11) y (12), y mucho menos cómo podría reducirse el contenido de estas impurezas.

D1	Presente invención
Impureza A: 2-[17-(but-3-enil)-4,5α-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6α, 14-etano-14α-morfinan-7α-il]-3,3-dimetilbutan-2-ol	(13)
Impureza B: 2-(4,5α-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6α, 14-etano-14α-morfinan-7α-il)-3,3-dimetilbutan-2-ol	(10)
Impureza C: 4,5α-epoxi-7α-[(1S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-3,6-dimetoxi-6α,14-Etano-14α-morfinan-17-carbonitrilo	--
Impureza D: 17-(ciclopropilmetil)-α-(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-α-metil-6α, 14-etanomorfinan-7-metanol	(14)
Impureza E: 2- [17- (ciclopropilmetil) -4,5α-epoxi-3,6-dihidroxi-6α, 14-etano-14α-morfinan-7α-il] -3,3-dimetilbutan-2-ol	(15)

Adicionalmente, deseo resaltar que en el Ejemplo 8 de la presente solicitud se evidencia que el acetato de buprenorfina obtenido en el Ejemplo 2 es resistente al envejecimiento y, por lo tanto, puede almacenarse durante un largo periodo de tiempo. Particularmente, la página 247 (líneas 1 a 3) del presente Capítulo Descriptivo señala que *“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”*, lo cual evidencia que el producto reivindicado en la presente invención no sólo puede almacenarse por periodos de tiempo prolongados, sino que a su vez mantiene niveles mínimos de impurezas al cabo de su almacenaje.

Por lo tanto, señalo que la presente invención proporciona acetato de buprenorfina tetrahidratado en una forma estable y, por lo tanto, almacenable que además no contiene cantidades esenciales de contaminantes y es adecuada para la preparación de una base libre de buprenorfina pura a gran escala.

Es por esta razón, que el proceso divulgado en las Reivindicaciones 10 a 16 se reviste de altura inventiva respecto del arte previo citado, en primer lugar, debido a que disminuye la posibilidad de contaminación durante la fabricación o el almacenamiento del producto de interés por diferentes impurezas, algunas de ellas no anticipadas por D1 ni D2. En segundo lugar, debido a que proporciona un método mediante el cual es posible obtener un intermedio sintético para la preparación de buprenorfina mediante el cual se puede obtener buprenorfina de pureza muy elevada en condiciones moderadas con rendimientos muy elevados (Capítulo Descriptivo, página 78, líneas 7 a 11). Lo cual no habría podido ser anticipado por la persona normalmente versada en la materia, teniendo en cuenta que D1 ni D2 divulgan las características técnicas específicas del método reivindicado, como la cantidad de ácido acético con la cual se pone en contacto la base libre de buprenorfina, así como los rangos de temperatura en los cuales se lleva a cabo el proceso, entre otros. En este mismo sentido, señalo que la presente invención caracteriza detalladamente la sal reclamada (como lo evidencian las Reivindicaciones 1 a 9), lo que no habría podido ser inferido a partir de las enseñanzas generales de D2 en donde, si bien se explican aspectos estructurales de polimorfos así como propiedades fisicoquímicas de los mismos, no se establece ninguna enseñanza particular que anticipe una sal de acetato de buprenorfina tetrahidratada y/o su forma cristalina como se reclama en la presente solicitud.

Así mismo, deseo señalar que la obtención de una forma cristalina representa en sí misma un reto científico no solo por las particularidades técnicas de su obtención, sino también debido a que es económicamente deseable que el proceso por el cual se produce el producto deseado sea susceptible de producción a gran escala, como se evidencia en la presente invención y que el producto obtenido sea estable durante largos períodos de tiempo sin la necesidad de condiciones de almacenamiento especializadas (lo cual hace necesario que el producto obtenido presente estabilidad mejorada). Lo anterior, constituye un problema técnico solucionado en la presente invención, sin que D1 ni D2 brinden enseñanzas particulares o generales sobre cómo alcanzar dicho efecto.

Así mismo, deseo resaltar que un proceso de cristalización por lo general implica la obtención de más de una forma cristalina de una sustancia. Esta capacidad de una sustancia química para cristalizar en más de una forma cristalina puede tener un efecto profundo en la vida útil, la solubilidad, las propiedades de formulación y las propiedades

de procesamiento de una sustancia. La aparición de una forma cristalina desconocida durante la fabricación puede tener un impacto significativo sobre estos parámetros. Es por esto, que elucidar un proceso que controle el polimorfismo intrínseco de las técnicas de cristalización, brinda una ventaja decisiva sobre los niveles de impurezas presentes en el producto obtenido, como se demuestra en la presente invención, en donde aún después de periodos prolongados de almacenamiento niveles de impurezas, que incluso no habían sido contempladas en el arte previo (compuestos 11 y 12), permanecen disminuidos, de manera que se obtiene un producto adecuado para su uso en procesos posteriores para la fabricación de productos farmacéuticos, como lo es la preparación de buprenorfina.

Con base en todo lo anterior, señalo que en la técnica anterior citada D1 y/o D2, no se proporciona información sobre cómo se podría solucionar el problema técnico de proporcionar una sal de acetato de buprenorfina tetrahidratada particularmente estable y, por lo tanto, almacenable y/o su método de preparación a gran escala. Por lo tanto, el experto en la materia no se habría visto motivado a elucidar el objeto de la presente invención o su método de producción, con una expectativa razonable de resolver el problema técnico mencionado anteriormente. Por lo tanto, señalo que la argumentación del Examinador según la cual la presente invención hubiera sido inferida de manera obvia por una persona normalmente versada en la materia a partir del arte previo, parece estar basada en un análisis en retrospectiva, ignorando de esta manera la altura inventiva de la cual se reviste el objeto de la presente invención.

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 19 reivindicaciones.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

LGV\LGV\ID-632570\WPC20340

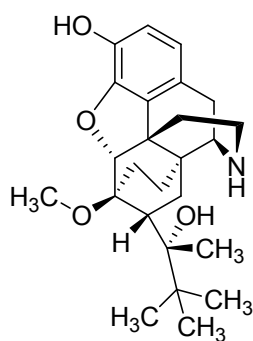
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una sal de acetato de buprenorfina, en donde la sal de acetato de buprenorfina comprende un hidrato, en donde el hidrato es un tetrahidrato.
2. La sal de acetato de buprenorfina de la Reivindicación 1, en donde la sal de acetato de buprenorfina es cristalina.
3. La sal de acetato de buprenorfina de la Reivindicación 2, 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 equivalentes a al menos los picos a 16.21 y 18.70, y con al menos un pico adicional a un ángulo 2θ equivalente a al menos uno de los picos a 8.77, 10.31 o 18.47.
4. La sal de acetato de buprenorfina de la Reivindicación 2, 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 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 equivalente a al menos uno de los picos a 6.38, 11.93 o 19.40.
5. La sal de acetato de buprenorfina de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 4, en donde la forma cristalina exhibe una primera región de transición con al menos una posición de pico de 50 °C a 140 °C, tal como es medido por un calorímetro diferencial de barrido con flujo de calor a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto.
6. La sal de acetato de buprenorfina de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5, en donde La forma cristalina exhibe una segunda región de transición con una posición de pico de 217 °C a 225 °C, tal como lo midió un calorímetro diferencial de barrido con flujo de calor a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto.
7. La sal de acetato de buprenorfina de la Reivindicación 6, que exhibe una relación de integrales de 7 a 8 para la primera región de transición de 50 °C a 140 °C respecto a la segunda región de transición de 217 °C a 225 °C, en la que se determinan las integrales para los rangos de temperatura de 35 °C a 180 °C y de 203 °C a 233 °C,

respectivamente.

8. La sal de acetato de buprenorfina de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 7, caracterizada por que es un cristal monoclinico.
9. La sal de acetato de buprenorfina de la Reivindicación 8, en donde los parámetros de célula unitaria son $a = 10.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$, $b = 10.9 \pm 0.5 \text{ \AA}$ y $c = 14.4 \pm 0.5 \text{ \AA}$.
10. 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 donde la mezcla se encuentra a una temperatura de 40 °C a 80 °C, en donde la base libre de buprenorfina se pone en contacto con 2 equivalentes en masa a 6 equivalentes en masa de la solución que comprende ácido acético respecto de la masa inicial de la base libre;
 - (c) agregar un agente a la mezcla producida en la etapa (a) para precipitar la sal de acetato de buprenorfina; y
 - (d) aislar la sal de acetato de buprenorfina precipitada en la etapa (c).
11. El método de la Reivindicación 10, en donde la solución que comprende ácido acético es una solución acuosa.
12. El método de la Reivindicación 11, en donde la solución acuosa tiene de 40 % en peso a 70 % en peso de ácido acético respecto del peso de la solución acuosa.
13. El método de la Reivindicación 10, en donde el paso (a) es seguido de un paso (b), en el cual la mezcla de la etapa (a) se filtra en un aparato de filtrado, el paso (c) es llevado a cabo con la mezcla producida en el paso (b), en donde en el paso (b), la mezcla del paso (a) es agregada al aparato de filtrado que se encuentra a una temperatura de 40 °C a 80 °C.
14. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 13, en donde en el paso (c) el agente se selecciona de un antisolvente, un cristal de semilla y combinaciones de estos.

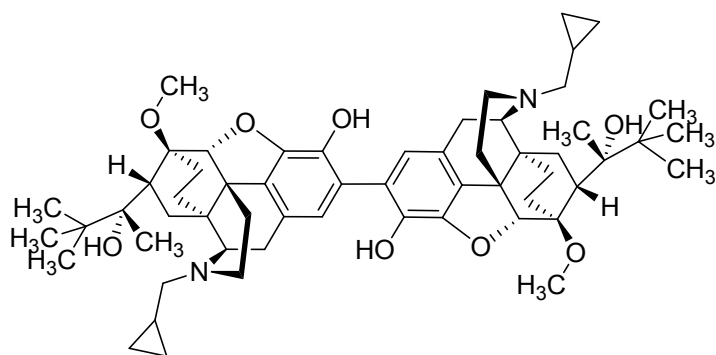
15. El método de la Reivindicación 14, en donde
- (A) el agente comprende un antisolvente que comprende agua; y/o
 - (B) el agente comprende un cristal de semilla que comprende una sal de acetato de buprenorfina.
16. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 15, que además comprende
- (A) enfriar la mezcla a una temperatura 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); o
 - (B) 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); y/o
 - (C) el aislamiento de la etapa (d) se realiza mediante filtrado; y/o
 - (D) suspender 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 la misma.
17. Un producto de sal de acetato de buprenorfina obtenido mediante el método de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 16.
18. El que el producto de la Reivindicación 17, en donde el producto comprende
- (A) 0.10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):



(10)

o una sal del mismo; y/o

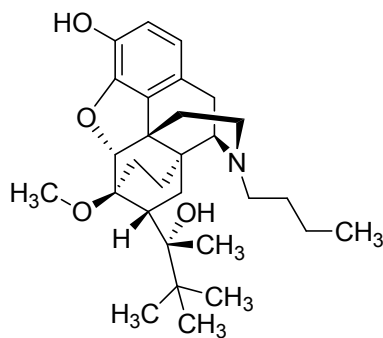
- (B) 0.10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11)

o una sal del mismo;

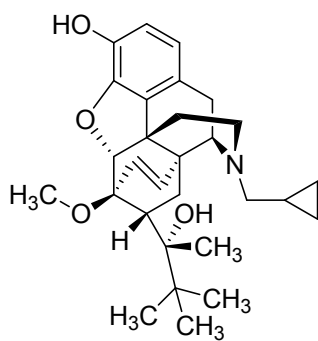
(C) 0.10 % en peso o menos, de un compuesto de fórmula (12):



(12)

o una sal del mismo; y/o

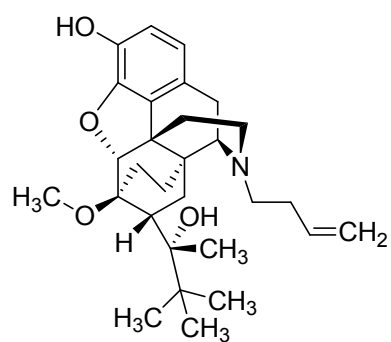
(D) 0.10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



(14)

o una sal del mismo; y/o

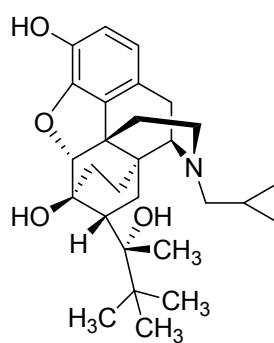
(E) 0.10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13)

o una sal del mismo; y/o

(F) 0.10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (15):



(15)

o una sal del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 17 y 18 y un portador farmacéuticamente aceptable.