

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 EXAMEN PRELIMINAR

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 13280, notificado por fijación en lista el 13 de septiembre de 2017.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador de manera preliminar al examen de patentabilidad, aporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 148 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se han eliminado las antiguas Reivindicaciones 22, 73, 99, 115, 139, 149 y 156 a 160.
2. Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia han sido reenumeradas de acuerdo con la modificación previamente enunciada.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

Estas modificaciones se ajustan al 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 pliego 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 CLARIDAD

1. En relación con la objeción en que el Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1 a 10 supuestamente no caracterizan correctamente la materia que buscan proteger y con aquella en la que menciona que el Capítulo Reivindicatorio incluye materia poco clara, me permito respetuosamente mencionar que, de acuerdo al Manual de la Comunidad Andina, el examen de forma consiste en la verificación de cumplimiento de requisitos de la solicitud, en donde *“no se analizan la claridad ni concisión de las reivindicaciones. Basta con que el examinador de forma reconozca algo que parezca un capítulo reivindicatorio (...)”*.¹ En el presente caso, teniendo en cuenta que no hay arte previo citado y que la solicitud se encuentra en un examen preliminar, no existe ningún requerimiento legal que obligue al solicitante a limitar la materia reclamada. Por lo tanto, el solicitante no se ve obligado a responder la objeción en cuestión en esta etapa de examen de la solicitud y se abstiene de realizar modificaciones en respuesta a dichas objeciones.

2. 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, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

¹ Oficina Internacional de la OMPI, *Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* (Quito, Ecuador, 2004). Capítulo II, Sección 5, p. 26.

**III. EN CUANTO A LAS OBJECIONES RELACIONADAS CON EXCLUSIONES A LA
PATENTABILIDAD**

Considero superada la objeción relacionada con la inclusión de métodos de tratamiento en el Capítulo Reivindicatorio puesto que, como se mencionó anteriormente, se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 22, 73, 99, 115, 139, 149 y 156 a 160, las cuales hacían referencia a métodos de tratamiento y usos de la materia reclamada. Con base en lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con los requisitos de patentabilidad, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 20 de la Decisión 486.

**IV. EN CUANTO AL PODER Y LA EXISTENCIA Y REPRESENTACIÓN LEGAL DEL
SOLICITANTE**

Presento junto con este escrito el poder actualizado que me faculta para actuar en representación del solicitante, en el cual además se certifica su existencia y representación legal.

**V. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE
REIVINDICACIONES**

Presento junto con este escrito el pago en línea por concepto de tasa adicional para el estudio de 138 reivindicaciones adicionales.

VI. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los Artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000, y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 148 reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de tasa por 138 reivindicaciones adicionales;
3. Poder actualizado otorgado por el solicitante a favor de CAVELIER ABOGADOS, y sustitución de dicho poder otorgado por ADRIANA ZAPATA GIRALDO a mi favor, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

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 CuK α 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 CuK α .

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 monoclinico.

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 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).

23. El método de la Reivindicación 22, 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.

24. El método de la Reivindicación 22, 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.

25. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 24, en el que la solución que comprende ácido acético es una solución acuosa.

26. El método de la Reivindicación 25, 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.

27. El método de la Reivindicación 25, 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.

28. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 27, 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.

29. El método de la Reivindicación 28, 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.

30. El método de la Reivindicación 28, 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.

31. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 30, en el que en la etapa (a) se agita la mezcla para acelerar la dilución de la base libre de buprenorfina.

32. El método de la Reivindicación 22, en el que la mezcla de la etapa (a) se filtra en la etapa (b) en un aparato de filtrado.
33. El método de la Reivindicación 32, 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.
34. El método de la Reivindicación 32, 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.
35. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 34, 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.
36. El método de la Reivindicación 35, 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).
37. El método de la Reivindicación 35, 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).
38. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 35 a 37, en el que el volumen adicional de la solución es ácido acético en una solución acuosa.
39. El método de la Reivindicación 38, 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.

40. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 39, en el que en la etapa (c) se selecciona el agente de entre un antisolvente, un cristal de semilla y combinaciones de estos.
41. El método de la Reivindicación 40, en el que el agente comprende un antisolvente.
42. El método de la Reivindicación 41, en el que el antisolvente comprende agua.
43. El método de la Reivindicación 41 o 42, 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).
44. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 43, 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).
45. El método de la Reivindicación 44, 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).
46. El método de la Reivindicación 40, en el que el agente comprende un cristal de semilla.
47. El método de la Reivindicación 46, en el que el cristal de semilla comprende una sal de acetato de buprenorfina.
48. El método de la Reivindicación 47, 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).
49. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 46 a 48, 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.
50. El método de la Reivindicación 49, 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.

51. El método de la Reivindicación 40, en el que se agrega una primera cantidad del antisolvente seguida de la adición del cristal de semilla.

52. El método de la Reivindicación 51, en el que luego de la adición del cristal de semilla, se agrega una segunda cantidad de antisolvente.

53. El método de la Reivindicación 51 o 52, 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).

54. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 51 a 53, 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).

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

56. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 55 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).

57. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 55 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).

58. El método de la Reivindicación 57, en el que el cosolvente se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico y combinaciones de estos.

59. El método de la Reivindicación 57, en el que el cosolvente es alcohol isopropílico.

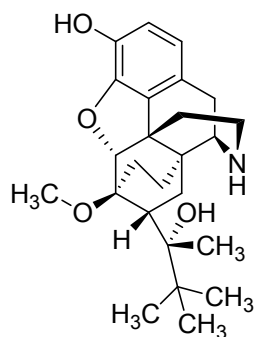
60. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 57 a 59 que comprende adicionalmente enfriar la mezcla hasta una temperatura de alrededor de 30 °C o menos luego de la adición del cosolvente y antes de aislar la sal de acetato de buprenorfina en la etapa (d).

61. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 60, en el que en la etapa (d) se aísla mediante filtrado.

62. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 61 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.

63. Un producto de la sal de acetato de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 62.

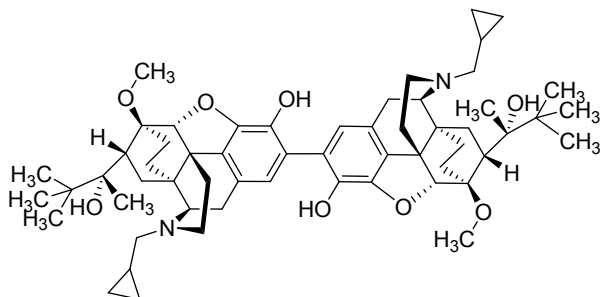
64. El producto de la Reivindicación 63, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):



(10)

o una sal de este.

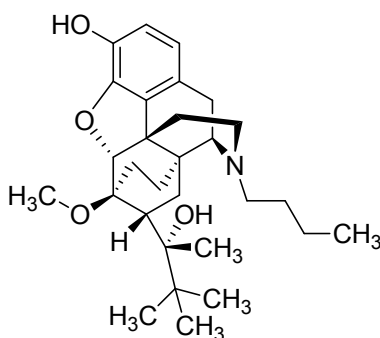
65. El producto de la Reivindicación 63 o 64, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11)

o una sal de este.

66. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 63 a 65, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (12):

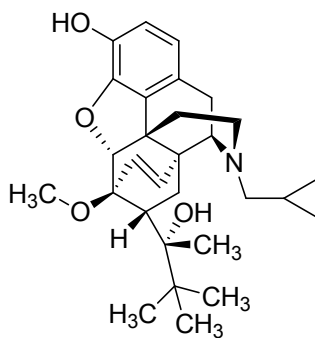


(12)

o una sal de este.

67. El producto de la Reivindicación 66, 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.

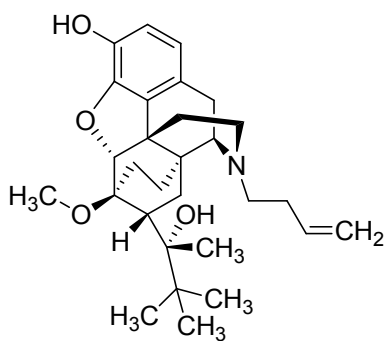
68. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 63 a 67, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



(14)

o una sal de este.

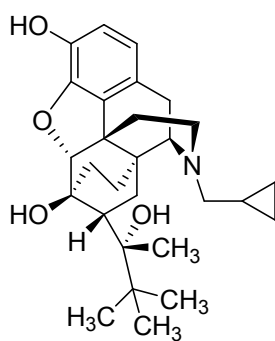
69. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 63 a 68, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13)

o una sal de este.

70. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 63 a 69, 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.

71. Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de las

Reivindicaciones 63 a 70 y un portador farmacéuticamente aceptable.

72. 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.

73. El método de la Reivindicación 72, 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).

74. El método de la Reivindicación 72 o 73, en el que la solución de la etapa (a) comprende agua y un alcohol.

75. El método de la Reivindicación 74, en el que la solución comprende de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 70 % en peso de alcohol en agua.

76. El método de la Reivindicación 74, en el que la solución comprende de alrededor de 40 % en peso a alrededor de 60 % en peso de alcohol en agua.

77. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 74 a 76, en el que el alcohol se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico y combinaciones de estos.

78. El método de la Reivindicación 77, en el que el alcohol es alcohol isopropílico.

79. El método de la Reivindicación 72, 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.

80. El método de la Reivindicación 72, 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).

81. El método de la Reivindicación 80, 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).

82. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 72 a 81, 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.

83. El método de la Reivindicación 82, en el que la agitación de la etapa (b) toma de alrededor de 2 horas a alrededor de 8 horas.

84. El método de la Reivindicación 82 u 83, en el que se agita la mezcla en la etapa (b) a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 90 °C.

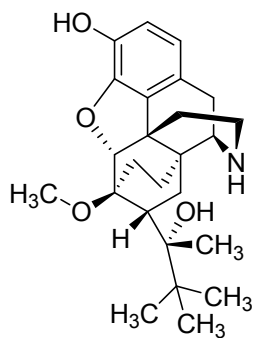
85. El método de la Reivindicación 84, en el que se agita la mezcla en la etapa (b) a una temperatura de alrededor de 30 °C a alrededor de 45 °C.

86. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 72 a 85, en el que en la etapa (c) se aísla mediante filtrado.

87. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 72 a 86 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.

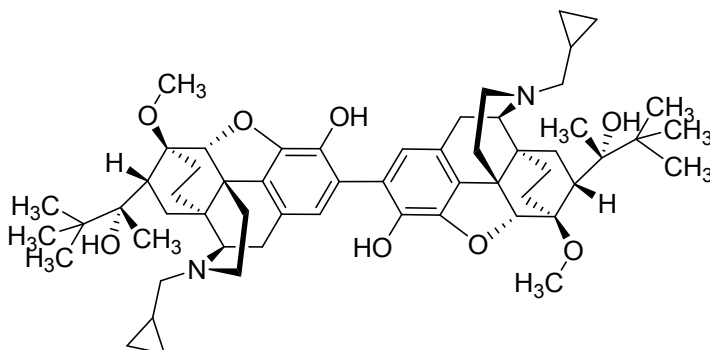
88. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las Reivindicaciones 72 a 87.

89. El producto de la Reivindicación 88, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):



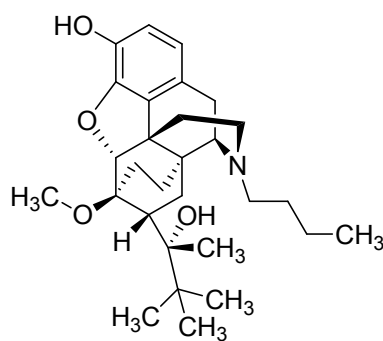
(10).

90. El producto de la Reivindicación 88 u 89, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11).

91. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 88 a 90, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (12):

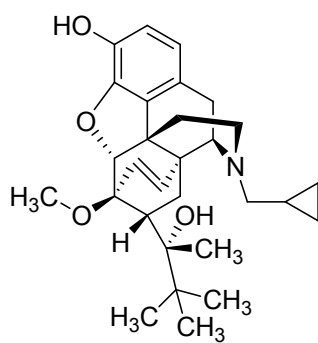


(12).

92. El producto de la Reivindicación 91, en el que el producto comprende alrededor de 0,08 % en peso o menos de la impureza representada por el compuesto de fórmula (12).

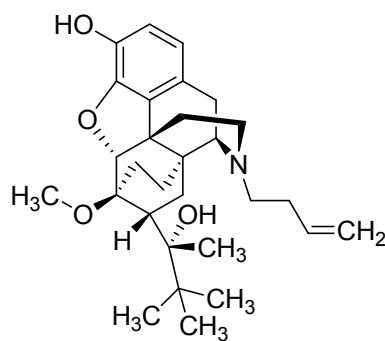
93. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 88 a 92, en el que el producto

comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



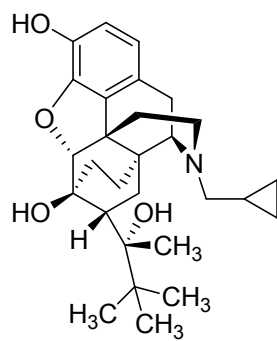
(14).

El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 88 a 93, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13).

94. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 88 a 94, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (15):



(15).

95. Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de las Reivindicaciones 88 a 95 y un portador farmacéuticamente aceptable.

96. 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.
97. El método de la Reivindicación 96, en la que la presión es una presión subatmosférica de alrededor de 100 Torr a alrededor de 200 Torr.
98. El método de la Reivindicación 97, en el que la temperatura es de al menos alrededor de 30 °C y el tiempo es de al menos alrededor de 1 hora.
99. El método de la Reivindicación 98, en el que la temperatura es al menos alrededor de 50 °C.
100. El método de la Reivindicación 98, en el que la temperatura es al menos alrededor de 65 °C.
101. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 96 a 100, en el que el tratamiento dura al menos alrededor de 5 horas.
102. El método de la Reivindicación 101, en el que el tratamiento dura al menos alrededor de 10 horas.
103. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 96 a 102 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.
104. El método de la Reivindicación 96, en la que la presión es una presión atmosférica de alrededor de 620 Torr a alrededor de 780 Torr.
105. El método de la Reivindicación 104, en el que la temperatura es de alrededor de 65 °C a alrededor de 100 °C.
106. El método de la Reivindicación 104 o 105, en el que el tratamiento dura al menos

alrededor de 7 horas.

107. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 104 a 106, en el que el tratamiento dura lo suficiente como para formar base libre de buprenorfina esencialmente pura.

108. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 96 a 107, 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.

109. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las Reivindicaciones 96 a 108.

110. Una composición farmacéutica que comprende el producto de la Reivindicación 109 y un portador farmacéuticamente aceptable.

111. 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).

112. El método de la Reivindicación 111, en el que la solución de la etapa (a) comprende un solvente orgánico.

113. El método de la Reivindicación 112, en el que el solvente orgánico comprende un alcohol.

114. El método de la Reivindicación 115, en el que el solvente orgánico comprende un

alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol o alcohol isopropílico.

115. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 111 a 114, en el que el antisolvente de la etapa (d) comprende una solución acuosa.

116. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 111 a 115, 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).

117. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 111 a 116 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.

118. El método de la Reivindicación 117, en el que la mezcla en la etapa (a) se encuentra a una temperatura de al menos alrededor de 40 °C.

119. El método de la Reivindicación 117, en el que la mezcla en la etapa (a) se encuentra a una temperatura de al menos alrededor de 50 °C.

120. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 111 a 120, en el que se filtra la mezcla de la etapa (a) en la etapa (b).

121. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 111 a 120, 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).

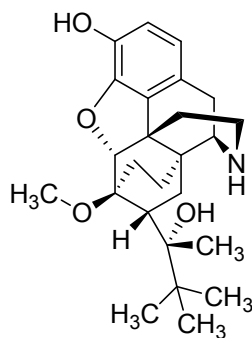
122. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 111 a 121, en el que en la etapa (d) se agregan al menos alrededor de 3 equivalentes molares de antisolvente respecto a la masa inicial de sal de acetato de buprenorfina en la etapa (a) a la segunda mezcla producida en la etapa (c).

123. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 111 a 122, en el que en la etapa (e) se aísla mediante filtrado.

124. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 111 a 123 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.

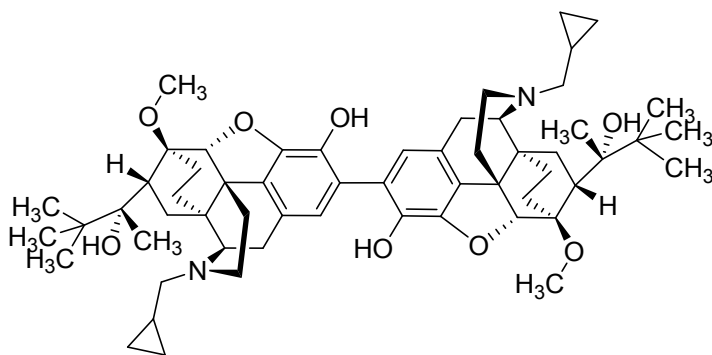
125. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las Reivindicaciones 111 a 124.

126. El producto de la Reivindicación 125, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (10):



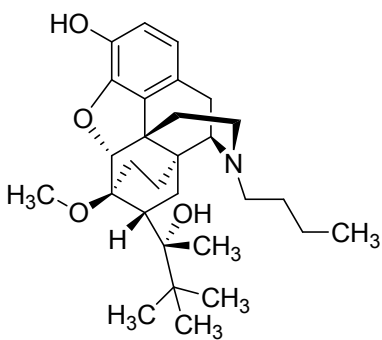
(10).

127. El producto de la Reivindicación 125 o 126, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (11):



(11).

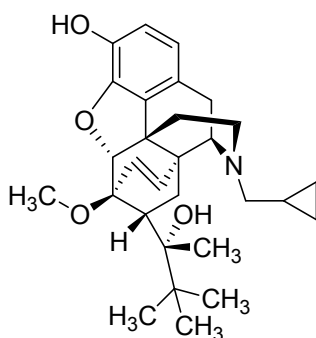
128. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 125 a 127, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (12):



(12).

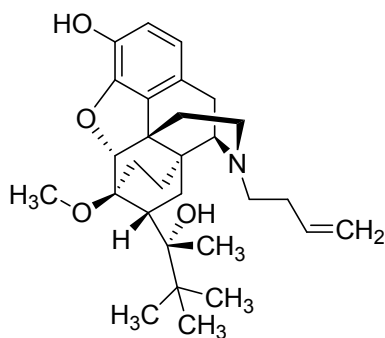
129. El producto de la Reivindicación 128, en el que el producto comprende alrededor de 0,08 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (12).

130. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 125 a 129, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (14):



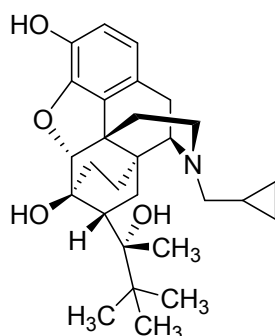
(14).

131. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 125 a 130, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (13):



(13).

132. El producto de cualquiera de las Reivindicaciones 125 a 131, en el que el producto comprende alrededor de 0,10 % en peso o menos de un compuesto de fórmula (15):



(15).

133. Una composición farmacéutica que comprende el producto de cualquiera de las Reivindicaciones 125 a 132 y un portador farmacéuticamente aceptable.

134. 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).

135. El método de la Reivindicación 134, en el que la solución acuosa consiste esencialmente en agua.

136. El método de la Reivindicación 134, en el que la solución acuosa comprende una mezcla de agua y un alcohol.

137. El método de la Reivindicación 136, en el que el alcohol es alcohol isopropílico.

138. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 134 a 137, en el que el calentamiento ocurre a una temperatura de alrededor de 70 °C a alrededor de 90 °C.

139. El método de la Reivindicación 134 o 135 que comprende adicionalmente el lavado del producto filtrado sólido de la etapa (b) con una segunda solución acuosa.

140. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 134 a 139 que comprende

adicionalmente la etapa de secado del producto filtrado sólido de la etapa (b).

141. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las Reivindicaciones 134 a 140.

142. Una composición farmacéutica que comprende el producto de la Reivindicación 141 y un portador farmacéuticamente aceptable.

143. 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.

144. El método de la Reivindicación 143, en el que el aislamiento de la etapa (d) comprende filtrar la base libre de buprenorfina precipitada de la etapa (c).

145. El método de la Reivindicación 143 o 144, en el que el solvente comprende un solvente orgánico.

146. El método de la Reivindicación 145, en el que el solvente orgánico comprende heptano.

147. Un producto de la base libre de buprenorfina obtenido a partir del método de cualquiera de las Reivindicaciones 143 a 146.

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

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

RHODES TECHNOLOGIES

domiciliado (s) 498 Washington Street, Coventry,
en/of Rhode Island 02816, U.S.A./Estados Unidos
de América

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los

apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed

thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the

el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

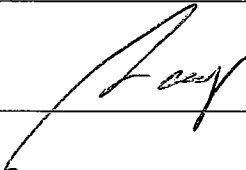
power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9-26-2017

En/in Coventry, Rhode Island

Por/by Randy Shamblen - President

Firma/Signature



Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto : Solicitud de patente para “*MÉTODOS PARA PREPARAR BUPRENORFINA*”
 : **PCT/IB2016/051332**
Expediente : **NC2017/0009130**
Solicitante : **RHODES TECHNOLOGIES**

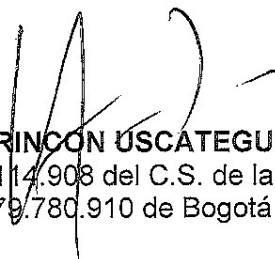
ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por la sociedad **RHODES TECHNOLOGIES**, confiero poder a los doctores ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado con cédula de ciudadanía 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCÓN USCÁTEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S. de la J
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

SCO/MCE COLO-20340-841-005-8

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com