

Señor Director
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. 7410, notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2018.

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 19 reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 22, 73, 99, 115, 139, 149, 156-160.
- Las nuevas reivindicaciones a continuación corresponden a la combinación de las antiguas reivindicaciones como se muestran en la siguiente tabla:

Nueva reivindicación	Antiguas reivindicaciones combinadas
1	1 – 20
2	23 – 25

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

3	26 – 32
4	33 – 40
5	41 – 56
6	57 – 63
7	74 – 80
8	81 – 83
9	84 – 89
10	100 – 107
11	108 – 111
12	112
13	116 – 129
14	140 – 146
15	150 – 153
16	90, 113, 130, 147 y 154
17	64
18	65 – 71, 91 – 97, 131 – 137
19	21, 72, 98, 114, 138, 148 y 155

- 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 el Oficio 7410, el Examinador señala que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de concisión toda vez que contiene un gran número de reivindicaciones que se refieren a la misma materia. Adicionalmente, el Examinador

señala que la forma cristalina en polvo de la sal de acetato de buprenorfina no se encuentra debidamente caracterizada, ya que no se presentan por lo menos 20 picos para caracterizar dicho cristal.

Sobre este particular me permito resaltar que, a la luz de las modificaciones detalladas en el numeral I del presente memorial, el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto ha sido reducido a 19 reivindicaciones, las cuales describen de forma más concisa el objeto de la presente invención y por ende resulta claro para una persona normalmente versada en la materia que dicho cristal está debidamente caracterizado en la nueva Reivindicación 1, sin que sea necesario indicar más picos de difracción cristalina. Por lo tanto, solicito amablemente que se tengan estas objeciones como superadas.

El Examinador asegura que la Reivindicación 21 (nueva Reivindicación 19) no estaría adecuadamente caracterizada ya que no se indican las proporciones de cada uno de los componentes presentes.

A este respecto deseo señalar que, la composición reclamada en la Nueva Reivindicación 19 es completamente clara para la persona versada en la materia toda vez que se refiere a composiciones de compuestos o productos de acuerdo con la invención, los cuales no requieren una definición adicional con respecto a sus proporciones. En este sentido considero importante resaltar que dentro del ámbito de las patentes es una práctica común reclamar la composición de un compuesto o producto nuevo, sin indicar específicamente su proporción en la composición, toda vez que es el compuesto el que brinda la novedad y el nivel inventivo requeridas por ley. En vista de lo anterior solicito amablemente que esta objeción se considere como superada.

Por otro lado, el Examinador señala que existen términos imprecisos en las reivindicaciones que no permiten delimitar de forma clara el alcance de la invención.

En relación con este señalamiento deseo resaltar que su utilización en las reivindicaciones señaladas delimita la materia reclamada de manera clara para una persona normalmente versada en la materia, toda vez que dichos términos permiten abarcar la totalidad del concepto inventivo de la solicitud, y es evidente su significado. De esta forma, términos como “*al menos*” implican que es el número mínimo de, por ejemplo, equivalencia de

picos presentes y que fijar un valor en esta característica se constituiría en una limitación injustificada del alcance de la invención. Así mismo, la persona versada en la materia entendería que fijar un valor exacto de temperatura dejaría por fuera del alcance de la invención realizaciones que comparten el mismo concepto inventivo y por lo tanto esta modificación permitiría que terceros emplearan impunemente el desarrollo realizado por la Solicitante.

Con respecto a las Reivindicaciones 40, 46 – 52 y 54, el Examinador señala que estas no serían claras toda vez que se refieren a métodos para preparar compuestos a partir de un cristal semilla, mas no incluyen la descripción de la obtención de dicha semilla.

A este respecto deseo señalar que una persona normalmente versada en la materia comprendería que el proceso a través del cual es obtenido el cristal semilla no altera el efecto técnico de la invención, toda vez que dicho método de obtención de cristales semilla es ampliamente conocido dentro del campo técnico y no tiene un efecto significativo sobre el proceso que es aportado por la presente solicitud. Así mismo, tomando en consideración el contexto completo de la reivindicación, la persona versada en la materia entendería que no se hace referencia a cualquier tipo de cristal semilla, sino a uno específicamente de una sal de acetato de buprenorphina con las propiedades señaladas dentro de la descripción, y la nueva Reivindicación 5 (antiguas Reivindicaciones 41 – 56). De acuerdo con lo anterior, teniendo en cuenta que dicha nueva Reivindicación 5 estipula adecuadamente los pasos y condiciones del método reclamado y que además dicho cristal está definido en el paso B de la Reivindicación 5, reitero que no es relevante para la claridad de la materia reclamada definir el proceso mediante el cual cristal semilla es obtenido, razón por la cual amablemente solicito al Examinador considerar la objeción aquí referida como superada.

De otro lado, en relación con la objeción respecto del término “*antisolvente*”, me permito resaltar que dicho término es también completamente claro para la persona versada en la materia, quien reconocería que se refiere a un solvente en el cual el compuesto que se desea cristalizar tiene una menor solubilidad, y por lo tanto su adición a una solución del compuesto a cristalizar reducirá la solubilidad.¹

¹ Ver por ejemplo, Brown, C, et al, “*Characterization and modelling of antisolvent crystallization of salicylic acid in a continuous oscillatory baffled crystallizer*” Chemical Engineering and Processing 97 (2015) 180–186 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009250908004156>

Adicionalmente, dentro del contexto de la invención es también claro que no se está haciendo referencia a cualquier tipo de antisolvente sino únicamente a aquellos que sean adecuados para la cristalización de la sal de acetato de buprenorfina, tal como se indica por ejemplo dentro de la descripción y en el paso (A) de la nueva Reivindicación 5, en el cual se estipula que dicho solvente comprende agua y se encuentra en una proporción de 0.2 a 8.0 equivalentes en masa respecto de la masa inicial de la base libre de buprenorfina.

Finalmente, el Examinador señala que las Reivindicaciones 64 – 71, 89 – 95 y 126 – 133 harían referencia a resultados a alcanzar, toda vez que se refiere al porcentaje en peso de impurezas de ciertos compuestos.

Sobre este particular me permito resaltar que las señaladas reivindicaciones, correspondientes a las Reivindicaciones 13, 16 – 18 del Capítulo Reivindicatorio modificado, son completamente claras para la persona versada en la materia, y de ninguna manera buscan cubrir *“todas las alternativas presentes y futuras que lleguen a este resultado”* sino que resaltan una característica particular del producto obtenido por el método reivindicado.

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. Por lo tanto, contrario a la posición del Examinador, estas características adicionales no pueden de ninguna manera incluir *“todas las alternativas presentes y futuras que leguen al mismo resultado”* toda vez que están circunscritas al alcance de la reivindicación de la cual dependen, y, por lo tanto, al contrario, limitan aún más el alcance de la invención.

Consecuentemente, la referencia al porcentaje existente de ciertos compuestos dentro del producto obtenido por el método de la invención describe de forma más detallada dicho producto y únicamente un método que tenga los mismos pasos y llegue a un producto con este contenido de impurezas podrá considerarse como que cae dentro del alcance de la invención.

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 AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

Respecto de la observación concerniente al título, la Solicitante se abstiene de realizar modificaciones en respuesta a dicha objeción, toda vez que el título describe de manera adecuada y concisa el objeto de la invención, al referirse a un método para preparar buprenorfina.

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

Respecto de la supuesta falta de unidad de invención referida por el Examinador en su mencionado Oficio 7410, me permito indicar que las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio, descritas en el numeral anterior del presente memorial, muestran de forma evidente que toda la reclamación se refiere a materia que está cobijada por el mismo concepto inventivo.

De esta forma, el Capítulo Reivindicatorio modificado se refiere una sal de acetato de buprenorfina (Reivindicación 1), así como el método para obtener la misma (Reivindicaciones 2 – 6). Dicho método se lleva a cabo empleando una base libre de buprenorfina (Reivindicaciones 2 (A), 5 (A)), la cual se obtiene como se describe en las Reivindicaciones 7 – 15. Una persona normalmente versada en la materia apreciaría que las reivindicaciones referidas como grupos inventivos separados, en realidad corresponden a métodos y productos necesarios para obtener la sal de acetato de buprenorfina purificada de la Reivindicación 1 y por tanto hacen parte del mismo concepto inventivo.

En vista de lo anterior, resulta claro que el Capítulo Reivindicatorio modificado cumple a cabalidad con lo estipulado por el artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

V. 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	Reivindicaciones Afectadas
D1	US2011009633	<i>“Method for the Enrichment of Buprenorphine using Chromatographic Techniques ”</i>	13 Enero 2011	Novedad: 1, 22, 57-59 and 68-69 Nivel inventivo: 2-21, 23-56, 60-67 and 70-71.
D2	Art. 1	<i>“Polymorphism in Pharmaceutical Solids”</i>	2009	Nivel inventivo: 2-21, 23-56, 60-67 and 70-71.

VI. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador asegura que el objeto de las Reivindicaciones 1, 22, 57-59 y 68-69 actualmente presentadas (nuevas Reivindicaciones 1, 6 y 18) carecerían de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1.

A este respecto me permito indicar que la GESPMU 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”*². Con base en lo anterior, y teniendo en cuenta las modificaciones detalladas en el numeral I de este memorial, me permito indicar que la Reivindicación 1 de la presente invención no es idéntica a la sal de acetato de buprenorfina revelada en D1, ya que el mencionado documento no ensaña una sal cuyo cristal esté caracterizado por el patrón de difracción de rayos X en polvo o las regiones de transición definidas en la Reivindicación 1 (antiguas Reivindicaciones 1 – 20). Adicionalmente, D1 no se refiere a una sal de buprenorfina, sino que en su totalidad reclama un método de enriquecimiento de buprenorfina (Reivindicaciones 1 – 20), por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia apreciaría que las solicitudes se dirigen a materia diferente.

² Superintendencia de Industria y Comercio (2014) *GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD* (pp. 116). Bogotá, Colombia.

Así mismo, tal como está definida la sal de acetato de buprenorfina de la presente invención, esta puede tener en particular 1 a 6 moléculas de agua por molécula de sal de acetato, ser cristalina, y presentar un patrón de difracción de rayos X específico, lo cual de ninguna manera es revelado dentro de D1.

Ahora bien, en relación con la supuesta falta de novedad del método divulgado en la antigua Reivindicación 23³, me permito indicar que el método allí reclamado no es idéntico al divulgado en D1, lo cual es aún más evidente en vista de las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio adjunto. Dichas modificaciones clarifican que el método de la invención en la etapa a) de la Reivindicación 2 (antiguas Reivindicaciones 23 – 25) emplea una proporción específica de ácido acético puesto en contacto con la base libre de buprenorfina, la cual no es de ninguna manera revelada en D1.

Asimismo, me permito resaltar que el método reclamado en la nueva Reivindicación 6 (antiguas Reivindicaciones 57 – 63) de ninguna manera puede ser considerado idéntico a aquel revelado en D1, lo cual es aún más evidente teniendo en cuenta las modificaciones detalladas en el numeral I de este memorial. Es así como a partir de dichas modificaciones resulta claro para la persona versada en la materia que el método objeto de la presente invención emplea un cristal semilla y un antisolvente (como se menciona en la Reivindicación 5 (B) y (A) respectivamente, de la cual depende la Reivindicación 6), lo cual no ocurre de ninguna manera en D1. Adicionalmente, teniendo en cuenta que la novedad de la Reivindicación 2 fue previamente demostrada y que la Reivindicación 6 depende de la misma, reitero que la materia reclamada en esta última reivindicación es novedosa.

Finalmente, en cuanto a la supuesta falta de novedad de las antiguas Reivindicaciones 68 y 69, ahora parte de la nueva Reivindicación 18, me permito señalar que toda la materia allí contenida se encuentra definida anteriormente por las nuevas Reivindicaciones 2 a 6 y 7-15, y que al ser una Reivindicación dependiente incorpora todas las características de las reivindicaciones de las cuales depende. Consecuentemente, en vista del contexto de la invención es claro que el producto que se reclama en la nueva Reivindicación 18 es nuevo.

³ En el cuadro comparativo de novedad de las páginas 6 a 8 del oficio 7410 el Examinador refiere el método de la antigua Reivindicación 22, sin embargo, compara las características del método de la Reivindicación 23, razón por la cual nos referiremos a dicha reivindicación en relación a la objeción sobre supuesta falta de novedad.

En vista de los argumentos anteriormente expuestos me permito señalar que resulta claro que la materia reclamada por la presente solicitud no puede ser de ninguna forma anticipada por las enseñanzas de D1 y por lo tanto dicha solicitud es novedosa frente al estado del arte más próximo.

VII. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el Examinador objeta la altura inventiva del proceso de Las reivindicaciones 23-56, 60-62 y 70-71 (nuevas reivindicaciones 2 a 6 y 18) toda vez que según su criterio resultaría evidente para la persona versada en la materia modificar el proceso revelado en D1 para incluir los cristales semilla y antisolvente revelados en D2 para obtener el método de la presente invención.

Sobre este particular me permito señalar que, a la luz de las modificaciones realizadas dentro del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, el nivel inventivo no fue analizado sobre la totalidad del concepto inventivo de la presente solicitud, toda vez que se excluyó de dicho análisis la materia considerada como no anticipada por el arte previo. Con base en lo anterior, considero que una vez la totalidad del concepto inventivo sea evaluado, resultará claro para una persona normalmente versada en la materia que la presente solicitud reviste nivel inventivo respecto de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Lo anterior resulta aún más claro a la luz del hecho que D1 no enseña los pasos requeridos para generar una sal de acetato de buprenorfina, sino que se refiere únicamente a un método para formar una sal de buprenorfina, en presencia de un formador de sal que se selecciona de más de 20 posibles formadores de sal (D1, Reivindicación 8: “*ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido benzoico, fluoruro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo y yoduro de metilo*”), dentro de los cuales si bien se menciona el ácido acético no hay ninguna enseñanza específica que sugiera la efectividad del ácido acético por encima de cualquier otro formador de sal referido. Es decir, D1 no evidencia

experimentalmente en ninguno de los ejemplos proporcionados la formación de sal de acetato de buprenorfina mediante el método allí divulgado; y, más aún, cuando dicho documento se refiere a la formación de dicha sal, menciona que el agente formador de sal seleccionado corresponde a ácido clorhídrico (D1, Párrafo [0056]). Igualmente, D1 no sugiere de manera obvia la proporción en la cual debe ser empleado dicho formador de sal para obtener el nivel de pureza evidenciado en la presente solicitud (Párrafo [240]).

Adicionalmente, el Examinador señala que D2 revela la formación de sales con un agente formador de sal, sin embargo, al igual que D1 dicho documento no sugiere de manera particular la utilización de ácido acético en las proporciones que hacen parte del proceso de la presente invención, de manera tal que un efecto técnico similar sea obtenido.

Con base en lo anterior me permito resaltar que una persona normalmente versada en la materia no deduciría de manera obvia el objeto de la presente invención ya que es necesario llevar a cabo un proceso experimental detallado para elucidar las ventajas de emplear el formador de sal en las proporciones determinadas en esta solicitud, lo cual no puedo haber sido inferido a partir de enseñanzas generales como las divulgadas en D1 y D2, las cuales no detallan ni sugieren en forma particular el objeto de la presente invención o como alcanzarlo. Es decir, la aproximación del Examinador evidencia un análisis en retrospectiva, en donde se hace una mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, intentando encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas, las cuales no orientan inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención reclamada con los efectos específicos conseguidos.

VIII. 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.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un tercer examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la

Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 19 reivindicaciones.
2. Recibo de pago en línea por concepto de Examen de Patentabilidad adicional.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una sal de acetato de buprenorfina, en donde, de acuerdo con realizaciones preferidas,
- (A) la sal de acetato de buprenorfina que comprende un hidrato, en donde el hidrato preferiblemente comprende de 1 a 6 moléculas de agua por molécula de sal de acetato de buprenorfina, en donde el hidrato más preferiblemente es un tetrahidrato; y/o
 - (B) la sal de acetato de buprenorfina está purificada y preferiblemente es una sal de acetato de buprenorfina esencialmente pura; y/o
 - (C) la sal de acetato de buprenorfina es cristalina y preferiblemente es un tetrahidrato cristalino, el cual
 - (C-1) está preferiblemente caracterizado 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,
más preferiblemente 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,
más preferiblemente 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 [$^{\circ}2\theta$]
6.38
8.77
10.31

Posición [$^{\circ}2\theta$]
11.93
16.21
18.47
18.70
19.40

- (C-2) preferiblemente 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 $\text{CuK}\alpha$, y/o en donde 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 es medido por un calorímetro diferencial de barrido con flujo de calor a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10°C por minuto, y, más preferiblemente, exhibe una relación de integrales de alrededor de 7 a alrededor de 8 para la primera región de transición de alrededor de 50°C a alrededor de 140°C respecto a la segunda región de transición a 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 , respectivamente, y más preferiblemente exhibe una relación de integrales de alrededor de 7.1 a alrededor de 7.8, y/o
- (C-3) preferiblemente está caracterizada por que es un cristal monoclinico, 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 $c = 14.4 \pm 0.5 \text{ \AA}$, más preferiblemente $a = 10.52 \pm 0.05 \text{ \AA}$, $b = 10.92 \pm 0.05 \text{ \AA}$ y $c = 14.44 \pm 0.05 \text{ \AA}$, y en donde el grupo espacial de dicho cristal monoclinico es $P2_1$.

2. 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 a una temperatura de alrededor de 40°C a alrededor de 80°C , en donde, preferiblemente, se pone la base libre de

buprenorfina en contacto con alrededor de 2 equivalentes en masa a alrededor de 6 equivalentes en masa de la solución que comprende ácido acético respecto de la masa inicial de la base libre, más preferiblemente, con alrededor de 3 equivalentes en masa a alrededor de 5 equivalentes en masa de la solución que comprende ácido acético respecto de la masa inicial de la base libre.

- (b) opcionalmente filtrar 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).

3. El método de la Reivindicación 2, en el que

- (A) la solución acuosa tiene alrededor de 40 % en peso a alrededor de 70 % en peso de ácido acético respecto del peso de la solución acuosa, más preferiblemente, alrededor de 45 % en peso a alrededor de 60 % en peso de ácido acético respecto del peso de la solución acuosa; y/o
- (B) en la etapa (a) la mezcla se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, preferiblemente de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C, más preferiblemente, de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C, durante un período de tiempo de forma que se disuelva una parte importante de la base libre de buprenorfina; y/o
- (C) en la etapa (A) se agita la mezcla para acelerar la dilución de la base libre de buprenorfina.

4. El método de la Reivindicación 2, en el que la mezcla de la etapa (a) se filtra en la etapa (b) en un aparato de filtrado, en donde

- (A) en la etapa (b) la mezcla de la etapa (a) agregada al aparato de filtrado preferiblemente se encuentra a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, más preferiblemente, a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 75 °C; y/o
- (B) preferiblemente 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, en donde
 - (B-1) el volumen adicional de la solución que comprende ácido acético es más preferiblemente, de alrededor de 0.1 equivalentes en masa a alrededor

de 2.0 equivalentes en masa, más preferiblemente, de alrededor de 0.3 equivalentes en masa a alrededor de 0.5 equivalentes en masa, respecto de la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (a), y/o

(B-2) el volumen adicional de la solución preferiblemente es ácido acético en una solución acuosa, en donde el volumen adicional de la solución que comprende ácido acético, más preferiblemente es una solución acuosa que comprende ácido acético presente de alrededor de 40 % en peso a alrededor de 70 % en peso respecto del peso de la solución.

5. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 4, en donde en la etapa (c) el agente se selecciona de un antisolvente, un cristal de semilla y combinaciones de estos, en donde, preferiblemente,

(A) el agente comprende un antisolvente, en donde, más preferiblemente, el antisolvente comprende agua, y/o de alrededor de 0.2 equivalentes en masa a alrededor de 8.0 equivalentes en masa del antisolvente respecto de la masa inicial de base libre en la etapa (a) a la mezcla de la etapa (a) o (b), y/o el antisolvente se agrega a una temperatura de alrededor de 10 °C, preferiblemente a alrededor de 5 °C, de la temperatura de la mezcla de la etapa (a) o la etapa (b); o

(B) el agente comprende un cristal de semilla, en donde, preferiblemente, el cristal de semilla comprende una sal de acetato de buprenorfina, y/o de alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 5.0 % en peso de cristal de semilla se añade a la mezcla de la etapa (a) o (b) respecto de la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (a), y/o 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, y más preferiblemente a una temperatura de alrededor de 55 °C a alrededor de 65 °C cuando se agrega el cristal de semilla; o

(C) se agrega una primera cantidad del antisolvente seguida de la adición del cristal de semilla, y/o en donde

(C-1) la adición del cristal de semilla, es preferiblemente seguida por la adición de una segunda cantidad de antisolvente, en donde, más preferiblemente, la segunda cantidad de antisolvente es de alrededor de 1.0 equivalentes en masa a alrededor de 6.5 equivalentes en masa respecto de la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa

(a), y/o

(C-2) la primera cantidad de antisolvente es de alrededor de 0.2 equivalentes en masa a alrededor de 2.0 equivalentes en masa respecto de la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (A), y/o

(C-3) se agrega al alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 5.0 % en peso del cristal de semilla respecto de la masa inicial de la base libre de buprenorfina en la etapa (a).

6. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5, en donde

(A) el método adicionalmente comprende 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); o

(B) el método adicionalmente comprende 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), en donde, preferiblemente,

(B-1) el cosolvente se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico y combinaciones de estos, más preferiblemente alcohol isopropílico, y/o

(B-2) el método adicionalmente comprende 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), y/o

(C) el aislamiento de la etapa (d) se realiza mediante filtrado; y/o

(D) el método adicionalmente comprende 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.

7. 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) opcionalmente repetir las etapas (a) a (c) una o más veces; en donde

preferiblemente,

- (A) en la etapa (a) se pone en contacto la sal de acetato de buprenorfina con al menos alrededor de 1 equivalente en masa de la solución respecto de la masa inicial de la sal de acetato en la etapa (a), y/o
- (B) la solución de la etapa (a) comprende agua y un alcohol, en donde
 - (B-1) el alcohol es preferiblemente seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico y combinaciones de estos, y el alcohol más preferiblemente es alcohol isopropílico, y/o
 - (B-2) la solución comprende preferiblemente alrededor de 30 % en peso a alrededor de 70 % en peso de alcohol en agua, más preferiblemente, alrededor de 40 % en peso a alrededor de 60 % en peso de alcohol en agua.

8. El método de la Reivindicación 7, en donde

- (A) el material básico se selecciona de un hidróxido, carbonato, alcóxido, hidruro, fosfato, borato, óxido, cianuro, silicato, amina y combinaciones de estos, o
- (B) la sal de acetato de buprenorfina se pone en contacto con 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), en donde, preferiblemente, la sal de acetato de buprenorfina se pone en contacto con alrededor de 1 equivalente molar a alrededor de 10 equivalentes molares de material básico respecto de los moles iniciales de sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a).

9. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 7 u 8, en donde

- (A) se agita la mezcla de la etapa (a) en la etapa (b) durante alrededor de 1 hora a alrededor de 36 horas, preferiblemente, de alrededor de 2 horas a alrededor de 8 horas, y/o a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 90 °C, preferiblemente de 30 °C a alrededor de 45 °C; y/o
- (B) el aislamiento en la etapa (c) se realiza mediante filtrado; y/o
- (C) el método adicionalmente comprende 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.

10. 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, en donde, preferiblemente,
- (A) la presión es una presión subatmosférica de alrededor de 100 Torr a alrededor de 200 Torr, en donde, preferiblemente, la temperatura es al menos alrededor de 30 °C, preferiblemente al menos alrededor de 50 °C, más preferiblemente al menos alrededor de 65 °C y el tiempo es de al menos alrededor de 1 hora, y/o
 - (B) el tratamiento dura al menos alrededor de 5 horas, más preferiblemente, al menos alrededor de 10 horas; y/o
 - (C) el método adicionalmente comprende 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.
11. El método de la Reivindicación 10, en donde la presión es una presión atmosférica de alrededor de 620 Torr a alrededor de 780 Torr, en donde, preferiblemente, la temperatura es de alrededor de 65 °C a alrededor de 100 °C, y/o el tratamiento dura al menos alrededor de 7 horas, y/o el tratamiento dura lo suficiente como para formar base libre de buprenorfina esencialmente pura.
12. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 10 o 11, en donde el ácido acético en el producto final de base libre de buprenorfina se encuentra presente en menos de 0.5 % en peso.
13. Un método para preparar base libre de buprenorfina, que comprende los pasos de:
- (a) disolver una sal de acetato de buprenorfina en una solución para formar una mezcla,
 - (b) opcionalmente filtrar 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 donde, preferiblemente,
 - (A) la solución de la etapa (a) comprende un solvente orgánico, en donde el disolvente orgánico comprende un alcohol, más preferiblemente, un

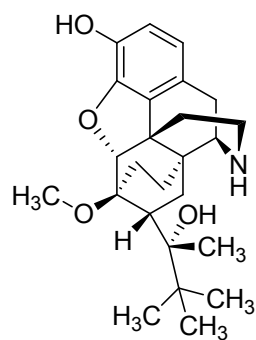
alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol o alcohol isopropílico ; y/o

- (B) el antisolvente de la etapa (d) comprende una solución acuosa; y/
- (C) la sal de acetato de buprenorfina se pone en contacto con al menos 3 equivalentes en masa de la solución respecto de la masa inicial de la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a); y/o
- (D) el método adicionalmente comprende mezclar la mezcla de la etapa (a) a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 90 °C, preferiblemente, al menos alrededor de 40 °C, más preferiblemente, al menos alrededor de 50 °C, de forma que se disuelva prácticamente toda la sal de acetato de buprenorfina; y/o
- (E) la mezcla de la etapa (a) se filtra en la etapa (b); y/o
- (F) en la etapa (c) alrededor de 1.0 equivalentes molares a alrededor de 20 equivalentes molares de material básico respecto de la cantidad inicial de moles de sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a) se agregan a la mezcla producida en la etapa (a) o (b); y/o
- (G) en la etapa (d) al menos alrededor de 3 equivalentes molares de antisolvente respecto de la masa inicial de sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a) se agregan a la segunda mezcla producida en la etapa (c); y/o
- (H) el aislamiento en la etapa (e) se realiza mediante filtrado; y/o
- (I) el método adicionalmente comprende 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.

14. Un método para preparar 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); en donde, preferiblemente
 - (A) la solución acuosa
 - (A-1) consiste esencialmente de agua, o
 - (A-2) comprende una mezcla de agua y un alcohol, en donde el alcohol preferiblemente es alcohol isopropílico; y/o

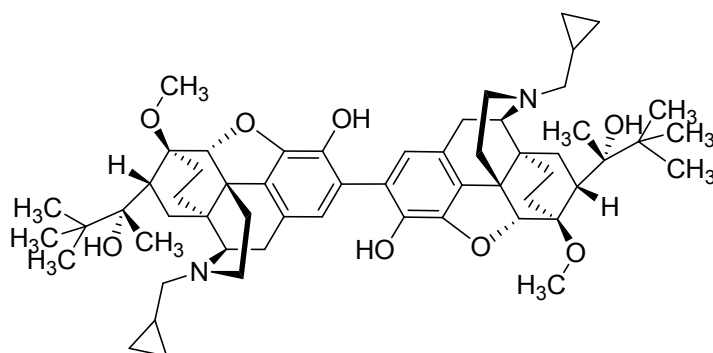
- (B) el calentamiento ocurre a una temperatura de alrededor de 70 °C a alrededor de 90 °C; y/o
 - (C) el método adicionalmente comprende el lavado del producto filtrado sólido de la etapa (b) con una segunda solución acuosa; y/o
 - (D) el método adicionalmente comprende la etapa de secado del producto filtrado sólido de la etapa (b).
15. Un método para preparar 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 remover 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; en donde, preferiblemente,
 - (A) el aislamiento de la etapa (d) comprende filtrar la base libre de buprenorfina precipitada de la etapa (c); y/o
 - (B) el solvente comprende un solvente orgánico, en donde el solvente orgánico preferiblemente comprende heptano.
16. Un producto de base libre de buprenorfina obtenido mediante el método de
- (A) cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 9, o
 - (B) cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 12, o
 - (C) la Reivindicación 13, o
 - (D) la Reivindicación 14, o
 - (E) la Reivindicación 15.
17. Una sal de sal de acetato de buprenorfina obtenida por el método de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 6.
18. El que el producto de la Reivindicación 16 o 17 (A) o (C), en donde el producto comprende
- (A) alrededor de 0.10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):



(10)

o una sal del mismo; y/o

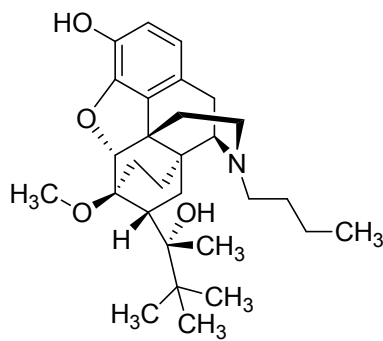
(B) alrededor de 0.10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11)

o una sal del mismo;

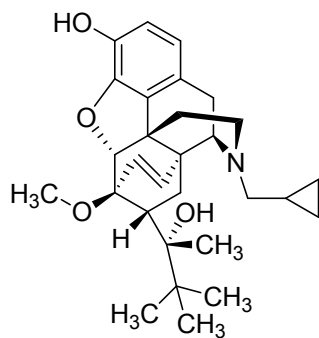
(C) alrededor de 0.10 %, preferiblemente alrededor de 0.08 % en peso o menos, de un compuesto de fórmula (12):



(12)

o una sal del mismo; y/o

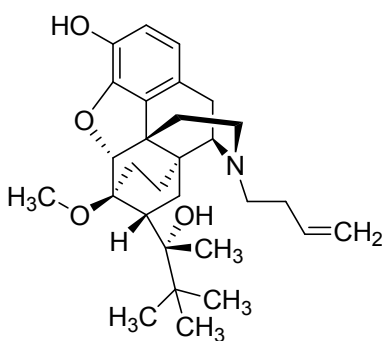
(D) alrededor de 0.10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



(14)

o una sal del mismo; y/o

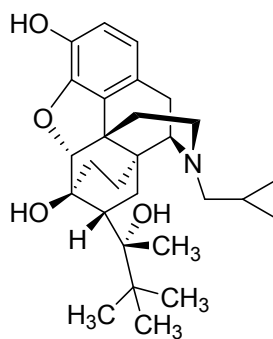
(E) alrededor de 0.10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13)

o una sal del mismo; y/o

(F) alrededor de 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 y 16 a 18 y un portador farmacéuticamente aceptable.