



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-56924

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTOS QUIMICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

(073 0/00, A61K 31/56,
A61P 3/04.

71. SOLICITANTE

PHYTOPHARM, PLC

DOMICILIO

CAMBRIDGESHIRE, REINO UNIDO

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-056924-00000-0000

Fecha: 2007-06-05 16:33:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 214**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **PHYTOPHARM PLC**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Reino Unido.Dirección: Corpus Christi House,
9 West Street,
Godmanchester,
Cambridgeshire PE29 2HY,
Reino UnidoDomicilio: Godmanchester,
Cambridgeshire,
Reino Unido**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Peter David TIFFIN**
Phytopharm PLC,
Corpus Christi House,
9 West Street,
Godmanchester,
Cambridgeshire PE29 2HY
Reino Unido

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/GB2005/004266Fecha: 4 de noviembre de 2005.Publicación Internacional No. WO 2006/048665 A2Fecha: 11 de mayo de 2006.

6

Título (54)**COMPUESTOS QUIMICOS**

7

Clasificación Internacional (51) C07J 000/000; A61K 31/56; A61P 3/04.

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

5 de noviembre de 2004

(31) Número de Solicitud

0424528.8

9

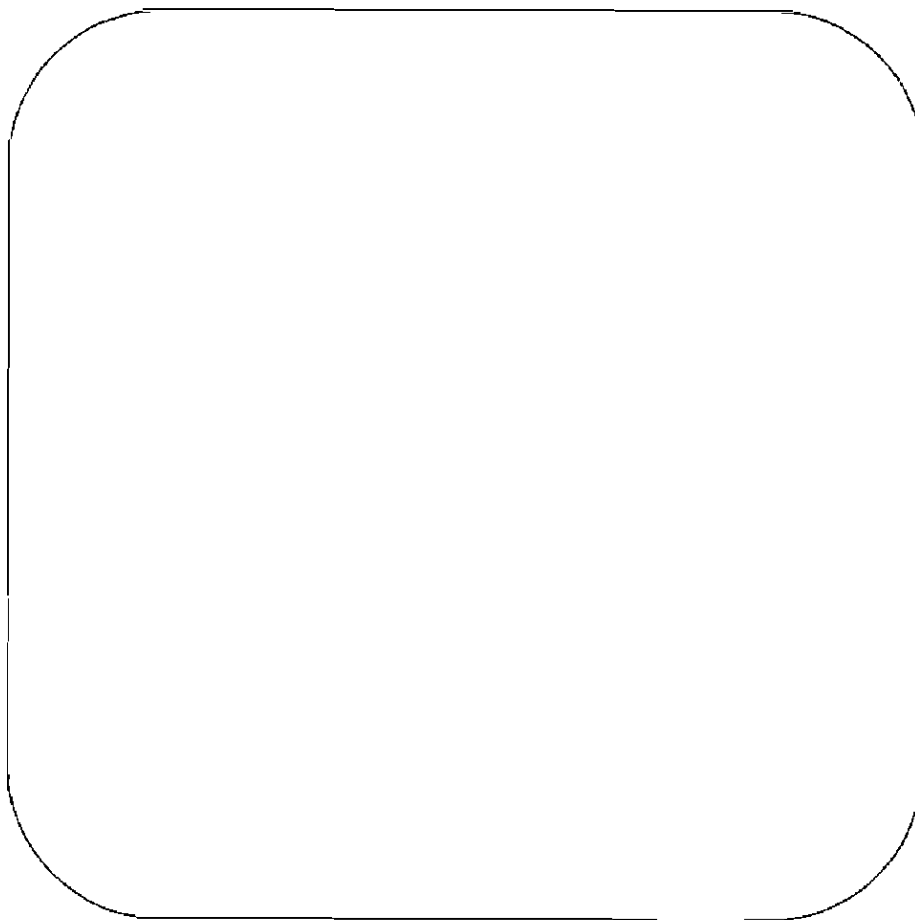
Comprobante de pago No.: 07-42.920**Fecha:** 29 de mayo de 2007

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

Emilio Ferrero
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MSM

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/048665 A2

Descripción:

Páginas 50 en el idioma original

Páginas 33 en español

Reivindicaciones: Número (s) 66

Figuras: Número (s) 38

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

NOTARIAL CERTIFICATE

BE IT KNOWN

that I, **JOHN EDWARD FEW**, of 8 The Meadow, Saint Ives, Cambridge, PE27 4LG, England, a duly authorised Notary Public, **CERTIFY** as follows:

I was present at 8 The Meadow, Saint Ives, Cambridge, PE27 4LG, England and did see **Daryl David Rees** (identified by UK Passport No 060039890) and **Zoe Karen McGowan** (identified by UK Passport No 450169166) the persons named in the document annexed hereto as a Director and the Company Secretary, respectively, of **Phytopharm PLC**, sign the said document on behalf of the company and that **Phytopharm PLC** is a company which exists under the laws of England and Wales, that the power of attorney was executed for the purposes of the company, and that the said signatories are authorised to bind the company.

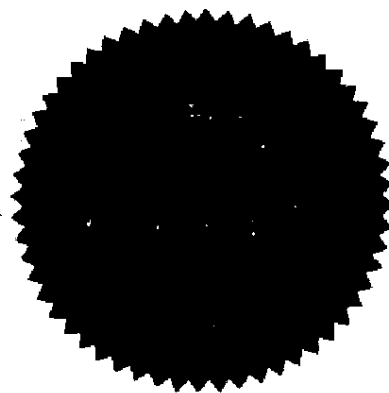
SIGNED and **SEALED** by me at Saint Ives, Cambridge, England on the 19th day of December 2006.

John E. Few

John E Few
Notary Public

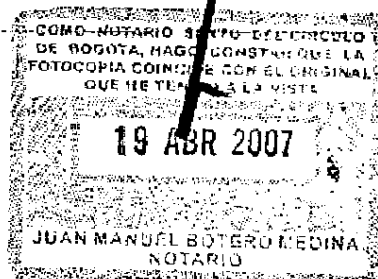
Protocol Number:

N006225



JOHN E FEW, NOTARY PUBLIC, 8 THE MEADOW, SAINT IVES, CAMBRIDGE, PE27 4LG, ENGLAND
TEL +44 1480 301558

PAGE 1
FAX +44 1480 497674



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J E Few
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 21 December 2006

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

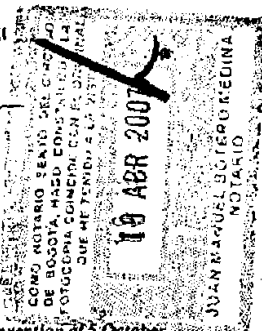
8. Number/sous No H240138

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: T. Bissell



TB



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ER
S
KI

BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con c
modelos de utilidad, diseños
nombres comerciales, enseñ

Representation and Power-
certificate for patents, utility
trademarks, commercial nam
licenses.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. COLOMBIA

179

Representación y Poder con certificado consular para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with consular certificate for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

Phytopharm PLC

domiciliado (s) en/of Godmanchester,

United Kingdom (GB)

Hereby ratify the patent appl. No. 0619256 filed by Emilio Ferrero on Nov. 24, 2006, a

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Firma

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE98-179 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

PHYTOPHARM PLC

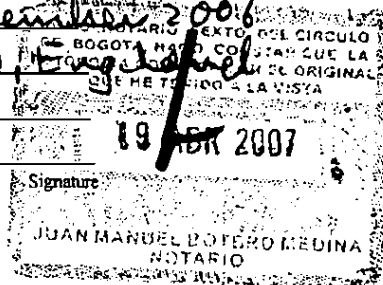
By:

Name:

Position:

ZOE MCGOWAN

COMPANY SECRETARY



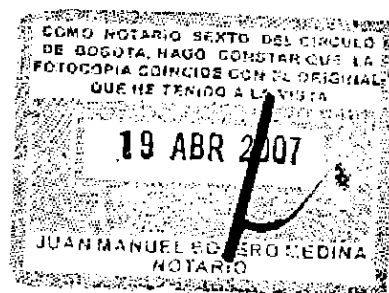
6

AUTENTICACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

AUTHENTICATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

7x

TRADUCCIÓN OFICIAL 071/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y
EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **PHYTOPHARM PLC.**, EMPRESA
DOMICILIADA EN GODMANCHESTER, REINO UNIDO (GRAN BRETAÑA) POR EL
CUAL RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE 06119256 PRESENTADA POR
EMILIO FERRERO EL 24 DE NOVIEMBRE DE 2006 Y OTORGA PODER A EMILIO
FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE
PAEZ, TPA 23555 Y GERMÁN CAVELIER, TPA 832.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 19 DE DICIEMBRE DE 2006 EN SAINT IVES,
CAMBRIDGE, INGLATERRA

PHYTOPHARM PLC

FIRMADO: (ILEGIBLE)

NOMBRE ILEGIBLE. CARGO DIRECTOR

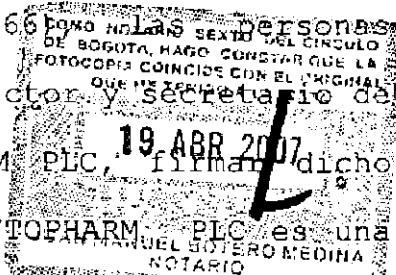
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A quien corresponda:

Yo, JOHN EDWARD FEW, de 8 The Meadow, Saint Ives, Cambridge,
PE27 4LG, Inglaterra, notario público debidamente autorizado,
certifico lo siguiente:

Estaba presente en 8 The Meadow, Saint Ives, Cambridge, PE27 4LG,
Inglaterra y vi a DARYL DAVID REES (identificado con Pasaporte
del Reino Unido 060039890) y a Zoe Karen McGowan (identificada
con Pasaporte del Reino Unido 450169166) como las personas
mencionadas en el documento adjunto como director y secretario de
la compañía, respectivamente, de PHYTOPHARM PLC, firmar dicho
documento a nombre de la compañía y que PHYTOPHARM PLC es una
compañía que existe bajo las leyes de Inglaterra y Gales, que el
poder fue firmado de acuerdo con el objeto social de la compañía
y que dichos signatarios están autorizados para comprometer a la
compañía.

Firmado y sellado por mí en Saint Ives, Cambridge, Inglaterra el
19 de diciembre de 2006. JOHN E FEW, notario público



Número de protocolo N06225

SELLO REALZADO CON LEYENDA ILEGIBLE

JOHN E FEW, NOTARIO PÚBLICO, 8 THE MEADOW, SAINTIVES, CAMBRIDGE,
PE27 4LG, INGLATERRA. TEL +44.1480 301558
DALLAS, TEXAS, 17 DE MAYO DE 2006.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

Este documento público

2. ha sido firmado por J E FEW

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICADO

5. en Londres

6. el 21 de diciembre de 2006

7. por el Secretario de estado principal de Su Majestad para
asuntos extranjeros y de la comunidad.

8. H240138

9. Sello/estampilla: OFICINA EXTRANJERA Y DE LA COMUNIDAD
LONDRES

10. Firma: T. BISSELL

Si este documento va a usarse en un país que no sea parte de la
Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse

Ante la sección consular de la misión que representa ese país.

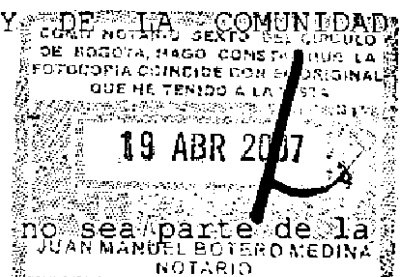
Una apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la

Firma, sello o estampilla sobre el documento es genuina. No

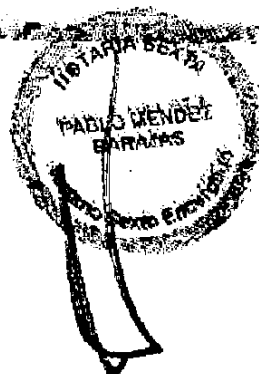
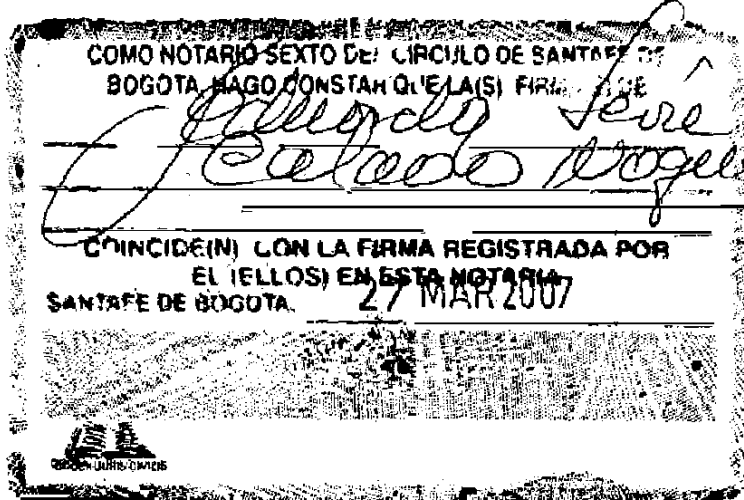
Significa que el contenido del documento sea correcto ni que la

Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Comunidad apruebe su

Contenido. Bogotá, 27 de marzo de 2007.



Eduardo Calado
Eduardo Calado Paez
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL INGLÉS
Res. 541. Febrero de 1970



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2007 MAR 27 P 12:39

UCC

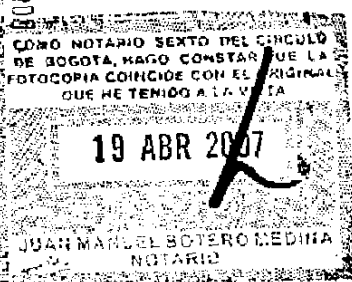
INTER LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

836711

Edmundo Cuello

BOGOTA D.C.
BOGOTA D.C.
BOGOTA D.C.



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 May 2006 (11.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/048665 A2

(51) International Patent Classification⁷:

C07J

(21) International Application Number:

PCT/GB2005/004266

(22) International Filing Date:

4 November 2005 (04.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0424528.8

5 November 2004 (05.11.2004)

GB

(71) Applicant (for all designated States except US): PHY-
TOPHARM PLC [GB/GB]; Corpus Christi House, 9 West
Street, Godmanchester, Cambridgeshire PE29 2HY (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): TIPPEN, Peter, David
[GB/GB]; Phytopharm Pl.C, Corpus Christi House, 9 West
Street, Godmanchester, Cambridgeshire PE29 2HY (GB).

(74) Agent: BROWN, David, Leslie; Haseltine Luke, Redcliff
Quay, 120 Redcliff Street, Bristol BS1 6HU (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS

(57) Abstract: The invention provides sarsasapogenin in novel amorphous, crystalline, solvated and hydrated forms, and the use
thereof in manufacturing pharmaceutical or edible grade sarsasapogenin and its derivatives.

WO 2006/048665 A2

CHEMICAL COMPOUNDS

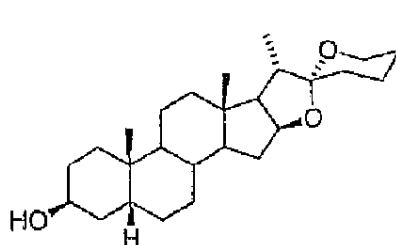
Field of the Invention

- 5 The present invention relates to novel amorphous and crystalline forms of sarsasapogenin and its hydrates and solvates.

Background to the Invention

- 10 It is well established that some organic compounds can crystallise in a number of different polymorphic forms or crystal habits, which may comprise the compound as such, solvates of the compound, hydrates of the compound, or combinations thereof. Alternatively, the compound, solvate or hydrate may precipitate as an amorphous solid.
- 15 The stability and bioavailability of the drug product may vary according to the polymorphic form present. The choice of crystal form is thus a critical aspect of drug development (Brittain, *Pharm. Tech.* pp. 50-52, 1994; Yu *et al.*, *Pharm. Sci. Technol. Today*, 1, pp. 118 to 127, 1998; Byrn *et al.*, *Chem. Mater.* 6, pp. 1148 to 1158, 1994; Byrn *et al.*, *Pharm. Res.* , 12, pp. 945 to 954, 1995; Henk *et al.*, *Pharm. Ind.* 59, pp. 165
- 20 to 169, 1997).

Sarsasapogenin is an A/B-*cis* spirostane steroidal sapogenin having the structure:



25

Derivatives are known, of which there may particularly be mentioned esters formed with the free OH group at the 3-position carbon atom in the A (left hand end) ring, for example carboxylic acid esters such as sarsasapogenin acetate.

Sarsasapogenin and its derivatives have been identified as valuable therapeutic agents in human and veterinary medicine and in non-therapeutic human and non-human animal treatments. See, for example, US Patent No. 4680289 (use of sarsasapogenin against obesity and diabetes obesity syndromes); Yi *et al*, *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds*, 315 to 320, 1997 (Ed. J R Heys and D G Melillo) (use of sarsasapogenin against senile dementia); WO-A-99/48507 (use of sarsasapogenin against conditions characterised by a deficiency in membrane-bound receptor number or function); WO-A-01/23406 and WO-A-01/49703 (use of sarsasapogenin derivatives against cognitive dysfunction and allied conditions, including non-therapeutic use to enhance cognitive function in mentally healthy humans and animals); and WO-A-02/079221 and WO-A-03/082893 (use of sarsasapogenin and derivatives thereof against non-cognitive neurodegeneration, non-cognitive neuromuscular degeneration, motor-sensory neurodegeneration and loss of receptor function in the absence of cognitive, neural or neuromuscular impairment).

In addition, sarsasapogenin is known as an important precursor in the manufacture of other steroidal compounds.

It has been reported that recrystallisation of sarsasapogenin from acetone gave large prismatic crystals with a melting point of 199-199.5°C (Simpson and Jacobs, *J. Biol. Chem.*, 105, 501 to 510, 1934).

Recrystallisation of sarsasapogenin from acetone gave a product with a melting point of 199.5-200°C, which was unchanged on crystallisation from alcohol (Simpson and Jacobs, *J. Biol. Chem.*, 109, 573 to 584, 1935). These authors reported that the melting point of the product obtained upon recrystallisation from ethyl acetate possessed a melting point of 194-195°C and attributed this to polymorphism since elemental analytical data was consistent with the molecular formula $C_{27}H_{44}O_3$.

In *J. Am. Chem. Soc.* pp. 846 to 851, 1939, Marker *et al*. reported a melting point of 200°C for sarsasapogenin.

Marker *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* **65**, pp. 1199 to 1209, 1943, at p. 1207) reported that sarsasapogenin acetate shows polymorphic forms melting at 126-129 and 138 to 142 °C. The melting point of sarsasapogenin from a number of sources was always in the range
5 199-202°C. However, the recrystallisation solvent was not stated and the article made no mention of polymorphic forms of sarsasapogenin.

In *J. Am. Chem. Soc.* **77**, pp. 5661 to 5665, 1955 Wall *et al.* reported that sarsasapogenin crystallised as plates from acetone with a melting point of 200°C.

10

Scheer *et al.* crystallised sarsasapogenin ethyl acetate from light petroleum and observed a melting point of 198-199°C (Scheer *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, pp. 641 to 646, 1955).

15 Wall *et al.*, (*J. Biol. Chem.*, **198**, pp. 533 to 543, 1952) reported the melting point of sarsasapogenin to be 200°C. However, the recrystallisation solvent was not stated. The paper reported that the use of a Kofler microscopic melting point apparatus having polarizing disks allowed for the crystal form or habit to be observed. No mention was made of polymorphism but the impact of impurities upon the melting point was
20 noted.

Parsons *et al.* (*Henry Ford Hosp. Med. Bull.*, **12**, pp. 87 to 120, 1964) described a specific crystalline form of sarsasapogenin by X-ray powder diffraction (XRPD). From the data presented it cannot be concluded that this form corresponds to any of the forms
25 described herein.

The prior art publications acknowledged above are incorporated herein by reference.

Depending on the administration route desired in the therapy, it may be desirable to
30 improve or at least control the stability and water solubility of the sarsasapogenin, to obtain a desired bioavailability profile. Furthermore, it can assist the manufacturing or

purification process if the stability and water solubility of the sarsasapogenin can be controlled.

In principle, the water solubility of polymorphic forms of an organic compound is not necessarily the same for all forms. Therefore, the use of specific crystalline forms or habits can offer useful control of the water solubility. In the case of sparingly water-soluble compounds such as sarsasapogenin, even a slight adjustment to the water-solubility by means of an adjustment to the polymorphic form can offer useful processing or biological advantages.

We have examined commercially available sarsasapogenin and have found that it occurs in a specific crystalline form, which we have characterised as form B.

Figure 1 of the accompanying drawings shows an XRPD pattern obtained at $\lambda = 1.5406$ Angstroms, Figure 2 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace, and Figure 3 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace, all obtained from a sample of commercially available sarsasapogenin obtained from Steraloids, Inc. (www.steraloids.com). This is an example of form B crystalline sarsasapogenin.

The XRPD pattern was obtained using a Bruker C2 diffractometer equipped with a XYZ stage, a laser video microscope and a HiStar area detector. Typical collection times were 200s. The sealed copper tube (Cu K α radiation: 1.5406 Angstroms) voltage and current were set at 40 kV and 40 mA respectively. The X-ray optics on the C2 apparatus consisted of a single Gobel mirror coupled with a pinhole collimator of 0.3 mm diameter. The beam divergence (effective size of the X-ray spot) yielded a value of approximately 4 mm.

Brief Description of the Invention

The present invention is based on our surprising finding that new crystalline forms of sarsasapogenin can be prepared and that a novel amorphous form of sarsasapogenin is expected to be preparable. In particular, but not exclusively, we have found that

sarsasapogenin shows a great propensity to crystallise as new solvates or hydrates, with organic solvents or water respectively. Crystallisation with both one or more organic solvent and water has also been observed, and the expression "solvate" used herein includes such forms. Furthermore, the properties of these novel forms of
5 sarsasapogenin offer substantial advantages in the manufacture and use of sarsasapogenin and its derivatives (for example, the 3-esters).

According to a first aspect of the present invention, there is provided sarsasapogenin in crystalline form H (non-hydrate, non-solvate) or in the form of a crystalline solvate or
10 hydrate.

The crystalline sarsasapogenin may be in any one or more of crystalline forms A, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, Gen1, Gen2, Gen3 and Gen4 as defined herein.

15 Certain ones of these crystalline forms are solvates, and certain ones are hydrates, as discussed in more detail below.

Thus, according to a second aspect of the present invention, there is provided sarsasapogenin solvate, preferably in crystalline form. The organic solvent used may
20 be selected from those indicated below or other organic solvents or any mixture or combination thereof. The term "organic solvent" is not intended to be restricted to pure solvents or to solvents in which sarsasapogenin is highly soluble at room temperature. It includes, for example, other organic compounds which are liquid at temperatures achievable without degradation of the sarsasapogenin, organic compounds which can be
25 taken up into the sarsasapogenin crystal structure on slurrying the crystals with the compound in liquid form, and mixtures of such compounds. Generally speaking, the criterion is that sarsasapogenin should be able, without undue difficulty in the prevailing laboratory, pilot or commercial environment, to be dissolved or suspended in the organic solvent material and precipitated (and preferably crystallised) therefrom, or to
30 be slurried in crystal form in the organic solvent material.

Furthermore, according to a third aspect of the present invention, there is provided sarsasapogenin hydrate, preferably in crystalline form.

According to a fourth aspect of the present invention, there is provided amorphous
5 sarsasapogenin.

These novel forms of sarsasapogenin and associated methods therefore offer enhanced control of the preparation of pharmaceutical or edible grade sarsasapogenin, and the possibility of preparing pharmaceutical or edible grade sarsasapogenin with improved
10 delivery and bioavailability characteristics.

The crystalline or amorphous material of the present invention may be present substantially free of other forms of sarsasapogenin and/or substantially free of other steroidal sapogenins and/or steroidal saponins.
15

The crystalline or amorphous material of the present invention may preferably be present in at least about 50% by weight pure form, for example at least about 70% by weight pure form, for example at least about 80% by weight pure form, for example at least about 85% by weight pure form, for example at least about 90% by weight pure
20 form, for example at least about 95% by weight pure form, for example at least about 97% by weight pure form, for example at least about 98% by weight pure form.

The materials according to the present invention may be present in any suitable physical form, for example as an isolated dry solid, which may be flowable or non-
25 flowable, an isolated wet solid, or in a liquid medium such as a crystal slurry.

Any of the materials according to the present invention may if desired be present in admixture with one or more other materials according to the present invention, another form of sarsasapogenin, any other biologically active material, any biologically inactive
30 material, or any combination thereof. The said other form of sarsasapogenin, when present, may be crystalline form B.

16

The present invention further provides methods of adjusting the crystalline form of sarsasapogenin between the forms A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, Gen1, Gen2, Gen3 and Gen4, methods of adjusting the form of sarsasapogenin between its amorphous and crystalline forms, and methods of adjusting the hydration or solvation level of sarsasapogenin.

- The present invention also provides methods for preparing the materials of the present invention, preferably by precipitation from a solution of sarsasapogenin in an appropriate organic solvent or solvent mixture, optionally in the presence of water.
- 10 Such a method may include the use of crystallisation modifiers, as will be known to those skilled in this art. This precipitation method can be used to purify sarsasapogenin. In cases where the precipitated material is a solvate or hydrate, this may be converted to unsolvated and unhydrated sarsasapogenin by further steps.
- 15 The present invention therefore further provides a method for purification of sarsasapogenin, particularly but not exclusively on a commercial manufacturing scale, which comprises forming hydrated sarsasapogenin crystals in form C and subsequently drying the hydrated sarsasapogenin crystals, preferably at a temperature below about 80°C, more preferably below about 70°C, more preferably below about 60°C, to form
- 20 relatively pure substantially non-solvated non-hydrated crystalline sarsasapogenin.

- The present invention provides an alternative method for purification of sarsasapogenin, particularly but not exclusively on a commercial manufacturing scale, which comprises dissolving sarsasapogenin (including any solvated, hydrated, crystalline or amorphous
- 25 form thereof) in a mixed alkane/ketone solvent, preferably in the absence or substantial absence of water, and precipitating sarsasapogenin from the resulting solution as relatively pure substantially non-solvated non-hydrated crystalline sarsasapogenin. Generally, the desired end product will precipitate directly from such a solvent.
- 30 The expression "relatively pure" in the context of these purification methods refers to a level of purity higher than the starting material.

The present invention further provides a process for obtaining pharmaceutical or edible grade sarsasapogenin or a derivative thereof (for example, a 3-ester derivative such as a 3-carboxylic acid ester derivative), wherein at least one step of the process includes preparing sarsasapogenin in one or more of the forms according to the present invention
5 or wherein the process comprises a purification method according to the present invention. The sarsasapogenin or derivative thereof may be prepared in any suitable level of solvation or hydration and in any suitable physical form, for example as an isolated dry solid or in a liquid medium such as a crystal slurry.

10 The resultant pharmaceutical or edible grade sarsasapogenin or derivative thereof may be subsequently formulated into a suitable medicament, foodstuff, food supplement, beverage or beverage supplement form. Such formulation may be performed in conventional manner.

15 The novel forms of sarsasapogenin provided by the present invention possess a number of advantages over the known form, particularly in terms of their stability and handling characteristics. These advantages are applicable to one or more of the manufacturing, purification, formulation and storage phases of the marketed sarsasapogenin compositions (which includes compositions containing derivatives of sarsasapogenin
20 such as its 3-ester derivatives) and/or to the delivery of the sarsasapogenin or derivative thereof from the composition to the human or non-human animal patient for achieving the desired pharmacological effect.

The present invention also provides medicaments, foodstuffs, food supplements,
25 beverages and beverage supplements containing the materials of the present invention, methods of preparing the medicaments, foodstuffs, food supplements, beverages and beverage supplements, uses of the said materials in the preparation of the medicaments, foodstuffs, food supplements, beverages and beverage supplements, and uses of the medicaments, foodstuffs, food supplements, beverages and beverage supplements in
30 human and veterinary medicine and in non-therapeutic human and non-human animal treatments.

Detailed Description of the Invention

Solvates

5

Any organic solvent may in principle be used to prepare a solvate of sarsasapogenin, and we have found that a wide range of solvents produce good results.

10

As mentioned above, a solvate can include also water together with the one or more organic solvent.

15

While it is believed that the prior art crystalline form of sarsasapogenin was not an organic solvate, we recognise that the prior art does teach crystallisation of sarsasapogenin from certain organic solvents, particularly acetone. We therefore declare that, if it is shown or considered that an item of prior art fulfils the legal requirement of a prior disclosure of an ethanol solvate of sarsasapogenin or an acetone solvate of sarsasapogenin or any other specific solvate(s) of sarsasapogenin, or renders such a solvate obvious under the relevant legal test, then we reserve the right to insert a disclaimer of such a solvate in the claims of this application and subsequent patent.

20

The relative molar solvation levels of the solvates according to the present invention can be at, above or below unity.

25

We have found that solvate formation is efficient if the solvent contains at least one electronegative heteroatom such as oxygen or nitrogen, or a conjugated or aromatic system of unsaturated carbon-carbon bonds.

30

We have also found that solvates of sarsasapogenin can be obtained which incorporate more than one organic solvent in the crystal structure, or which incorporate one or more organic solvent and water in the crystal structure.

Thus, for example, the solvent may be selected from ketones, alcohols, ethers, esters, aromatic solvents, and, where possible, mixtures thereof with each other, with other organic solvents and/or with water.

5 *Ketones*

Any ketone having a suitable boiling point may be used. There may particularly be mentioned dialkyl ketones, more particularly dialkyl ketones in which the alkyl groups, which may be the same or different, are selected from straight or branched alkyl groups containing from 1 to about 8 carbon atoms (e.g. di-C₁ to C₆ alkyl ketones or C₁ to C₆ alkyl-C₁ to C₆ alkyl-ketones such as acetone, methyl ethyl ketone or methyl *iso*-butyl ketone).

The ketone may optionally be substituted with one or more substituent. Such substituent may suitably be of a relatively small size in comparison with the ketone molecule, so that solvate formation is not prevented. Examples of suitable substituent groups include heteroatom-containing groups such as N-atom or O-atom containing groups, for example amino or alkoxy (e.g. C₁ to C₆ alkoxy) groups.

We have recrystallised sarsasapogenin from acetone to obtain crystalline sarsasapogenin hemi acetone solvate, which we have termed "form A". Surprisingly, we have found that this sarsasapogenin solvate initially crystallises as the mono-acetone solvate, which then loses half a mole of acetone upon filtration and initial drying.

The hemi acetone solvate shows reasonable stability with respect to further drying, but may be desolvated by heating at about 80-100°C to furnish the known non-solvated form which we have termed form B.

Although such a process has been shown to be useful for the formation of form B, the requirement to heat the product at high temperatures is disadvantageous from the point of view of a large scale manufacturing process.

For the preparation of sarsasapogenin in its non-solvated form, we have surprisingly found that the desolvation temperatures of the solvates with higher ketones, such as methyl ethyl ketone solvate or methyl *iso*-butyl ketone, are lower than for acetone.

5 *Alcohols*

Any alcohol having a suitable boiling point may be used. There may particularly be mentioned alkyl alcohols, more particularly alkyl mono-ols in which the alkyl group is selected from straight or branched alkyl groups containing from 1 to about 8 carbon atoms, for example containing 2 to about 8 carbon atoms, for example containing from 3 to about 8 carbon atoms, for example containing from 4 to about 8 carbon atoms (e.g. C₁ to C₈ alkyl mono-ols such as methanol, ethanol, *n*-propanol, *n*-butanol, *iso*-propanol and *tert*-butanol). The alcohol may optionally be substituted with one or more substituent. Such substituent may suitably be of a relatively small size in comparison with the alcohol molecule, so that solvate formation is not prevented. Examples of suitable substituent groups include heteroatom-containing groups such as N-atom or O-atom containing groups, for example amino, alkoxy (e.g. C₁ to C₆ alkoxy) or alkoxy-substituted alkoxy (e.g. C₁ to C₆ alkoxy-substituted C₁ to C₆ alkoxy) groups.

For example, we have found, surprisingly, that sarsasapogenin forms solvates with methanol, ethanol, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol, *tert*-butanol, 3-methyl-1-butanol, aminoethanol or diethyleneglycol monomethyl ether.

In contrast to the acetone solvate mentioned above, we have found that the solvates of sarsasapogenin that have the Gen1 crystalline form as defined below, for example the solvates with *n*-propanol or *n*-butanol, maintain their initial solvate stoichiometry on filtration and drying. However, the ethanol solvate appears to show variable stoichiometry, in that an initial bis-ethanol solvate can desolvate to the hemisolvate on drying.

30

We have further found that mixed solvates of sarsasapogenin can be prepared in which at least one of the solvating components is an alcohol. Examples of such forms of

sarsasapogenin include mixed alkyl mono-ol and water solvates and mixed alkyl mono-ol and ether solvates, such as sarsasapogenin mono-methanol solvate monohydrate and sarsasapogenin mono-methanol hemi-tetrahydrofuran solvate.

5 *Ethers*

Any ether having a suitable boiling point may be used. There may particularly be mentioned dialkyl ethers, more particularly dialkyl ethers in which the alkyl groups, which may be the same or different, are selected from straight or branched alkyl groups containing from 1 to about 8 carbon atoms (e.g. di-C₁ to C₆ alkyl-ethers or C₁ to C₆ alkyl-C₁ to C₆ alkyl-ethers such as *tert*-butyl methyl ether). Cyclic ethers may also be mentioned, such as cyclic alkylene oxides in which the alkylene group is selected from straight or branched alkylene groups containing from 2 to about 8 carbon atoms (e.g. cyclic C₂ to C₆ alkylene oxides such as tetrahydrofuran (THF)).

15

The ether may optionally be substituted with one or more substituent. Such substituent may suitably be of a relatively small size in comparison with the ether molecule, so that solvate formation is not prevented. Examples of suitable substituent groups include heteroatom-containing groups such as N-atom or O-atom containing groups, for example amino or alkoxy (e.g. C₁ to C₆ alkoxy) groups.

20

Esters

Any ester having a suitable boiling point may be used. There may particularly be mentioned alkyl alkanoate esters, particularly alkyl alkanoate esters in which the alkyl groups, which may be the same or different, are selected from straight or branched alkyl groups containing from 1 to about 8 carbon atoms (e.g. C₁ to C₆ alkyl formates such as ethyl formate or C₁ to C₆ alkyl acetates such as *n*-butyl acetate, *iso*-propyl acetate or ethyl acetate).

30

The ester may optionally be substituted with one or more substituent. Such substituent may suitably be of a relatively small size in comparison with the ester molecule, so that

22
22

solvate formation is not prevented. Examples of suitable substituent groups include heteroatom-containing groups such as N-atom or O-atom containing groups, for example amino or alkoxy (e.g. C₁ to C₆ alkoxy) groups.

5 *Hydrocarbon Solvents*

Any hydrocarbon solvent having a suitable boiling point may be used. There may particularly be mentioned aromatic solvents containing one or more phenyl group, more particularly mono- or poly-alkyl benzenes in which the alkyl group(s), which when
10 more than one is present may be the same or different, is/are selected from straight or branched alkyl groups containing from 1 to about 8 carbon atoms (e.g. mono- or poly-C₁ to C₆ alkyl benzenes such as *o*-xylene, *m*-xylene, *p*-xylene, toluene or cumene).

The hydrocarbon solvent may optionally be substituted with one or more substituent.
15 Such substituent may suitably be of a relatively small size in comparison with the hydrocarbon molecule, so that solvate formation is not prevented. Examples of suitable substituent groups include heteroatom-containing groups such as N-atom or O-atom containing groups, for example amino or alkoxy (e.g. C₁ to C₆ alkoxy) groups. A suitable example of a hetero-substituted hydrocarbon solvent is phenethylamine (2-
20 phenylethylamine).

Hydrates

We have found that sarsasapogenin hydrates can be formed, sometimes remarkably
25 easily.

The relative molar hydration levels of the hydrates can be at, above or below unity.

For example, we have surprisingly found that, when sarsasapogenin is recrystallised
30 from aqueous organic solvents such as water mixtures with the water-miscible solvents mentioned above, a crystalline hydrate that contains about half a mole of water per mole of sarsasapogenin, for example between about 0.25 and 0.75 mole of water per mole of

sarsasapogenin, typically from about 0.3 to about 0.5 of a mole of water, can be isolated (nominally "sarsasapogenin hemihydrate"), in forms which we have termed "form C" and "form I". This was confirmed by water determination by Karl Fischer analysis and the elemental analytical data obtained.

5

For further details of form C and form I crystalline sarsasapogenin hydrate, see the discussion below.

Crystalline Form A

10

The term "crystalline form A" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 4 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), or which has unit cell dimensions, angles and space group substantially as set forth for form A in Table 1 below.

15

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

20

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 4, using the Bragg equation.

25

Crystalline form A is an example of the more general crystalline form of sarsasapogenin characterised by us as form Gen1 on the basis of the unit cell dimensions, angles and space group observed through single crystal X-ray crystallography, as described in more detail below.

30

The form A material on which Figure 4 was obtained is crystalline acetone hemisolvate, and the form A material on which the data in Table 1 were obtained is crystalline acetone monosolvate. Both materials can be prepared by recrystallisation of commercially available sarsasapogenin from acetone. The hemisolvate is obtained by
5 desolvation on drying of the initial monosolvate form. Further details are given in Example 1 below.

Crystalline Form B

10 The term "crystalline form B" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 1 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers
15 particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice
20 in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 1, using the Bragg equation.

25 The form B material was commercially available sarsasapogenin obtained from Steraloids Inc. DSC (Figure 2), TGA (Figure 3), residual solvent and Karl Fischer analysis confirmed that the material was neither hydrated nor solvated. Further details are given in Examples 2 and 3 below.

Crystalline Form C

The term "crystalline form C" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 7 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 7, using the Bragg equation.

On the basis of our observations that the hydrates of sarsasapogenin exist in a wide range of stoichiometries, generally nominally hemihydrates but varying substantially either side of that stoichiometry, we conclude that crystalline form C is an example of the more general crystalline form of sarsasapogenin characterised by us as form Gen2 on the basis of the unit cell dimensions, angles and space group observed through single crystal X-ray crystallography, as described in more detail below.

The form C material may be prepared by solvent mediated transformation of commercially available sarsasapogenin from aqueous solvent mixtures in which the solvent is selected from any of those available for formation of sarsasapogenin solvates according to this invention. The aqueous solvent mixtures thus include, by way of example but without limitation: 9:1 v/v acetone/water, 9:1 v/v n-butyl acetate/water, 9:1 v/v *tert*-butyl methyl ether/water, 9:1 v/v cumene/water, 9:1 v/v ethyl acetate/water, 9:1 v/v ethyl formate/water, 9:1 v/v methyl ethyl ketone/water, 9:1 v/v methyl *iso*-butyl ketone/water, 9:1 v/v *iso*-propanol/water, 9:1 v/v *iso*-propyl acetate/water, 9:1 v/v

tetrahydrofuran/water, 3:1 v/v tetrahydrofuran/water, 1:1 v/v water/tetrahydrofuran, 3:1 v/v water/tetrahydrofuran, 3:1 v/v water/ethanol, or 3:1 v/v water/methanol.

- Differential scanning calorimetry (Figure 8), thermogravimetric analysis (Figure 9) and
5 Karl Fischer analysis confirmed that the crystalline form C that we have obtained is hydrated. Further details are given in Examples 4 to 6 below.

Crystalline Form D

- 10 The term "crystalline form D" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 10 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

- The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers
15 particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice
20 in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 10, using the Bragg equation.

- 25 Crystalline form D is an example of the more general crystalline form of sarsasapogenin characterised by us as form Gen3 on the basis of the unit cell dimensions, angles and space group observed through single crystal X-ray crystallography, as described in more detail below.
- 30 Differential scanning calorimetry, (Figure 11) thermogravimetric analysis (Figure 12) and NMR analysis confirmed that the crystalline form D that we have obtained is a hemi-ethanol solvate of sarsasapogenin. The form D material may be prepared by a

recrystallisation of sarsasapogenin from ethanol, ethanol-water mixtures or ethanol-solvent mixtures. Further details are given in Examples 7 to 9 below.

5 The form D material on which Figures 10 to 12 were obtained is crystalline ethanol hemisolvate, and the form D material on which the data in Table 1 were obtained is crystalline ethanol bis-solvate. Both materials can be prepared by recrystallisation of commercially available sarsasapogenin from ethanol, ethanol-water mixtures or ethanol-solvent mixtures. The hemisolvate is obtained by desolvation on drying of the initial bis-solvate form.

10 Crystalline Form E

The term "crystalline form E" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 13 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

20 The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

25 The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 13, using the Bragg equation.

Crystalline form E is another example of the Gen1 form of crystalline sarsasapogenin.

30 Differential scanning calorimetry (Figure 14), thermogravimetric analysis (Figure 15) and NMR analysis confirmed that the crystalline form E that we have obtained is an n-propanol solvate of sarsasapogenin. The form E material may be prepared in relatively

pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from n-propanol. Further details are given in Example 12 below.

Crystalline form F

5

The term "crystalline form F" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 16 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

- 10 The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered
- 15 characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 16, using the Bragg equation.

20

Crystalline form F is another example of the Gen3 form of crystalline sarsasapogenin.

- Differential scanning calorimetry (Figure 17), thermogravimetric analysis (Figure 18) and NMR analysis confirmed that the crystalline form F that we have obtained is an
- 25 *iso*-propanol solvate of sarsasapogenin. The form F material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from *iso*-propanol. Further details are given in Example 13 below.

30

Crystalline form G

The term "crystalline form G" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 19 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 19, using the Bragg equation.

Crystalline form G is another example of the Gen1 form of crystalline sarsasapogenin.

Differential scanning calorimetry (Figure 20), thermogravimetric analysis (Figure 21) and NMR analysis confirmed that the crystalline form G that we have obtained is an *n*-butanol solvate of sarsasapogenin. The form G material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from *n*-butanol. Further details are given in Example 11 below.

Crystalline form H

The term "crystalline form H" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 22 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

30
30

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered
5 by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 22, using the
10 Bragg equation.

Differential scanning calorimetry (Figure 23) and thermogravimetric analysis (Figure 24) confirmed that this form is not hydrated or solvated.

15 Form H may be prepared by heating the ethanol solvate above 130°C. Further details are given in Example 10 below.

Crystalline form I

20 The term "crystalline form I" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 25 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers
25 particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice
30 in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 25, using the Bragg equation.

Differential scanning calorimetry (Figure 26), thermogravimetric analysis (Figure 27) and Karl Fischer analysis confirmed that the crystalline form I is a hydrate of sarsasapogenin. Further details are given in Example 14 below.

Crystalline form J

10 The term "crystalline form J" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 28 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

15 The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice
20 in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 28, using the Bragg equation.

25 Crystalline form J is another example of the Gen1 form of crystalline sarsasapogenin.

Differential scanning calorimetry (Figure 29), thermogravimetric analysis (Figure 30) and NMR analysis confirmed that the crystalline form J is the *tert*-butyl methyl ether solvate of sarsasapogenin. The form J material may be prepared in relatively pure form
30 by recrystallisation of sarsasapogenin from *tert*-butyl methyl ether. Further details are given in Example 15 below.

Crystalline form K

The term "crystalline form K" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 31 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 31, using the Bragg equation.

Differential scanning calorimetry (Figure 32) and NMR analysis confirmed that the crystalline form K is the hemi-methanol solvate of sarsasapogenin. The form K material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from methanol. Further details are given in Example 16 below.

Crystalline form L

The term "crystalline form L" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 33 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered

by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

- 5 The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 33, using the Bragg equation.

Crystalline form L is another example of the Gen1 form of crystalline sarsasapogenin.

- 10 This XRPD data, as well as single crystal X-ray crystallography studies, show that the crystalline form L is a 3-methyl-1-butanol solvate of sarsasapogenin. The form L material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from 3-methyl-1-butanol.

15 Crystalline form M

- The term "crystalline form M" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 34 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), or which has unit cell dimensions,
20 angles and space group substantially as set forth for form M in Table 1 below.

- The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20
25 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

- 30 The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 34, using the Bragg equation.

This XRPD data, as well as single crystal X-ray crystallography studies, show that the crystalline form M is a mixed mono-methanol hemi-THF solvate of sarsasapogenin. The form M material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from a mixture of methanol and tetrahydrofuran (THF) containing one mole equivalent of raffinose.

Crystalline form N

The term "crystalline form N" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 35 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), or which has unit cell dimensions, angles and space group substantially as set forth for form N in Table 1 below.

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 35, using the Bragg equation.

This XRPD data, as well as single crystal X-ray crystallography studies, show that the crystalline form N is a mixed mono-methanol monohydrate solvate of sarsasapogenin. The form N material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from a mixture of methanol and tetrahydrofuran (THF) containing one mole equivalent of sucrose.

Crystalline form O

The term "crystalline form O" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 36 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 36, using the Bragg equation.

Crystalline form O is another example of the Gen3 form of crystalline sarsasapogenin.

This XRPD data, as well as single crystal X-ray crystallography studies, show that the crystalline form O is a diethyleneglycol monomethyl ether solvate of sarsasapogenin. The form O material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from diethyleneglycol monomethyl ether.

Crystalline form P

The term "crystalline form P" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 37 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), or which has unit cell dimensions, angles and space group substantially as set forth for form P in Table 1 below.

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered
5 by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 37, using the
10 Bragg equation.

This XRPD data, as well as single crystal X-ray crystallography studies, show that the crystalline form P is an aminoethanol solvate of sarsasapogenin. The form P material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from
15 aminoethanol.

Crystalline form Q

The term "crystalline form Q" used herein means that crystalline form of
20 sarsasapogenin which has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 38 of the accompanying drawings ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), or which has unit cell dimensions, angles and space group substantially as set forth for form Q in Table 1 below..

The expression "an XRPD pattern substantially as shown" as used herein refers
25 particularly to any XRPD pattern having 2-theta or d-spacing peaks corresponding to the diagnostic peaks of the Figure. For present purposes, the approximately 20 strongest peaks in the 2-theta range 5 to 50 degrees or that portion of the range covered by the XRPD equipment, for example 5 to 30 degrees, may generally be considered characteristic or diagnostic of the crystalline form, subject however to standard practice
30 in crystallography.

The d-spacings may readily be calculated from the information in Figure 38, using the Bragg equation.

This XRPD data, as well as single crystal X-ray crystallography studies, show that the crystalline form Q is a phenylethylamine solvate of sarsasapogenin. The form Q material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from phenylethylamine.

Crystalline form R

10

The term "crystalline form Q" used herein means that crystalline form of sarsasapogenin which has unit cell dimensions, angles and space group substantially as set forth for form R in Table 1 below.

15 The crystalline form R is a *tert.*-butanol solvate of sarsasapogenin. The form R material may be prepared in relatively pure form by recrystallisation of sarsasapogenin from *tert.*-butanol.

Amorphous form

20

It is strongly expected from the above findings and common general knowledge that an amorphous form of sarsasapogenin is also readily achievable. In principle, a molecule of the size of sarsasapogenin needs a relatively long time interval to arrange itself in a crystal lattice formation. If that time is not available to it at the time of crystallisation, or recrystallisation, an amorphous form will inevitably result. Such an amorphous form may extend across the total bulk of the solid, e.g. the precipitated solid, or may be interspersed in the bulk of one or more crystalline forms in the solid, e.g. the precipitated solid.

30 We have found, in separate work (PCT/GB2005/001635; Example 13) with the 25-epimer of sarsasapogenin (smilagenin), that the amorphous form of smilagenin is obtained by heating 10 g of smilagenin to its melt using a temperature controlled

heating mantle until a complete molten liquid was formed. The molten mass was poured into a Dewar containing approximately 150 ml of liquid nitrogen. The sample was decanted into a glass beaker and the liquid nitrogen allowed to evaporate. The sample was then transferred to a glass vial, flushed with dry nitrogen and then sealed.

- 5 On the basis of the crystallisation properties of sarsasapogenin reported herein, and our knowledge (PCT/GB2005/001635; Examples 1 to 12) that smilagenin also has a family of hydrated and crystalline forms, we strongly expect that a corresponding melting and sudden temperature plunge procedure would yield amorphous sarsasapogenin.

10 Gen1, Gen2, Gen3 and Gen4 forms

- Single crystal X-ray crystallography studies, obtained using a Bruker-Nonius Kappa CCD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystems Cryostream cooling device, have allowed the unit cell dimensions, angles and space group of each crystal form to be
- 15 studied. In this work, structures were solved with either SIR-97 or SHELXS-97 and refined with SHELXL-97.

- This work, reported in Table 1 below, has enabled us to group together different ones of crystal forms A to R as set out above, as well as a THF solvate and a *tert*-butanol
- 20 solvate, according to substantial similarity of the unit cell dimensions a, b, c, angles α , β and γ and the space groups.

Table 1

Group	Form	Solvent	a	b	c	α	β	γ	Space Group
Gen1	A	Acetone	10.5943 (10)	7.4783 (8)	17.669 (2)	90	99.658 (4)	90	P21
	J	TBME	10.4766 (3)	7.4136 (2)	19.2846 (7)	90	95.001 (1)	90	P21
	G	n-butanol	10.5361 (4)	7.3919 (3)	18.6599 (8)	90	90.591 (2)	90	P21
	E	n-propanol	10.5547 (4)	7.4233 (2)	18.2031 (7)	90	90.628 (1)	90	P21
	L	3-methyl butanol	10.5534 (12)	7.3618 (8)	19.0573 (21)	90	95.593 (4)	90	P21
Gen2	C	Water	49.1440 (9)	7.6428 (2)	19.8610 (4)	90	102.389 (8)	90	C2
	D	Ethanol	7.4419 (1)	10.4628 (2)	38.5542 (7)	90	90	90	P212-121

Gen3	O	DGME	7.3498 (12)	10.7281 (18)	35.3233 (55)	90	90	90	P212- 121
	F	2- propanol	7.4692 (1)	10.7388 (1)	38.9445 (5)	90	90	90	P212- 121
Gen4	R	t-butanol	39.4677 (11)	7.4389 (2)	10.6503 (3)	90	94.221 (1)	90	C2
M	M	methanol, THF	7.4607 (1)	10.5188 (2)	18.3056 (4)	81.238 (1)	82.252 (1)	90.0- 06	P1
N	N	methanol, H ₂ O	10.7785 (6)	7.4415 (4)	31.386 (2)	90	98.56(3)	90	P21
P	P	amino- ethanol	11.0089 (3)	7.5701 (2)	16.1972 (5)	90	98.53	90	P21
Q	Q	phenyl- ethyl- amine	7.33640 (10)	34.7431 (4)	10.7799 (2)	90	90.637	90	P21

Dimensions, angles and space group nomenclature and units are according to normal crystallographic convention and usage. Error margins are indicated in brackets in the conventional way.

From Table 1 it is seen that the crystalline forms of sarsasapogenin according to the present invention fall into at least 8 distinct crystal form groups, identified as Gen1, Gen2, Gen3, Gen4, M, N, P and Q. Gen1 and Gen3 are groups for which more than one distinct example has been identified; Gen2 is the group representing the hydrates, where a range of hydrate forms, nominally hemihydrates but having quite variable stoichiometry between individual samples, have been identified; Gen4 is a group represented by the *tert.*-butanol solvate R but believed likely to contain other examples; M, N, P and Q are groups where to date only one example has been identified, namely in each case the crystalline form bearing the same respective alphabetical letter. It will be noted that, as discussed above, some crystalline forms show variable stoichiometry.

As shown in Table 1, crystalline forms A, E, G, J and L are related and can be considered as representatives of a first general crystalline form of sarsasapogenin solvates, which we will call Gen1 herein.

Crystalline forms D, F and O are related and can be considered as representatives of a second general crystalline form of sarsasapogenin solvates, which we will call Gen3 herein.

Each respective crystal form represented by the hydrates C and the *tert.*-butanol solvate R is believed to be of broader applicability, and has therefore been designated Gen2 and Gen4.

5

The crystal forms M, N, P and Q do not appear to be related to themselves or to any other crystalline form of sarsasapogenin or its solvates and hydrates currently known.

10 Purification Process

We have found that form C sarsasapogenin may be readily converted into the known non-hydrated non-solvated crystalline form B by drying at temperatures in the range of about 40-60°C or higher, which is substantially lower than that required to convert form
15 A (the acetone hemi solvate) into form B. This observation has enabled us to develop a novel, practical, process for the large scale purification of sarsasapogenin.

As stated above, the present invention thus provides a method for purification of sarsasapogenin, particularly but not exclusively on a commercial manufacturing scale,
20 which comprises forming hydrated sarsasapogenin crystals in form C and subsequently drying the hydrated sarsasapogenin crystals, preferably at a temperature below about 80°C, more preferably below about 70°C, more preferably below about 60°C, to form relatively pure substantially non-solvated non-hydrated crystalline sarsasapogenin.

25 The formation of crystalline form C sarsasapogenin is accomplished by any suitable means. In a preferred embodiment, the form C is obtained by dissolving relatively impure sarsasapogenin in an organic solvent, preferably in the absence of water, crystallising sarsasapogenin from the said solution, separating the crystals from at least the major part of the supernatant solvent, and slurring the crystals in water to obtain
30 form C. The sequential crystallisation from organic solvent, separation and wet slurring is found to provide better purification than other methods of preparing form C sarsasapogenin described herein.

28 41

The organic solvent may conveniently be acetone, and the separation of the crystals from the supernatant may suitably be by filtration. The reslurrying of the separated crystals may suitably be achieved by adding the damp solid filtration product to hot water or hot aqueous solvent, suitably at about 40-60°C, and reslurrying for about 2-8 hours, to furnish form C, which is then suitably separated from the liquid (e.g. by filtration) and dried, suitably at about 50°C, to afford form B.

We have also found that the known non-hydrated non-solvated crystalline form B sarsasapogenin may be readily obtained in high purity and in a shorter process than that described above, by recrystallisation of any crystalline or amorphous form of sarsasapogenin (including hydrated or solvated forms) from a mixed alkane/ketone solvent. This observation has enabled us to develop an additional novel, practical, process for the large scale purification of sarsasapogenin.

Therefore, as also stated above, the present invention provides a method for purification of sarsasapogenin, particularly but not exclusively on a commercial manufacturing scale, which comprises dissolving sarsasapogenin (including any solvated, hydrated, crystalline or amorphous form thereof) in a mixed alkane/ketone solvent, preferably in the absence or substantial absence of water, and precipitating sarsasapogenin from the resulting solution as relatively pure substantially non-solvated non-hydrated crystalline sarsasapogenin.

The crystallisation may be conducted at any suitable temperature. Typically, the precipitation can be achieved at or somewhat below room temperature.

The direct crystallisation from an alkane/ketone solvent mixture is found to provide a very useful level of purification.

The alkane and the ketone used in the mixed alkane/ketone solvent will be any alkane and ketone which has acceptable physical properties at the desired operating temperature. The alkane may be straight or branched or cyclic or a mixture of straight, branched and/or cyclic alkanes may be used. The ketone may be a dialkyl ketone, which

may be symmetrical or asymmetrical or a mixture of any two or more dialkyl ketones. The alkyl portions of the or each ketone may, independently of each other, be straight or branched or cyclic. Heptane and acetone are particularly mentioned as alkane and ketone respectively. The mixing ratio of the alkane and the ketone in the solvent may
5 be varied between wide limits, and it is a simple matter for one of ordinary skill in this art to select a suitable ratio. The volume ratio of 3:1 heptane:acetone may be mentioned as a suitable example.

Derivatives of sarsasapogenin

10

The term "derivatives" used herein refers particularly to the compounds defined and described in the prior art patent documents acknowledged above in relation to the known biological activities of sarsasapogenin (US Patent No. 4680289; WO-A-99/48507; WO-A-01/23406; WO-A-01/49703; WO-A-02/079221; and WO-A-
15 03/082893).

Such derivatives include pharmaceutically acceptable pro-drugs of sarsasapogenin and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20 Pro-drugs of sarsasapogenin may especially include 3-position carboxylate esters such as the cathylate (ethoxycarbonyloxy), acetate, succinate, propionate, butyrate, isobutyrate, valerate, isovalerate, caproate, isocaproate, diethylacetate, octanoate, decanoate, laurate, myristate, palmitate, stearate, benzoate, phenylacetate, phenylpropionate, cinnamate, p-nitrobenzoyloxy, 3,5-dinitrobenzoyloxy, p-
25 chlorobenzoyloxy, 2,4-dichlorobenzoyloxy, p-bromobenzoyloxy, m-bromobenzoyloxy, p-methoxy-benzoyloxy, phthalyl, glycinate, alaninate, valinate, phenylalaninate, isoleucinate, methioninate, argininate, aspartate, cysteinate, glutaminate, histidinate, lysinate, proline, serinate, threoninate, tryptophanate, tyrosinate, fumarate and maleate esters.

30

"Pharmaceutically acceptable salts" means the relatively non-toxic, inorganic and organic acid addition salts, and base addition salts, of compounds of the present

invention. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds. In particular, acid addition salts can be prepared by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. See, for example S. M. Berge *et al.*,
5 Pharmaceutical Salts, *J. Pharm. Sci.*, 66: pp.1-19 (1977) which is incorporated herein by reference. Base addition salts can also be prepared by separately reacting the purified compound in its acid form with a suitable organic or inorganic base and isolating the salt thus formed. Base addition salts include pharmaceutically acceptable metal and amine salts. Examples of suitable acid addition salts are those formed with
10 acids selected from hydrochloric, sulphuric, phosphoric and nitric acids. Examples of suitable base addition salts are those formed with bases selected from sodium hydroxide, potassium hydroxide and ammonium hydroxide.

Medicaments, Foodstuffs, Food Supplements, Beverages and Beverage Supplements

15

According to the invention, a composition may comprise a material as described above in admixture with one or more further component selected from: one or more other materials as described above, another form of sarsasapogenin, any other biologically active material, and any biologically inactive material.

20

The composition may be prepared by a method comprising admixing a material as described above with one or more further component selected from: one or more other materials as described above, another form of sarsasapogenin, any other biologically active material, and any biologically inactive material.

25

According to the invention, the material or the composition (e.g. the medicament, foodstuff, food supplement, beverage or beverage supplement) may be used for non-therapeutic enhancement of cognitive function (i.e. in mentally healthy individuals to improve mental agility and without medical supervision) or for the therapeutic treatment
30 of a condition selected from: obesity and diabetes obesity syndromes; cognitive dysfunction and allied conditions; conditions characterised by a deficiency in membrane-bound receptor number or function in a tissue, organ, cell type or organelle;

94
44

non-cognitive neurodegeneration; non-cognitive neuromuscular degeneration; motor-sensory neurodegeneration; and loss of receptor function in the absence of cognitive, neural or neuromuscular impairment.

- 5 Still further, the invention therefore provides a non-therapeutic method for enhancing cognitive function in a human or non-human animal (i.e. in mentally healthy individuals to improve mental agility and without medical supervision) or a therapeutic method of treatment of a human or non-human animal (e.g. a human) suffering from, or susceptible to, a condition selected from: obesity and diabetes obesity syndromes;
- 10 cognitive dysfunction and allied conditions; conditions characterised by a deficiency in membrane-bound receptor number or function in a tissue, organ, cell type or organelle; non-cognitive neurodegeneration; non-cognitive neuromuscular degeneration; motor-sensory neurodegeneration; and loss of receptor function in the absence of cognitive, neural or neuromuscular impairment, which comprises administering (including self-
- 15 administering) to the said human or non-human animal an effective amount of a material or composition as described above.

The active agent prepared according to the present invention may thus be formulated into any suitable composition form for administration to a human or non-human animal

20 patient. The composition may consist of the active agent alone or may include the active agent and any suitable additional component, such as one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, adjuvants, excipients, or vehicles, such as preserving agents, fillers, disintegrating agents, wetting agents, emulsifying agents, suspending agents, sweetening agents, flavoring agents, perfuming agents, antibacterial

25 agents, antifungal agents, lubricating agents and dispensing agents, depending on the nature of the mode of administration and dosage forms.

The composition may, for example, be a pharmaceutical composition (medicament), a foodstuff, food supplement, beverage or beverage supplement.

30

The terms "foodstuff", "food supplement", "beverage" and "beverage supplement" used herein have the normal meanings for those terms, and are not restricted to

pharmaceutical preparations. The appropriate pharmaceutical or edible grade of ingredients will be used, according to the desired composition form.

For further details of suitable composition forms and dosages, and examples of conditions and disease states treatable using the materials and compositions of the present invention, please refer to US Patent No. 4680289; WO-A-99/48507; WO-A-01/23406; WO-A-01/49703; WO-A-02/07922; and WO-A-03/082893.

Specific conditions and disease states treatable using the materials and compositions of the present invention include, for example: Alzheimer's disease, senile dementia (including senile dementia of the Alzheimer's type), Lewi body dementia, Parkinson's disease, postencephalitic Parkinsonism, depression, schizophrenia, muscular dystrophy including facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSH), Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy and Bruce's muscular dystrophy, Fuchs' dystrophy, myotonic dystrophy, corneal dystrophy, reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDSA), neurovascular dystrophy, myasthenia gravis, Lambert Eaton disease, Huntington's disease, motor neurone diseases including amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis, postural hypotension, traumatic neurodegeneration e.g. following stroke or following an accident (for example, traumatic head injury or spinal cord injury), Batten's disease, Cockayne syndrome, Down syndrome, corticobasal ganglionic degeneration, multiple system atrophy, cerebral atrophy, olivopontocerebellar atrophy, dentatorubral atrophy, pallidolusian atrophy, spinobulbar atrophy, optic neuritis, sclerosing pan-encephalitis (SSPE), attention deficit disorder, post-viral encephalitis, post-poliomyelitis syndrome, Fahr's syndrome, Joubert syndrome, Guillain-Barre syndrome, lissencephaly, Moyamoya disease, neuronal migration disorders, autism, autistic syndrome, polyglutamine disease, Niemann-Pick disease, progressive multifocal leukoencephalopathy, pseudotumor cerebri, Refsum disease, Zellweger syndrome, supranuclear palsy, Friedreich's ataxia, spinocerebellar ataxia type 2, Rhett syndrome, Shy-Drager syndrome, tuberous sclerosis, Pick's disease, chronic fatigue syndrome, neuropathies including hereditary neuropathy, diabetic neuropathy and mitotic neuropathy, prion-based neurodegeneration, including Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), variant CJD, new variant CJD, bovine spongiform

encephalopathy (BSE), GSS, FFI, kuru and Alper's syndrome, Joseph's disease, acute disseminated encephalomyelitis, arachnoiditis, vascular lesions of the central nervous system, loss of extremity neuronal function, Charcot-Marie-Tooth disease, susceptibility to heart failure, asthma, and macular degeneration.

5

Brief Description of the Drawings

In the accompanying drawings:

10 Figure 1 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of commercially available sarsasapogenin in crystalline form B (prior art);

15 Figure 2 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of commercially available sarsasapogenin in crystalline form B (prior art);

Figure 3 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of commercially available sarsasapogenin in crystalline form B (prior art);

20 Figure 4 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form A;

Figure 5 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form A;

25

Figure 6 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form A;

30 Figure 7 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form C;

Figure 8 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form C;

Figure 9 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of
5 sarsasapogenin in crystalline form C;

Figure 10 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form D;

10 Figure 11 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form D;

Figure 12 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form D;

15

Figure 13 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form E;

Figure 14 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample
20 of sarsasapogenin in crystalline form E;

Figure 15 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form E;

25 Figure 16 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form F;

Figure 17 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form F;

30

Figure 18 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form F;

Figure 19 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form G;

- 5 Figure 20 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form G;

Figure 21 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form G;

10

Figure 22 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form H;

- 15 Figure 23 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form H;

Figure 24 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form H;

- 20 Figure 25 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form I;

Figure 26 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form I;

25

Figure 27 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form I;

- 30 Figure 28 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form J;

Figure 29 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form J;

Figure 30 shows a thermogravimetric analysis (TGA) trace obtained from a sample of
5 sarsasapogenin in crystalline form J;

Figure 31 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form K;

10 Figure 32 shows a differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from a sample of sarsasapogenin in crystalline form K;

Figure 33 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin 3-methyl-butanol solvate in crystalline form
15 L;

Figure 34 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin methanol THF solvate in crystalline form M;

20 Figure 35 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin methanol water solvate in crystalline form N;

Figure 36 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin diethyleneglycol monomethyl ether solvate in
25 crystalline form O;

Figure 37 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin aminoethanol solvate in crystalline form P;
and

Figure 38 shows an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtained from a sample of sarsasapogenin phenylethylamine solvate in crystalline form Q.

5

Examples and Detailed Description of the Drawings

The following non-limiting Examples are provided as further illustration of the present invention, but without limitation, and are discussed with reference to the drawings.

10

Test Equipment

The accompanying figures were obtained on the following equipment:

XRPD

15

All XRPD patterns in this application were obtained using a Bruker C2 diffractometer equipped with a XYZ stage, a laser video microscope and a HiStar area detector. Typical collection times were 200s. The sealed copper tube (Cu K α radiation: 1.5406 Angstroms) voltage and current were set at 40 kV and 40 mA respectively. The X-ray optics on the C2 apparatus consisted of a single Gobel mirror coupled with a pinhole collimator of 0.3 mm diameter. The beam divergence (effective size of the X-ray spot) yielded a value of approximately 4 mm.

DSC

25

All DSC data in this application were collected on a TA Instruments Q1000 apparatus equipped with autosampler and carousel capable of holding 50 sample pans. The energy and temperature calibration standard was indium. Samples were heated at a rate of 10 degrees C per minute between 20 and 210°C under N₂ purge. Between 1 and 5 mg of each sample was used. Unsolvated samples were examined in a non-hermetically sealed aluminium pan. Solvated samples were examined using hermetically sealed pans to prevent damage to the DSC apparatus.

TGA

All TGA data in this application were collected on a TA Instruments Q500 thermogravimetric analyser. The instrument was calibrated with nickel/alumel according to the manufacturer's instructions and a scan rate of 10 °C per minute was employed along with a nitrogen purge. Typically, the sample size was 10-20 mg and each material was loaded into aluminium DSC pans mounted inside platinum crucibles. Both holders were tared prior to any recordings.

10

Starting Materials

15

Samples of commercially available sarsasapogenin were purchased from Steraloids Inc.

The samples were analysed and defined as form B by our nomenclature.

20

Example 1Crystalline Form A (acetone hemi-solvate)

25

Sarsasapogenin (50 g) was dissolved in acetone (2500 ml) by heating to reflux with stirring. After 30 minutes the solution allowed to cool. At 25°C an ice bath was applied and the solution was cooled to 10°C. The solid was filtered and washed with acetone (100 ml) to yield white plate-like crystals. The solid was dried in a vacuum oven at 50°C for 16 hours to yield 37.85 g of material, which was characterised by XRPD as form A under our nomenclature. The XRPD, DSC, TGA are shown in Figures 4 to 6 of the accompanying drawings.

30

SP
52Examples 2 and 3Crystalline Form B

5 Example 2

A sample of the above batch (2.32 g) was dried in vacuum oven at 90°C for 3 days to afford form B. The XRPD trace corresponded to that shown in Figure 1 of the accompanying drawings.

10

Example 3

Sarsasapogenin (240 g) was charged to a 20 litre flask followed by acetone (14.4 litres) and the mixture heated to reflux with stirring to dissolve the solid. The resultant hazy
15 solution was heated at reflux for about 2.5 hours and filtered hot through a GFF/54 filter paper. The mixture was heated to reflux to redissolve the solids and then allowed to slowly cool with stirring. The mixture was further cooled with an ice/water bath to +2°C and the solids harvested by filtration on a GFF/54 filter paper (about 30 minutes). The solid was washed with cold acetone (+5°C; 360 ml).

20

The crude solid was reslurried in demineralised water (3200 ml) at 60-66°C for about 2 hours. The product was filtered hot (about 60 seconds) and washed with demineralised water (20°C; 2 x 480 ml). The solid was dried in a vacuum oven at 70°C to afford form B (193.7 g, 81% yield). The sample analysed for 0.3% water by Karl
25 Fischer analysis.

The XRPD, DSC and TGA are shown in Figures 1 to 3 of the accompanying drawings.

30

Examples 4, 5 and 6Crystalline Form C (hydrate)

5 Example 4

Sarsasapogenin (99.4 g) was absorbed onto silica (about 200 g) using dichloromethane (2 litres). The material was packed at the top of an open column contain silica (2 kg). Chromatography using ethyl acetate/dichloromethane (1:19) as eluent afforded a
10 product (89.1 g) which was recrystallised from acetone (3 litres) to afford an acetone wet cake (81.2 g). This material was further recrystallised from acetone (2.75 litres) to afford a solid that was dried at 50°C overnight. ¹H NMR spectroscopy indicated the presence of about 0.5% acetone, so further drying at 80°C was undertaken overnight to afford sarsasapogenin (71.2 g) as a white powder, which was characterised by XRPD as
15 form C under our nomenclature, melting point 203.7-206.5°C. The elemental analysis result of C 76.69%; H 10.51% is consistent with the theoretical value for C₂₇H₄₄O₃·0.33H₂O. Water content by Karl-Fischer analysis was 1.41% w/w.

The XRPD, DSC and TGA are shown in Figures 7 to 9 of the accompanying drawings.

20

Example 5

Exposure of the acetone solvate to a humidity of 50% or greater led to the formation of form C.

25

Example 6

Sarsasapogenin (100 mg) was suspended in tetrahydrofuran (1 ml) and water (1 ml). The mixture was heated at 70°C overnight and allowed to cool over a 12 hour period.
30 The precipitate was filtered, dried and shown to be form C.

Examples 7, 8 and 9Crystalline Form D (ethanol solvate)

5 Example 7

Sarsasapogenin (3.28 g) was dissolved in ethanol (65 ml) by heating to reflux. The mixture was allowed to cool and stirred overnight at ambient temperature. The mixture was further cooled in an ice bath for 1-2 hours and filtered. The solid was washed with
10 cold ethanol (10 ml) and dried in a vacuum oven to afford form D (3.0 g). The sample analysed for 1% water by Karl Fischer analysis

The XRPD, DSC and TGA are shown in Figures 10 to 12 of the accompanying drawings.

15

Example 8

Sarsasapogenin (3.48 g) was dissolved in ethanol (65 ml) by heating to reflux. The mixture was allowed to cool and stirred overnight at ambient temperature. The mixture
20 was further cooled in an ice bath for 1-2 hours and filtered. The solid was washed with water and dried in a vacuum oven to afford form D (3.2 g). The sample analysed for 0.8% water by Karl Fischer analysis.

Example 9

25

Sarsasapogenin (3.57 g) was dissolved in ethanol (70 ml) by heating to reflux. Water (9 ml) was added, causing some precipitation. Additional ethanol (30 ml) was added to effect dissolution. The mixture was allowed to cool and stirred overnight and for 2 days at ambient temperature. The mixture was filtered, the solid washed with water and
30 dried in a vacuum oven to afford form D (3.18 g). The sample analysed for 0.8% water by Karl Fischer analysis.

Example 10**Crystalline Form H (not hydrated or solvated)**

- 5 Heating a sample of the ethanol solvate (form D) at 130°C (i.e. above the desolvation temperature) in a vacuum oven resulted in "form H".

The XRPD, DSC and TGA are shown in Figures 22 to 24 of the accompanying drawings.

10

Example 11**Crystalline Form G (*n*-butanol solvate)**

- 15 Sarsasapogenin (100 mg) was suspended in *n*-butanol (2 ml). The mixture was heated at 70°C for 1 hour and allowed to cool over a 3 hour period. The precipitate was filtered, dried and shown to be the *n*-butanol solvate.

The XRPD, DSC and TGA traces are shown in Figures 19 to 21 of the accompanying drawings.

20

Example 12**Crystalline Form E (*n*-propanol solvate)**

25

Sarsasapogenin (100 mg) was suspended in *n*-propanol (2 ml). The mixture was heated at 70°C for 1 hour and allowed to cool over a 3 hour period. The precipitate was filtered, dried and shown to be the *n*-propanol solvate.

- 30 The XRPD, DSC and TGA traces are shown in Figures 13 to 15 of the accompanying drawings.

Example 13**Crystalline Form F (iso-propanol solvate)**

- 5 Sarsasapogenin (100 mg) was suspended in *iso*-propanol (2 ml). The mixture was heated at 70°C for 1 hour and allowed to cool over a 3 hour period. The precipitate was filtered, dried and shown to be the *iso*-propanol solvate.

10 The XRPD, DSC and TGA traces are shown in Figures 16 to 18 of the accompanying drawings.

Example 14**Form I (0.3-hydrate)**

15

Sarsasapogenin (form H; 50 mg) was stored at 40°C and 75% relative humidity for 18 days to furnish form I.

20 The XRPD, DSC and TGA traces are shown in Figures 25 to 27 of the accompanying drawings.

Example 15**Form J (tert-butyl methyl ether solvate)**

25

Sarsasapogenin (300 mg) was stirred in *tert*-butyl methyl ether at 50°C for 5 min. The mixture was allowed to cool and stirred overnight. The solid was harvested by filtration, washed with *tert*-butyl methyl ether (4 ml) and air dried to furnish form J.

30 The XRPD, DSC and TGA traces are shown in Figures 28 to 30 of the accompanying drawings.

Example 16**Form K (hemi-methanol solvate)**

- 5 Sarsasapogenin was recrystallised from methanol to furnish form K.

The XRPD and DSC traces are shown in Figures 31 and 32 of the accompanying drawings.

10 **Example 17**

Form L (3-methyl-1-butanol solvate)

Sarsasapogenin was recrystallised from 3-methyl-1-butanol to furnish form L.

15

The XRPD trace is shown in Figure 33 of the accompanying drawings and the unit cell dimensions, angles and space group are shown in Table 1 above.

Example 18

20

Form M (mono-methanol, hemi-THF solvate)

Sarsasapogenin was recrystallised from a mixture of methanol and tetrahydrofuran (THF) containing one mole equivalent of raffinose, to furnish form M.

25

The XRPD trace is shown in Figure 34 of the accompanying drawings and the unit cell dimensions, angles and space group are shown in Table 1 above.

30

Example 19**Form N (mono-methanol, mono-water solvate)**

- 5 Sarsasapogenin was recrystallised from a mixture of methanol and tetrahydrofuran (THF) containing one mole equivalent of sucrose, to furnish form N.

The XRPD trace is shown in Figure 35 of the accompanying drawings and the unit cell dimensions, angles and space group are shown in Table 1 above.

10

Example 20**Form O (diethyleneglycol monomethyl ether solvate)**

- 15 Sarsasapogenin was recrystallised from diethyleneglycol monomethyl ether to furnish form O.

The XRPD trace is shown in Figure 36 of the accompanying drawings and the unit cell dimensions, angles and space group are shown in Table 1 above.

20

Example 21**Form P (aminoethanol solvate)**

- 25 Sarsasapogenin was recrystallised from aminoethanol to furnish form P.

The XRPD trace is shown in Figure 37 of the accompanying drawings and the unit cell dimensions, angles and space group are shown in Table 1 above.

30

Example 22Form O (phenylethylamine solvate)

- 5 Sarsasapogenin was recrystallised from phenylethylamine to furnish form Q.

The XRPD trace is shown in Figure 38 of the accompanying drawings and the unit cell dimensions, angles and space group are shown in Table 1 above.

- 10 The foregoing broadly describes the present invention, without limitation. Variations and modifications as will be readily apparent to those of ordinary skill in this art are intended to be included in the scope of this application and any resultant patent.

CLAIMS

1. Sarsasapogenin in the form of crystalline form H as defined herein or in the form of a crystalline solvate or hydrate.
- 5
2. Sarsasapogenin according to claim 1, in any one or more of crystalline forms Gen1, Gen2, Gen3, Gen 4, A, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q and R as defined herein.
- 10
3. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form Gen1.
4. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form Gen2.
5. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form Gen3.
- 15
6. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form Gen4 or R.
7. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form A.
- 20
8. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form C.
9. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form D.
10. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form E.
- 25
11. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form F.
12. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form G.
- 30
13. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form H.
14. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form I.

- 61
15. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form J.
 16. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form K.
 - 5 17. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form L.
 18. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form M.
 - 10 19. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form N.
 20. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form O.
 21. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form P.
 - 15 22. Sarsasapogenin according to claim 1 or claim 2, in crystalline form Q.
 23. Sarsasapogenin hydrate.
 - 20 24. Sarsasapogenin hydrate according to claim 23, which is a mono-hydrate or nominally a 0.5-hydrate, including for example a 0.3-hydrate.
 25. Sarsasapogenin solvate.
 - 25 26. Sarsasapogenin solvate according to claim 25, formed with an organic solvent selected from solvents containing at least one heteroatom which is more electronegative than carbon.
 27. Sarsasapogenin solvate according to claim 25, formed with an organic solvent
 - 30 selected from solvents containing a conjugated or aromatic system of unsaturated carbon-carbon bonds.

28. Sarsasapogenin solvate according to claim 25, wherein the solvent is selected from ketones, alcohols, ethers, esters, aromatic solvents, substituted forms of any of the foregoing and, where possible, mixtures thereof with each other, with other organic solvents and/or with water.

5

29. Sarsasapogenin solvate according to claim 28, wherein the solvent is selected from: acetone, methyl ethyl ketone, methyl iso-butyl ketone, methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, 3-methyl-1-butanol, aminoethanol, phenylethylamine, t-butyl methyl ether, diethyleneglycol monomethyl ether, 10 tetrahydrofuran, ethyl formate, n-butyl acetate, i-propyl acetate, ethyl acetate, o-xylene, m-xylene, p-xylene, toluene, cumene, heptane, cyclohexane or mixtures thereof.

30. Sarsasapogenin solvate according to claim 28, wherein the solvent is a mixture or combination of any of the following and water: acetone, methyl ethyl ketone, methyl 15 iso-butyl ketone, methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, 3-methyl-1-butanol, aminoethanol, phenylethylamine, t-butyl methyl ether, diethyleneglycol monomethyl ether, tetrahydrofuran, ethyl formate, n-butyl acetate, i-propyl acetate, ethyl acetate, o-xylene, m-xylene, p-xylene, toluene, cumene, heptane, cyclohexane or mixtures thereof.

20

31. A compound selected from: sarsasapogenin hemi-acetone solvate; sarsasapogenin mono-acetone solvate; sarsasapogenin ethanol solvate; sarsasapogenin n-butanol solvate; sarsasapogenin n-propanol solvate; sarsasapogenin iso-propanol solvate; sarsasapogenin mono-tert-butanol solvate; sarsasapogenin 3-methyl-1-butanol 25 solvate; sarsasapogenin hemi-methanol solvate; sarsasapogenin tert-butyl methyl ether solvate; sarsasapogenin methanol THF solvate; sarsasapogenin methanol water solvate; sarsasapogenin diethyleneglycol monomethyl ether solvate; sarsasapogenin aminoethanol solvate; sarsasapogenin phenylethylamine solvate; and sarsasapogenin THF solvate.

30

32. A compound according to any one of claims 13 to 20 in crystalline form.

33. Amorphous sarsasapogenin.
34. A method for purification of sarsasapogenin, particularly but not exclusively on a commercial manufacturing scale, which comprises forming hydrated sarsasapogenin crystals in form C as defined herein and subsequently drying the hydrated sarsasapogenin crystals to form relatively pure substantially non-solvated non-hydrated crystalline sarsasapogenin.
35. A method according to claim 34, wherein the hydrated sarsasapogenin crystals are formed by slurrying, in water or an aqueous organic medium, sarsasapogenin precipitated from an organic solvent.
36. A method according to claim 35, wherein the organic solvent is acetone.
37. A method for purification of sarsasapogenin, particularly but not exclusively on a commercial manufacturing scale, which comprises dissolving sarsasapogenin in a mixed alkane/ketone solvent and precipitating sarsasapogenin from the resulting solution as relatively pure substantially non-solvated non-hydrated crystalline sarsasapogenin.
38. A method according to claim 37, wherein the alkane is heptane.
39. A method according to claim 37 or claim 38, wherein the ketone is acetone.
40. Sarsasapogenin, in substantially pure form, when prepared by a process according to any one of claims 34 to 39.
41. A material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33 and 40, substantially free of another form of sarsasapogenin and/or substantially free of other steroidal sapogenins and/or steroidal saponins.

42. A material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33, 40 and 41, in at least about 50% by weight pure form.
43. A material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33 and 40 in at least about 90% by weight pure form.
44. A material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33 and 29 in at least about 95% by weight pure form.
45. A process for obtaining pharmaceutical or edible grade sarsasapogenin or a derivative thereof, wherein at least one step of the process includes preparing a material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33 and 40 to 44.
46. A process according to claim 45, wherein the material is prepared in the physical form of an isolated dry solid or in a liquid medium such as a crystal slurry.
47. A process according to claim 45 or claim 46, further comprising formulating the resultant pharmaceutical or edible grade sarsasapogenin or derivative thereof into a medicament, foodstuff, food supplement, beverage or beverage supplement.
48. A method of adjusting sarsasapogenin between forms selected from the amorphous form and the crystalline forms A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, Gen1, Gen2, Gen3 and Gen4 as herein defined, comprising preparing a solution of a first such form of sarsasapogenin in an appropriate organic solvent or solvent mixture, optionally in the presence of water, and precipitating sarsasapogenin therefrom, to obtain the adjusted form of sarsasapogenin.
49. A method according to claim 48, wherein the adjusted form of sarsasapogenin comprises a material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33 and 40 to 44.

68
69

50. A method of adjusting the hydration level of sarsasapogenin, comprising preparing a solution of a first form of sarsasapogenin in an appropriate organic solvent or solvent mixture, optionally in the presence of water, and precipitating sarsasapogenin therefrom, to obtain sarsasapogenin at a said adjusted hydration level.

5

51. A method according to claim 50, wherein the adjusted form of sarsasapogenin comprises a material according to claim 8 or claim 24.

10

52. A method according to any one of claims 48 to 51, further comprising preparing a derivative of sarsasapogenin from the material initially obtained.

53. A method according to claim 52, wherein the derivative is a prodrug of sarsasapogenin.

15

54. A method according to any one of claims 48 to 53, further comprising formulating the resultant pharmaceutical or edible grade sarsasapogenin or derivative thereof into a medicament, foodstuff, food supplement, beverage or beverage supplement.

20

55. Sarsasapogenin or a derivative thereof, when prepared by a method according to any one of claims 48 to 54.

25

56. A method of preparing a prodrug of sarsasapogenin, which comprises esterifying a sarsasapogenin material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33, 40 to 44 and 55.

57. A prodrug of sarsasapogenin, when obtained by a method according to claim 56.

58. A material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33, 40 to 44, 55 and 57, for use as a medicament, foodstuff, food supplement, beverage or beverage supplement.

30

59. A composition comprising a material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33, 40 to 44, 55 and 57 in admixture with one

or more further component selected from: one or more other materials according to any one of the preceding claims, another form of sarsasapogenin, any other biologically active material, and any biologically inactive material.

5 60. A composition according to claim 59, wherein the other form of sarsasapogenin, when present, is crystalline form B as defined herein.

61. A composition according to claim 59 or claim 60, for use as a medicament, foodstuff, food supplement, beverage or beverage supplement.

10

62. A method of preparing a composition according to any one of claims 59 to 61, comprising admixing a material according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33, 40 to 44, 55 and 57 with one or more further component selected from: one or more other materials according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33, 40 to 44, 55 and 57, another form of sarsasapogenin, any other biologically active material, and any biologically inactive material, and any combination thereof.

15

63. Use of a material or composition according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33, 40 to 44, 55 and 57 to 61 in the manufacture of a medicament, foodstuff, food supplement, beverage or beverage supplement.

20

64. Use according to claim 63, wherein the medicament, foodstuff, food supplement, beverage or beverage supplement is for the enhancement of cognitive function or for the treatment of a condition selected from: obesity and diabetes obesity syndromes; cognitive dysfunction and allied conditions; conditions characterised by a deficiency in membrane-bound receptor number or function; non-cognitive neurodegeneration; non-cognitive neuromuscular degeneration; motor-sensory neurodegeneration; and loss of receptor function in the absence of cognitive, neural or neuromuscular impairment.

25

30

65. A method of non-therapeutic enhancement of cognitive function in a human or non-human animal or for the treatment of a human or non-human animal suffering

from, or susceptible to, a condition selected from: obesity and diabetes obesity syndromes; cognitive dysfunction and allied conditions; conditions characterised by a deficiency in membrane-bound receptor number or function; non-cognitive neurodegeneration; non-cognitive neuromuscular degeneration; motor-sensory
5 neurodegeneration; and loss of receptor function in the absence of cognitive, neural or neuromuscular impairment, which comprises administering to the said human or non-human animal an effective amount of a material or composition according to any one of claims 1, 2, 3 to 6, 7 to 16, 17 to 22, 23, 24, 25 to 29, 30, 31 to 33, 40 to 44, 55 and 57
to 61.

10

66. A method according to claim 65, wherein the animal is a human.

68
68

1 / 28

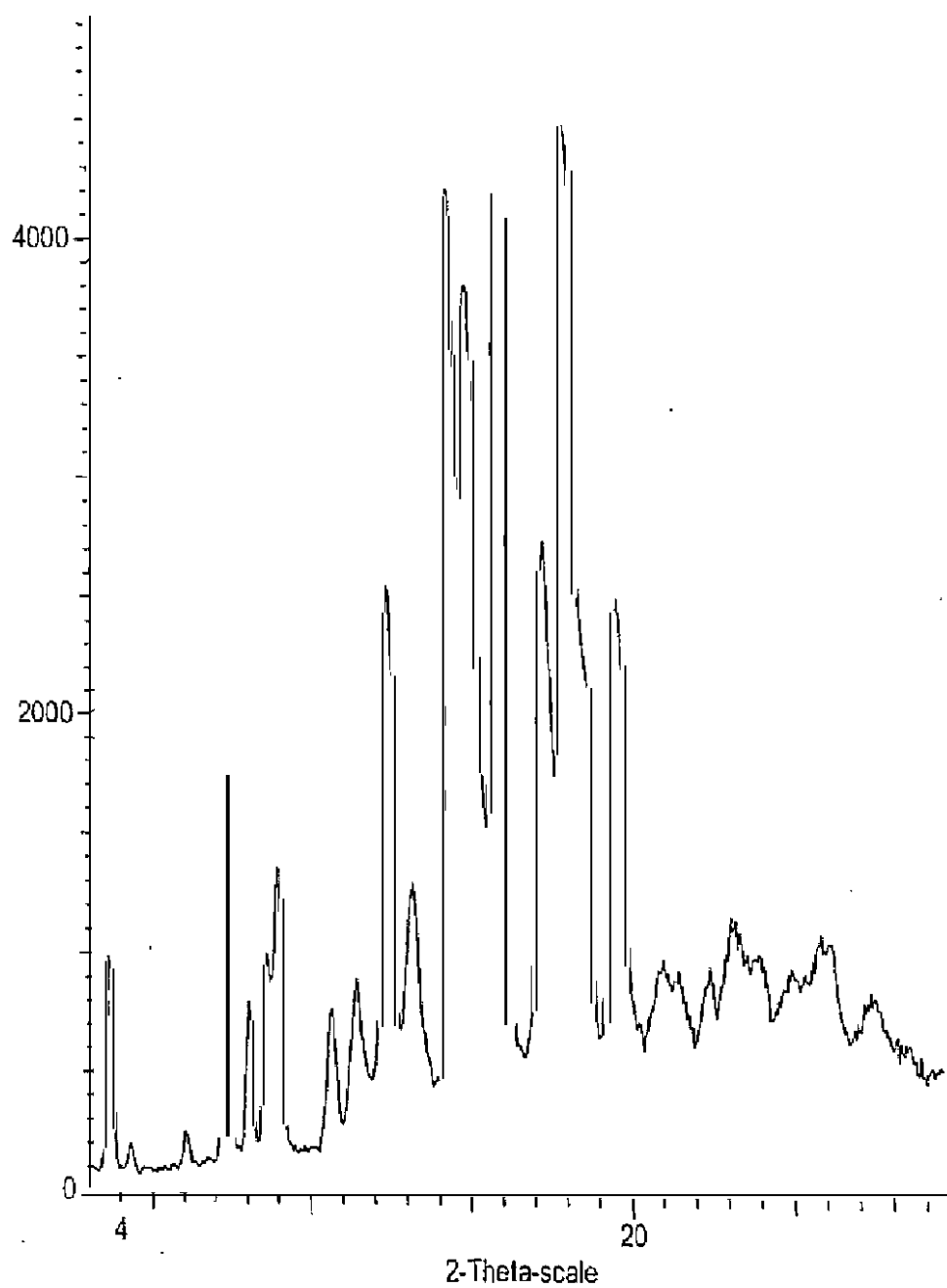


FIG. 1
PRIOR ART

69
69

2 / 28

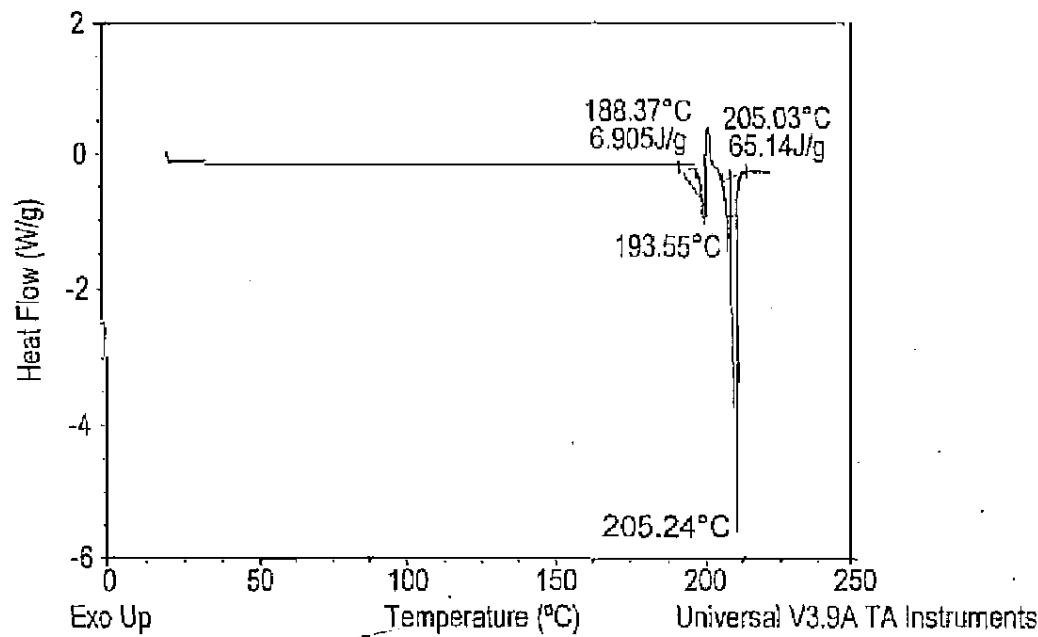


FIG. 2
PRIOR ART

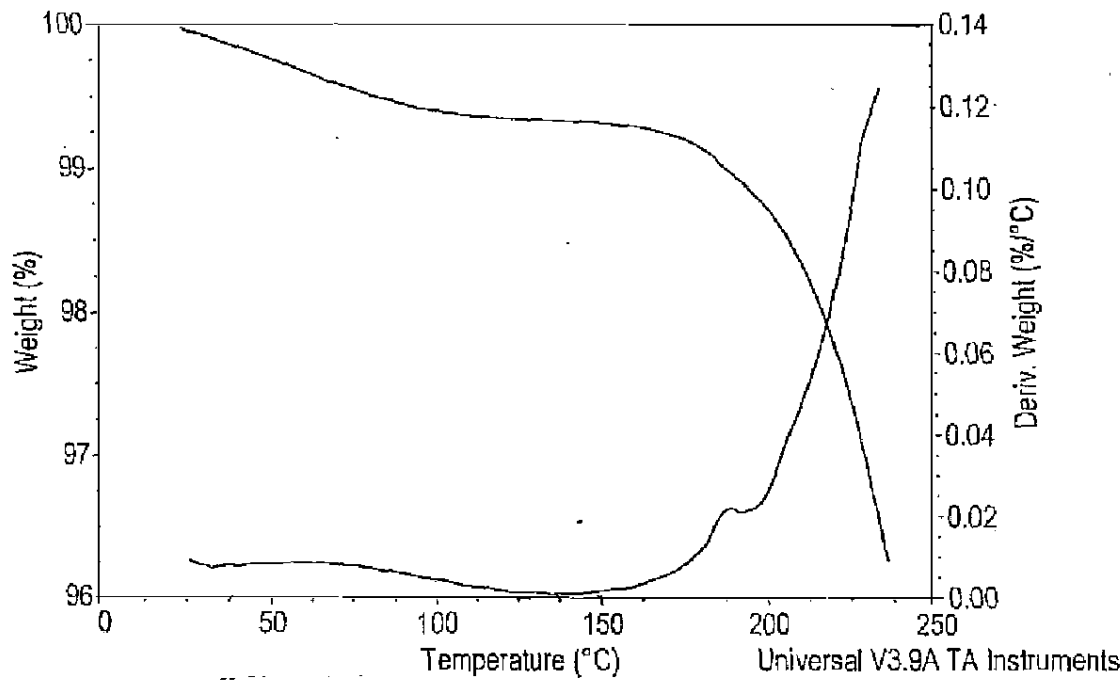


FIG. 3
PRIOR ART

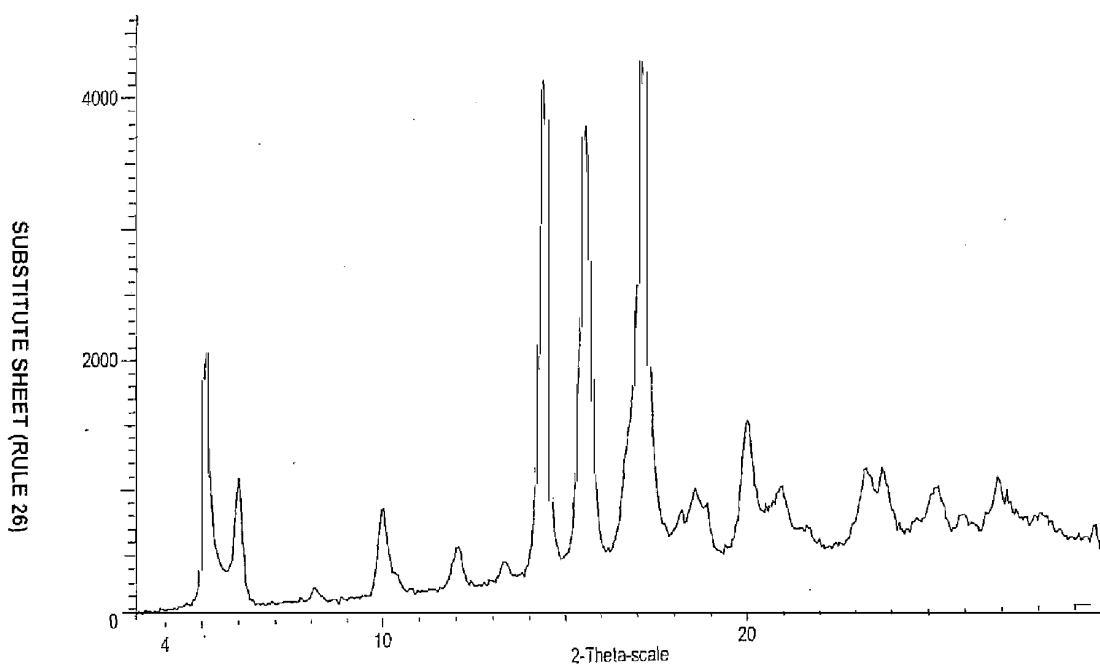


FIG. 4

[Handwritten signature]

4 / 28

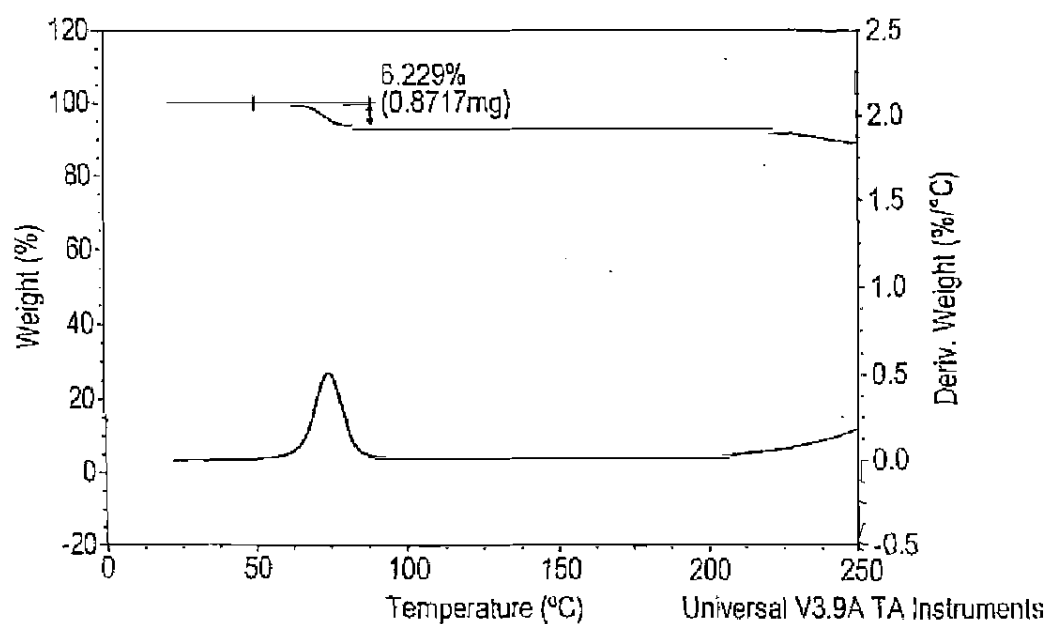


FIG. 5

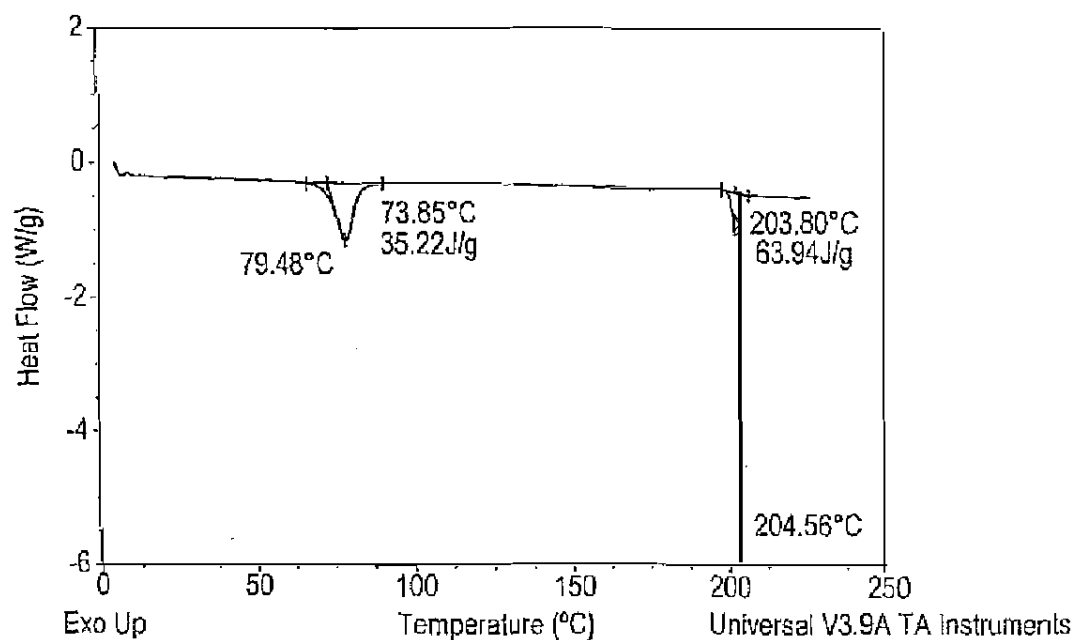


FIG. 6

72
72

5 / 28

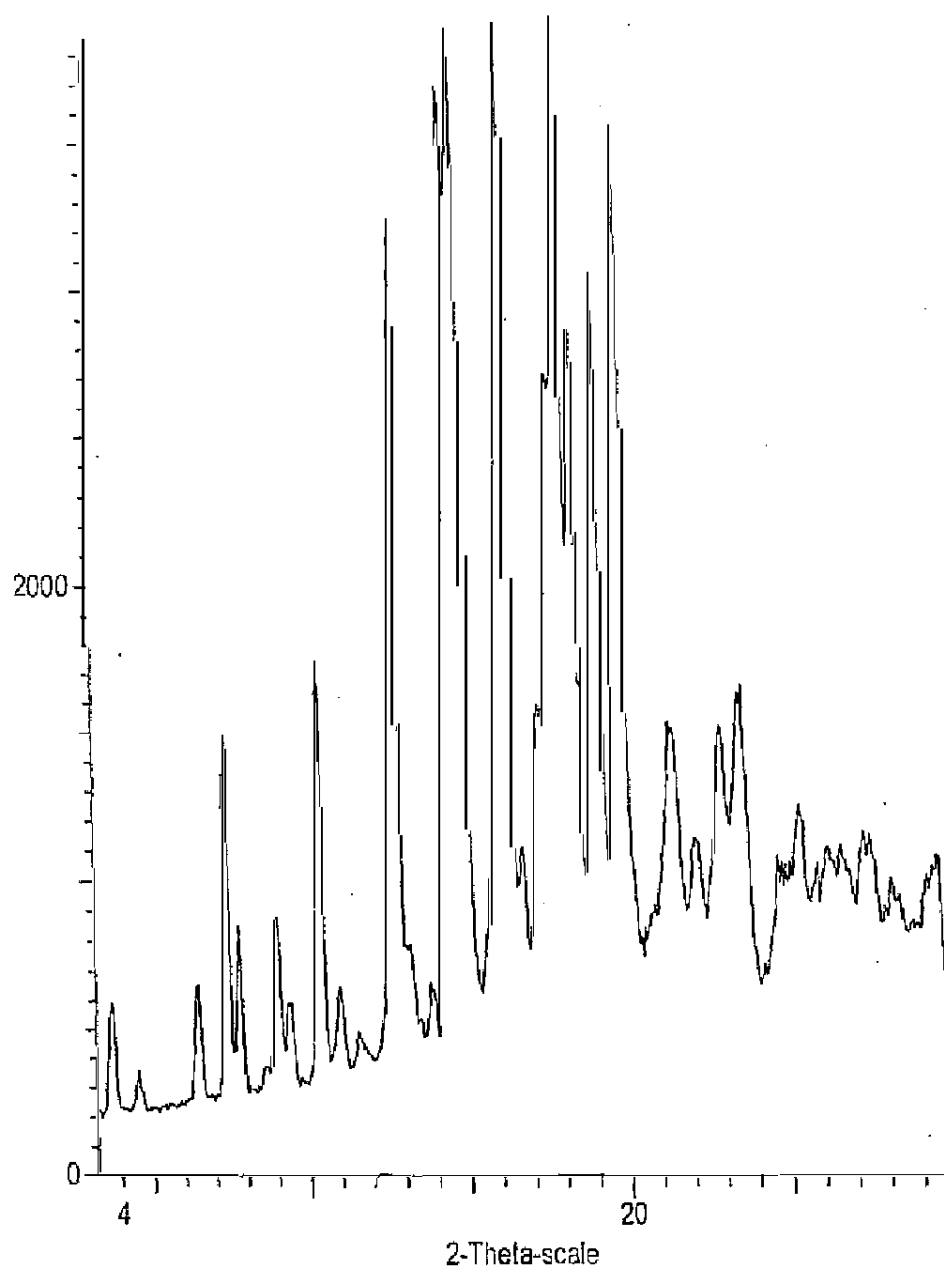


FIG. 7

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

73
73

6 / 28

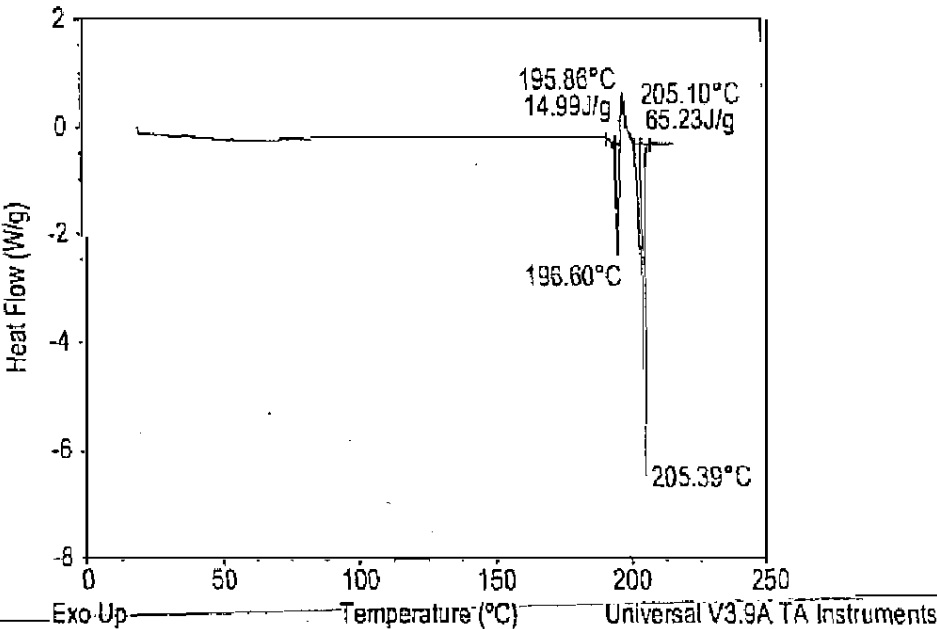


FIG. 8

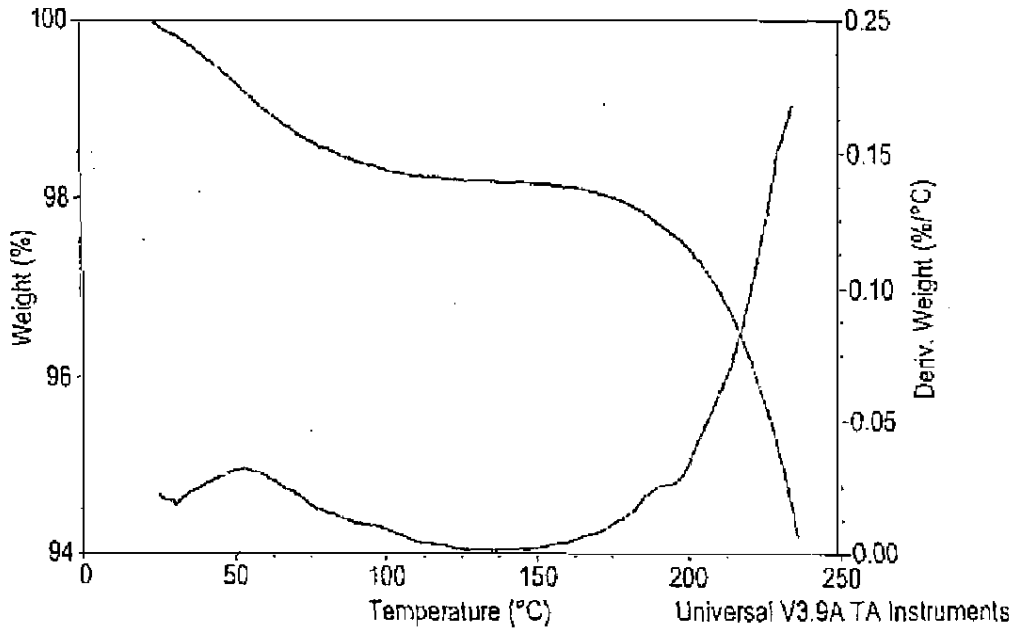


FIG. 9

74

WO 2006/08665

PCT/JP2005/00266

7/28

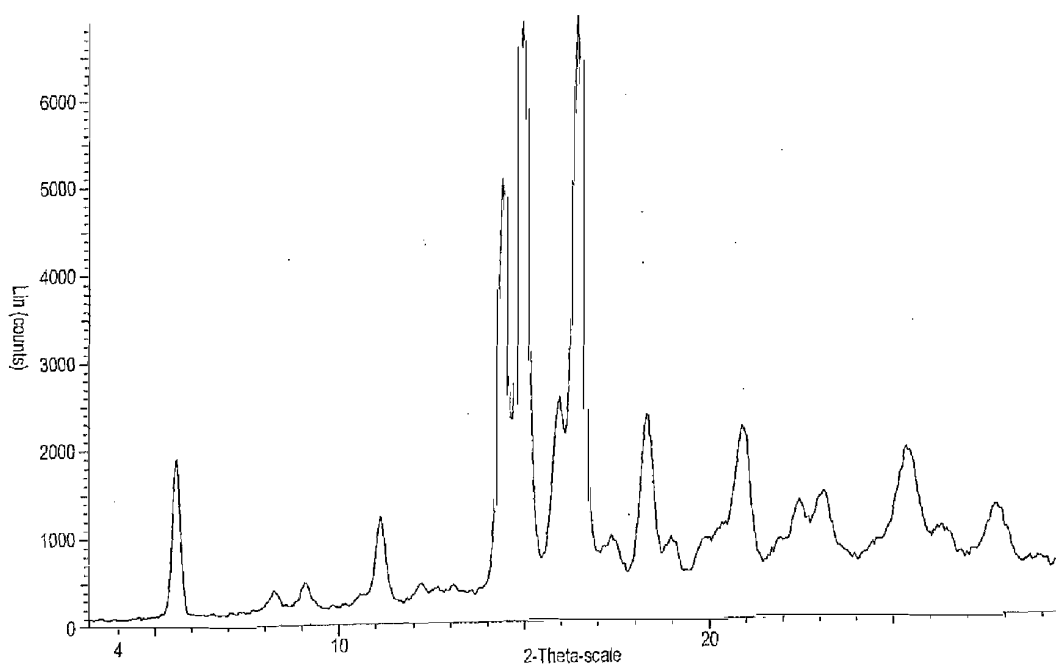


FIG. 10

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

75
75

8 / 28

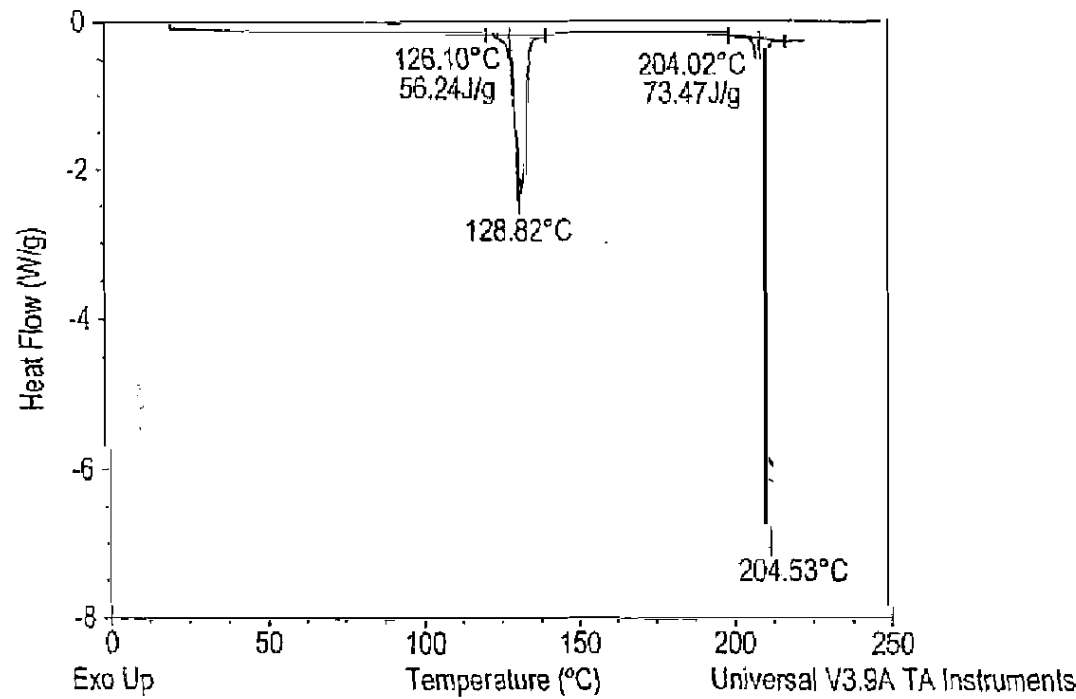


FIG. 11

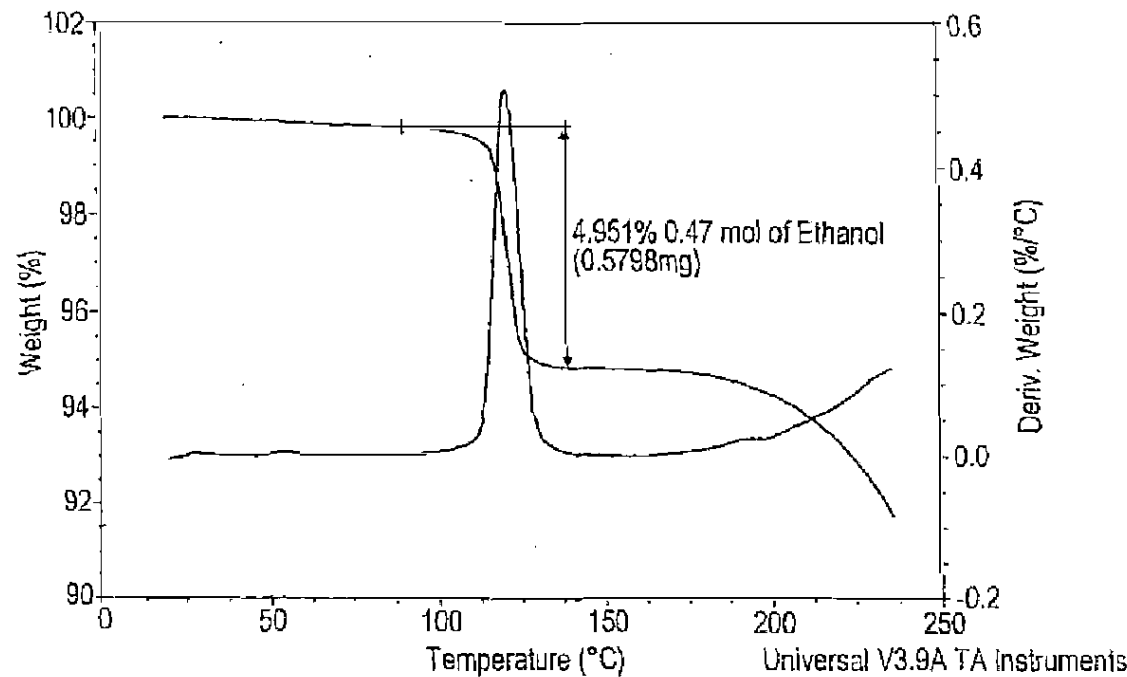


FIG. 12

9 / 28

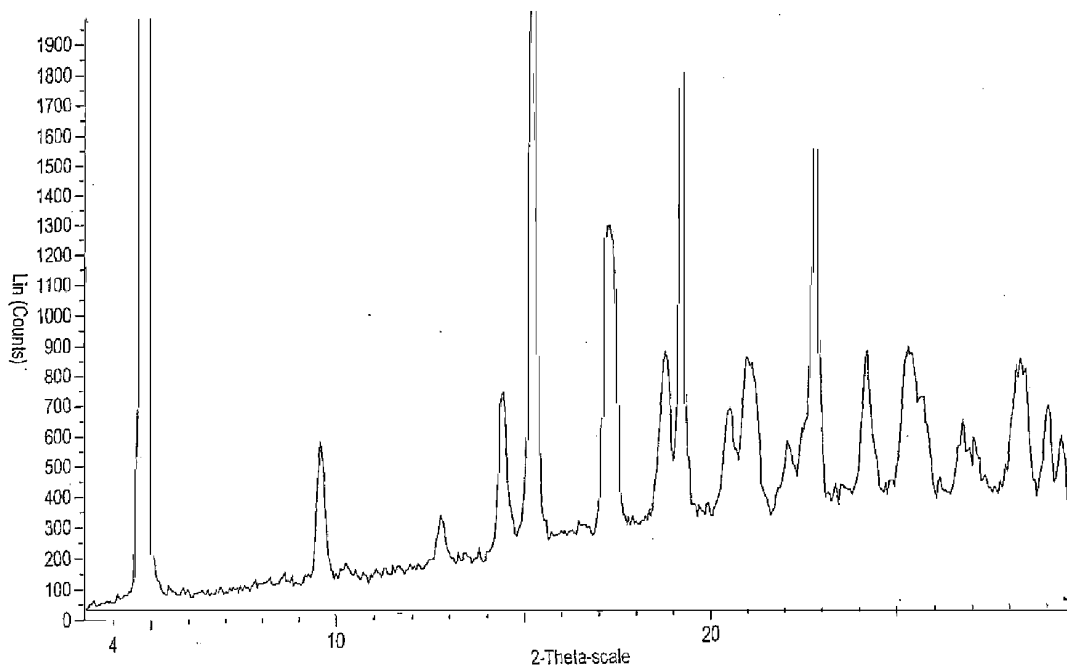


FIG. 13

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

[Handwritten signature]

77

10 / 28

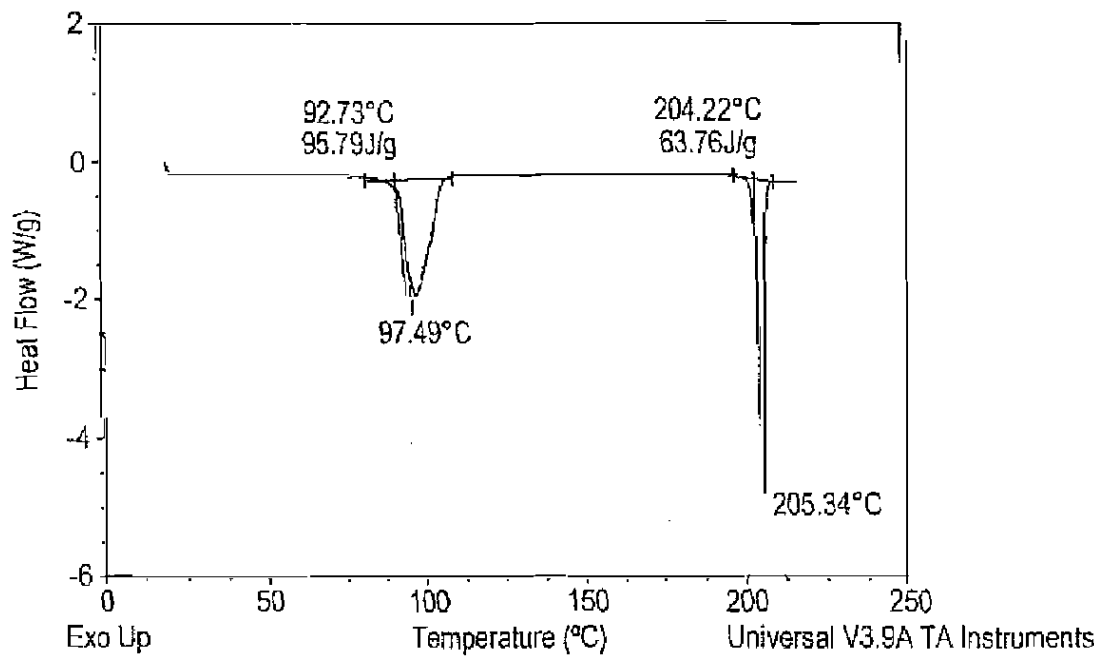


FIG. 14

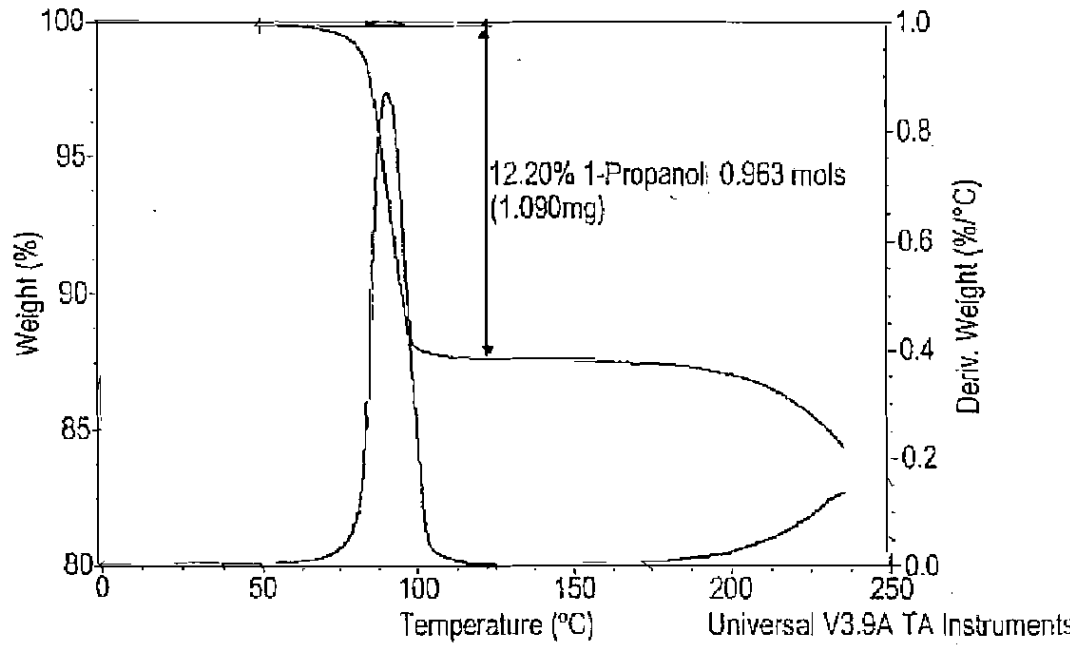


FIG. 15

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

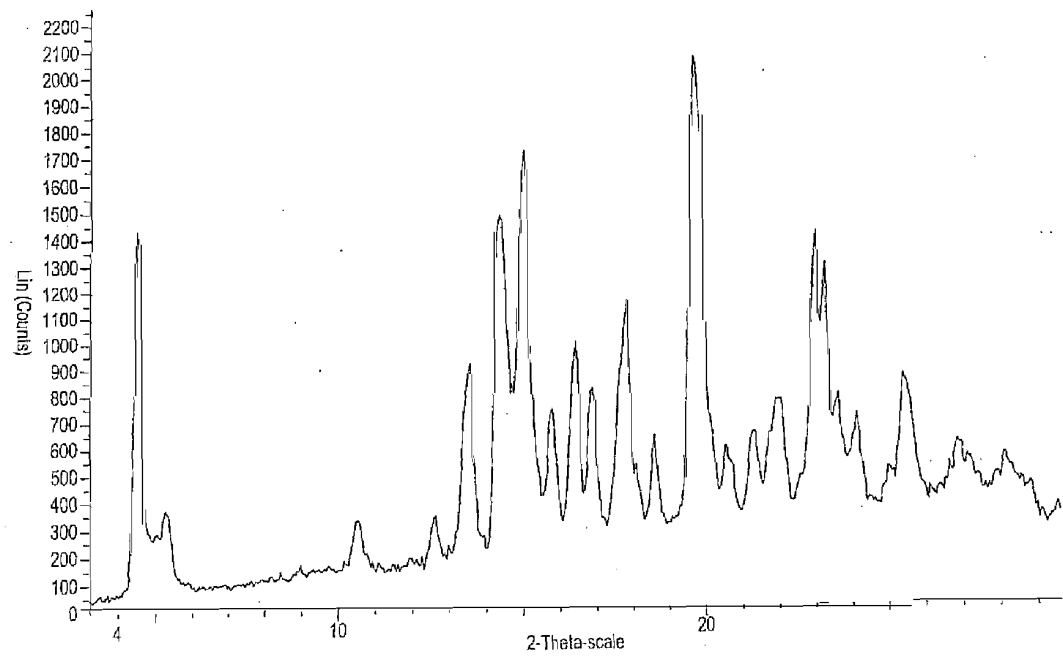


FIG. 16

[Handwritten signature]

79

12 / 28

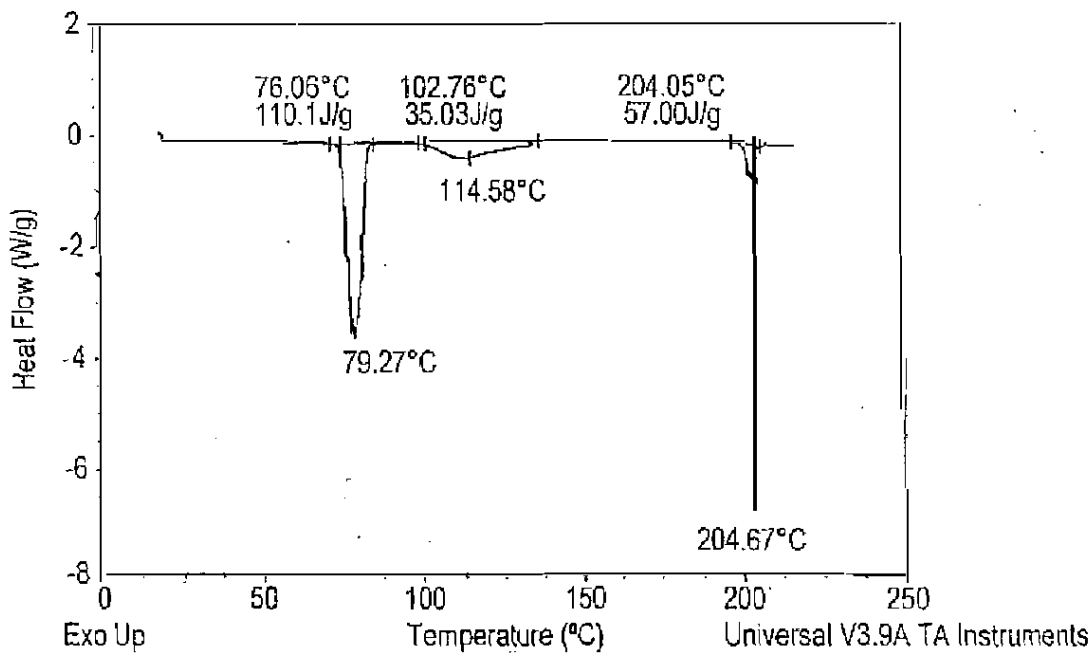


FIG. 17

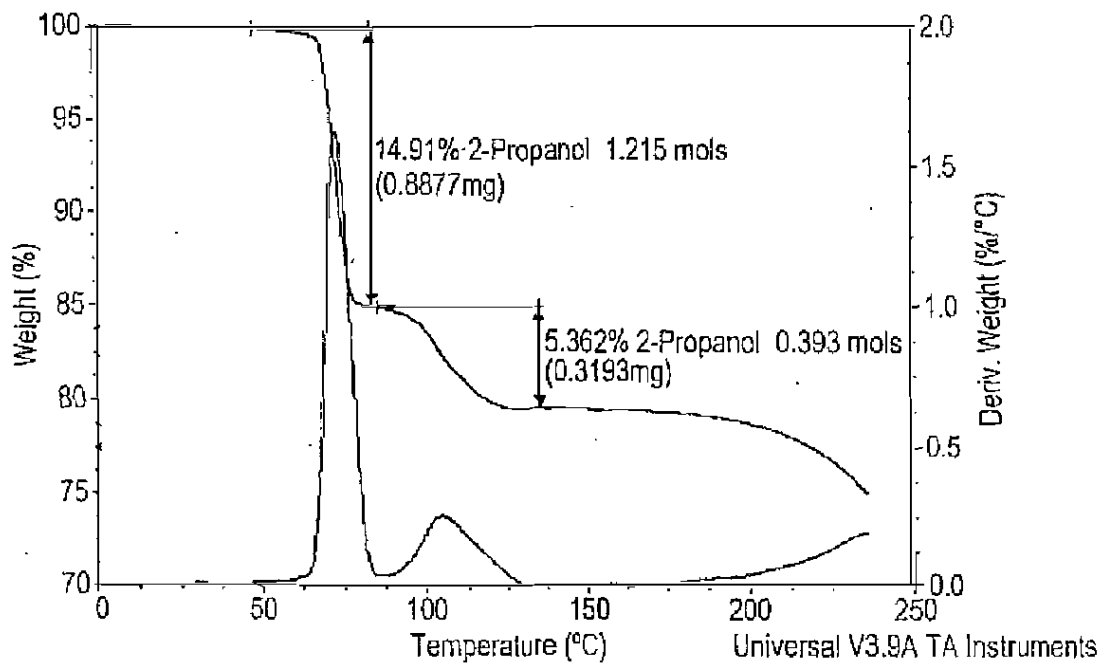


FIG. 18

13 / 28

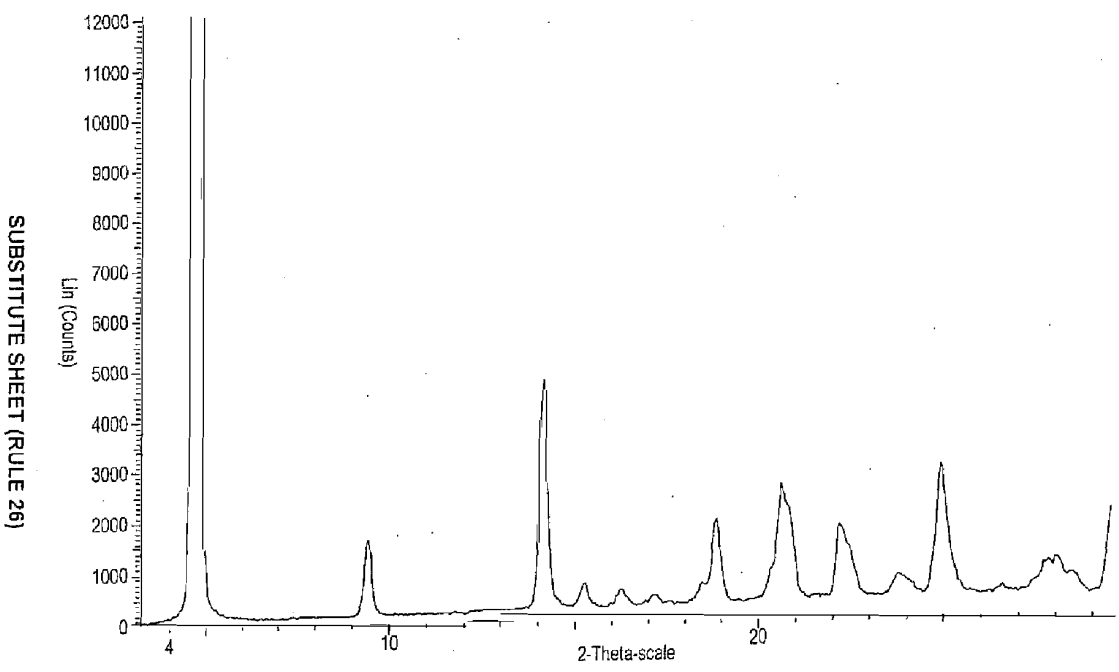


FIG. 19

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

80

14 / 28

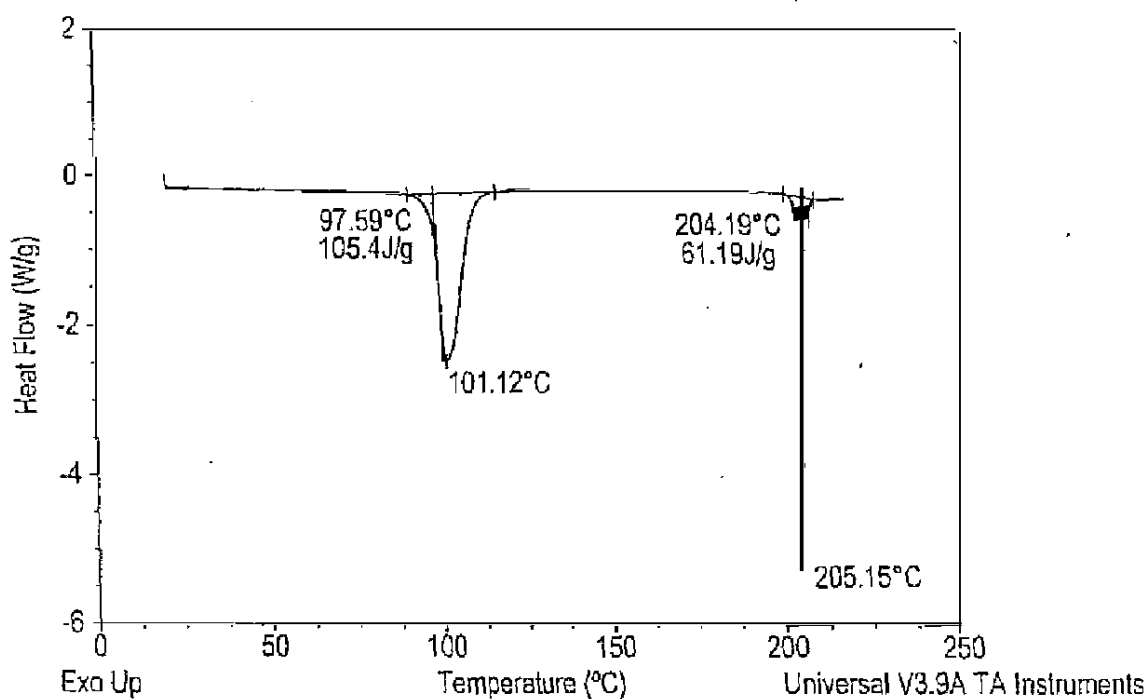


FIG. 20

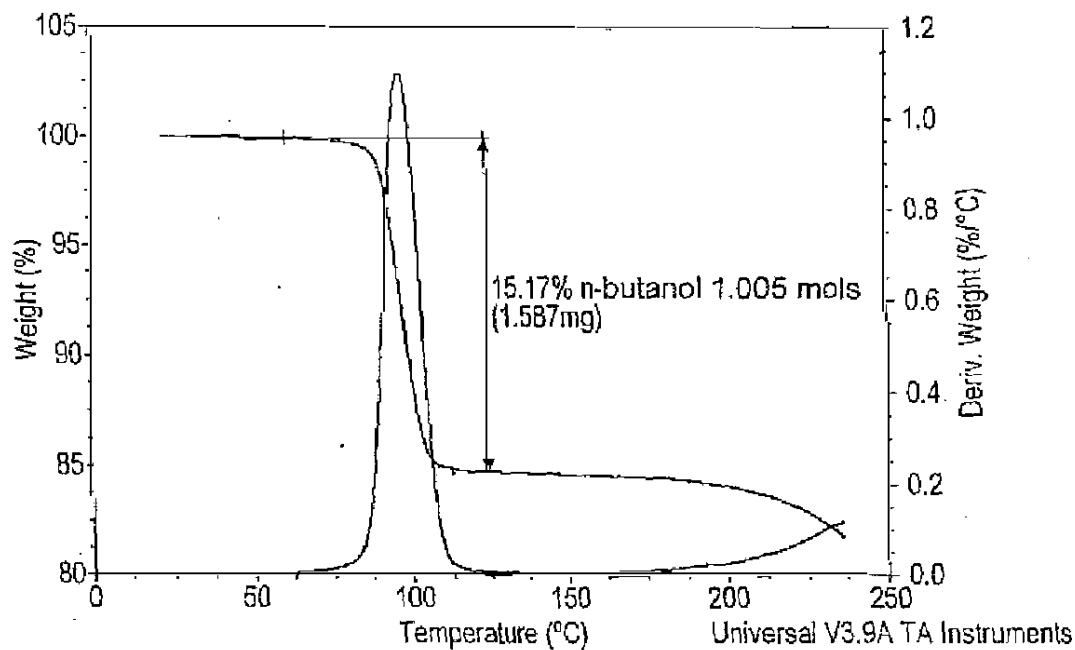


FIG. 21

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

82
82

WO 2006/048665

PCT/GB2005/004266

15 / 28

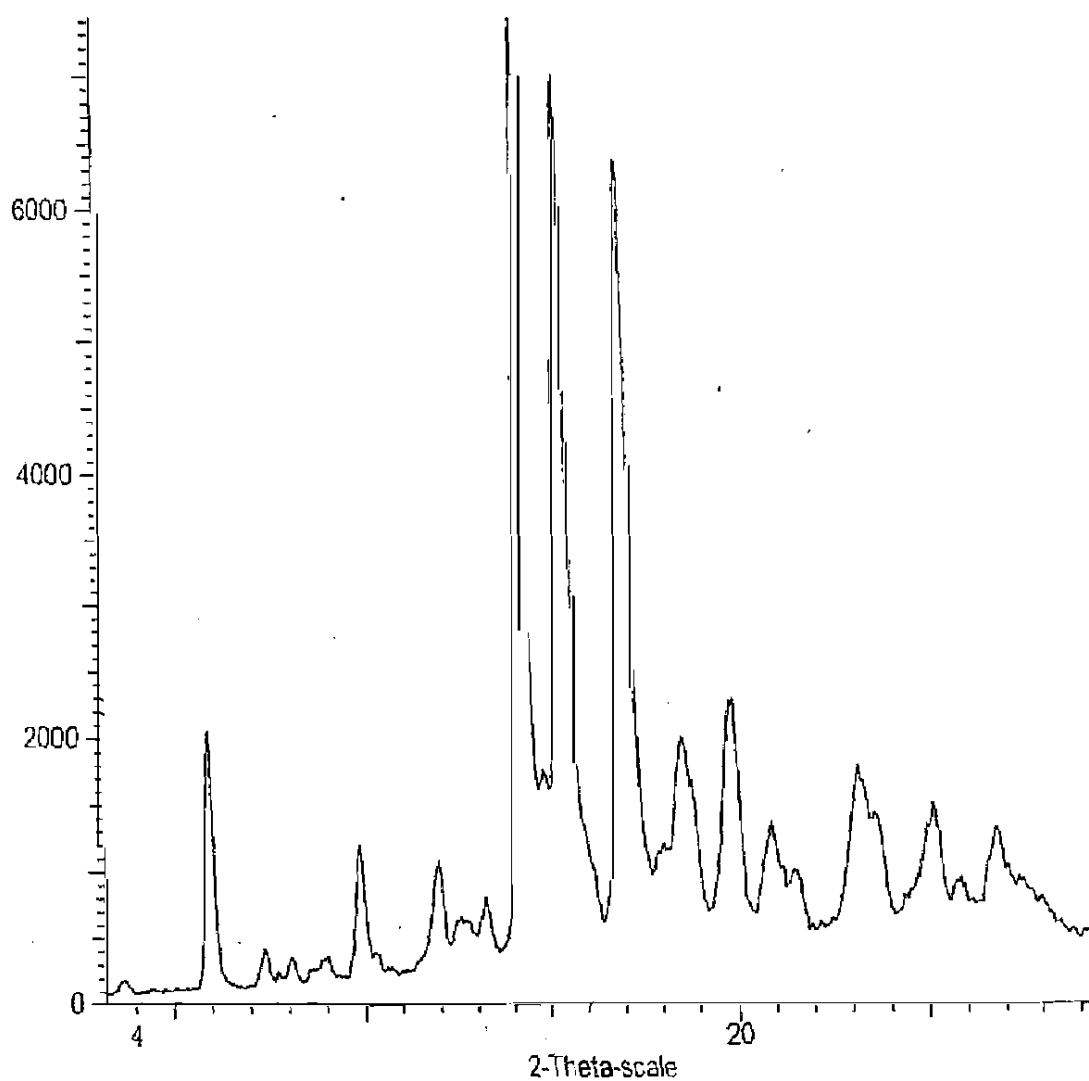


FIG. 22

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

83
83

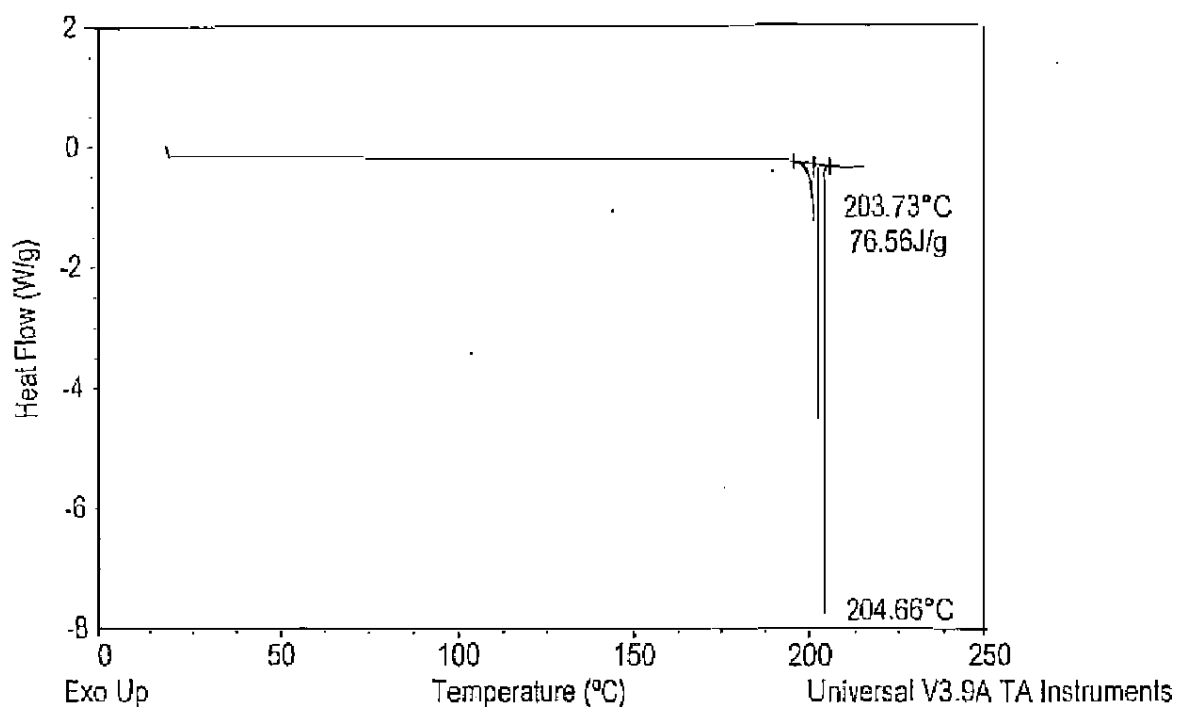


FIG. 23

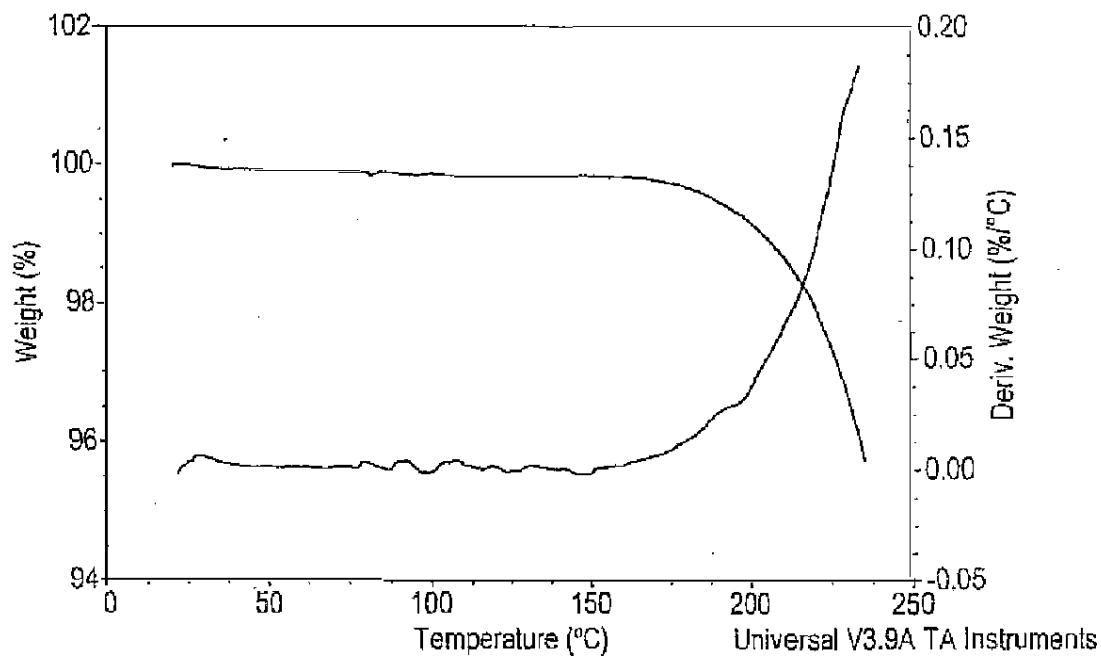


FIG. 24

W/O 2006/08665

PCT/GD2005/001266

17 / 28

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

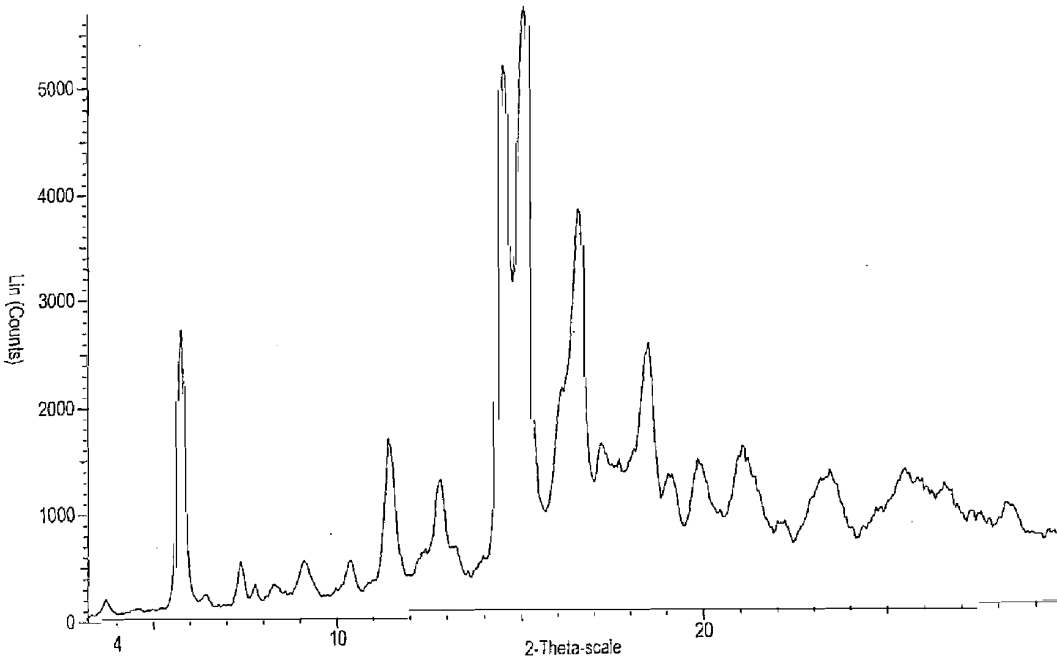


FIG. 25

[Handwritten signature]

85
85

18 / 28

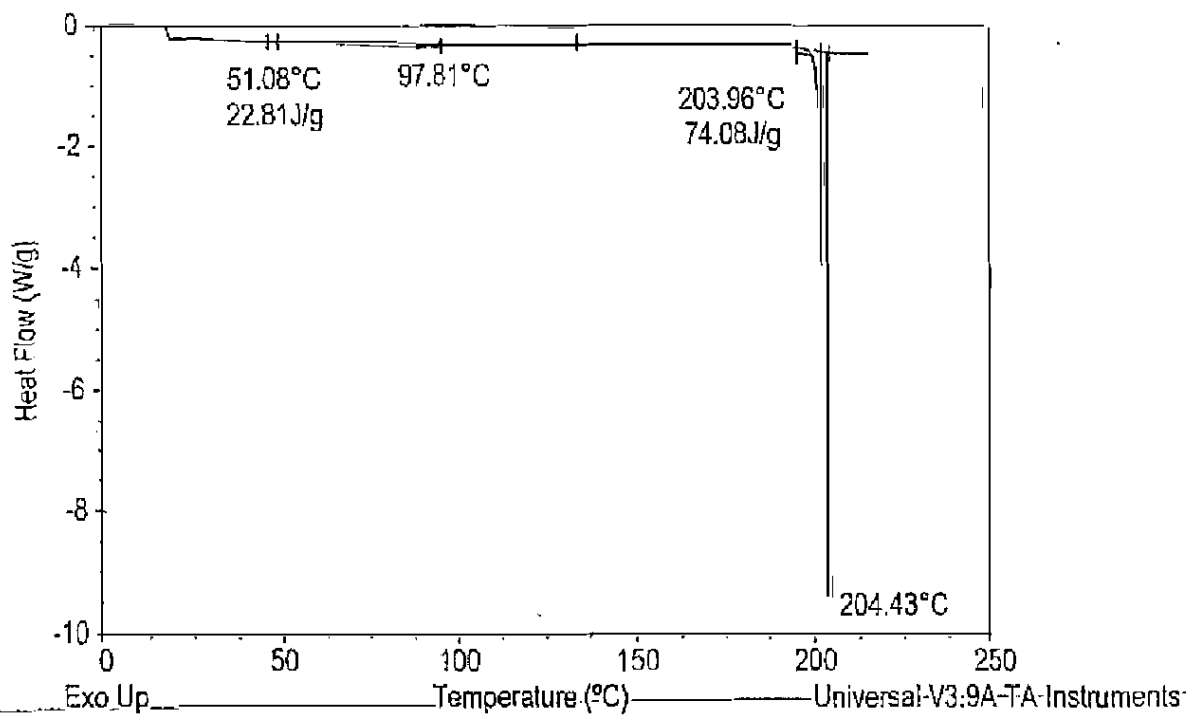


FIG. 26

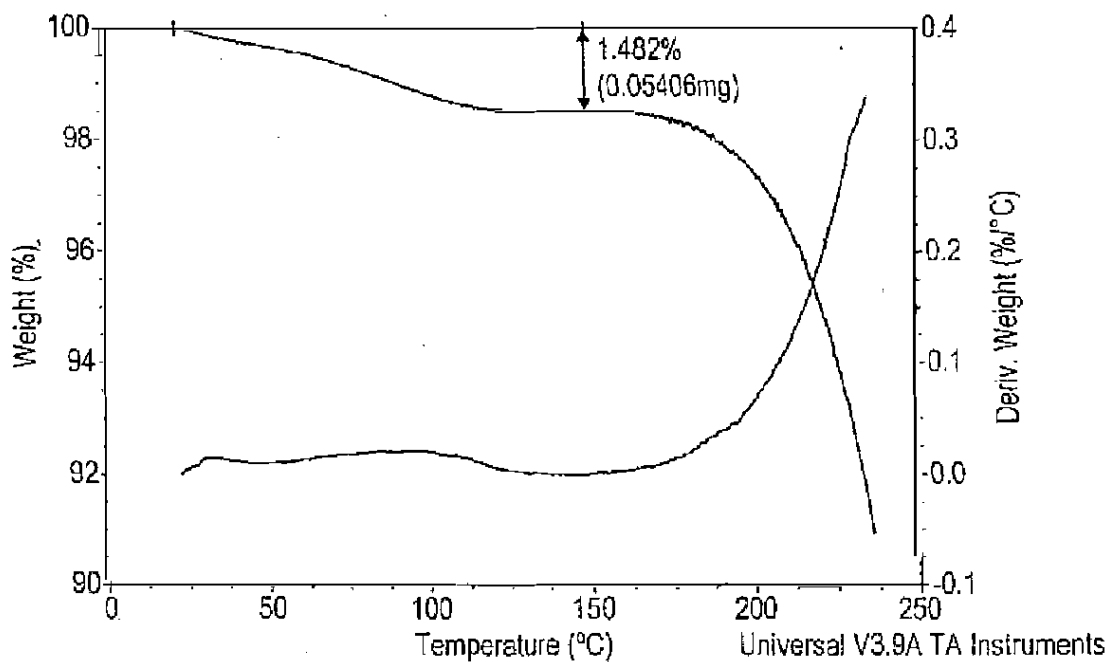


FIG. 27

86
86

19 / 28

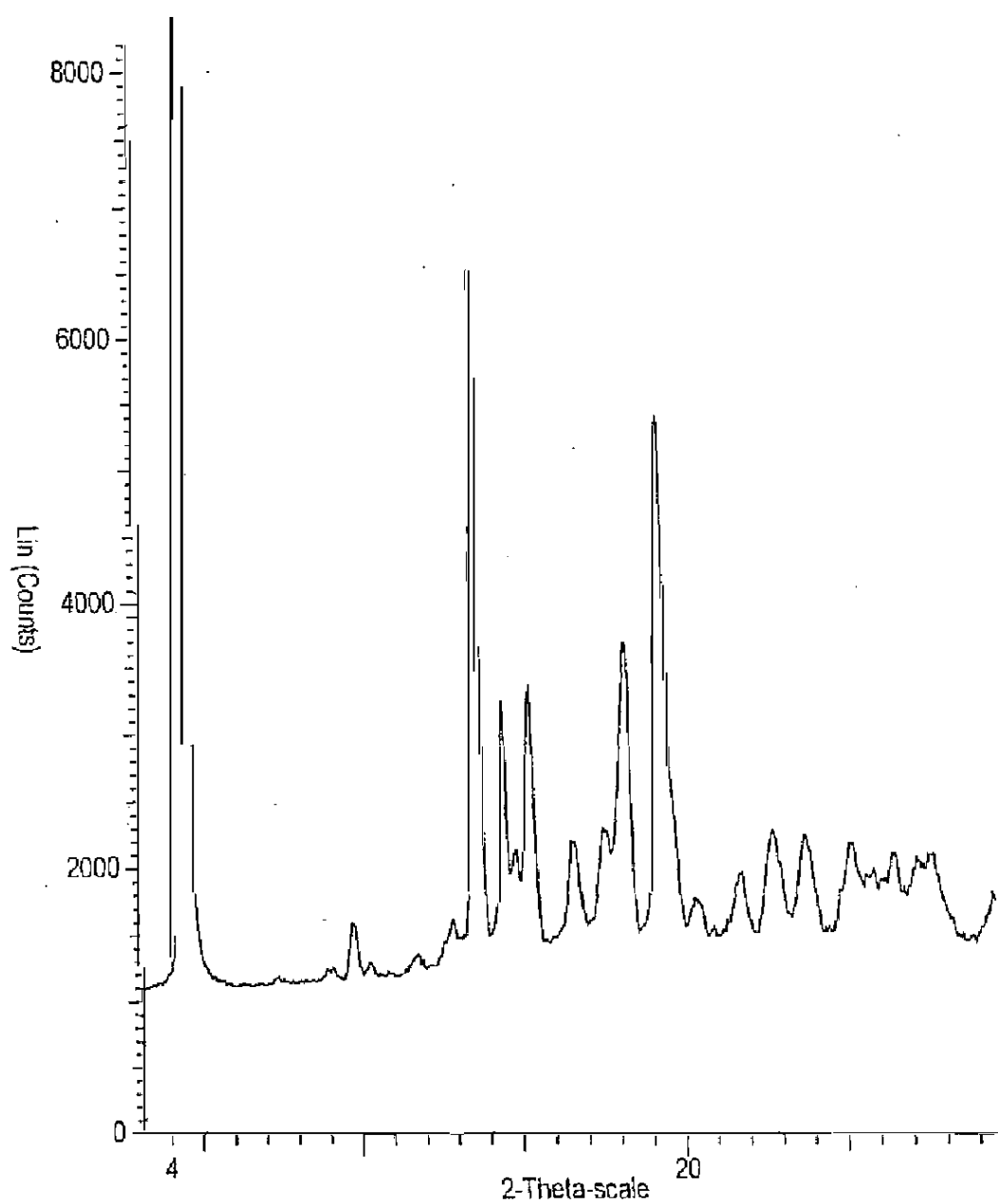


FIG. 28

87
87

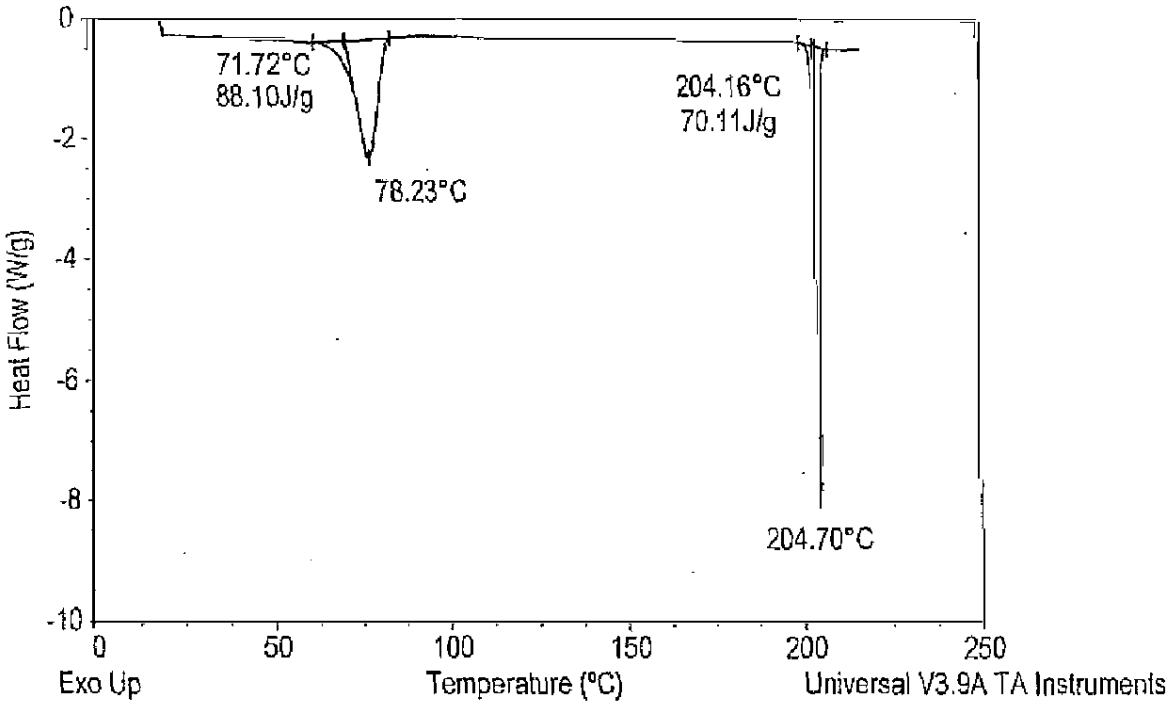


FIG. 29

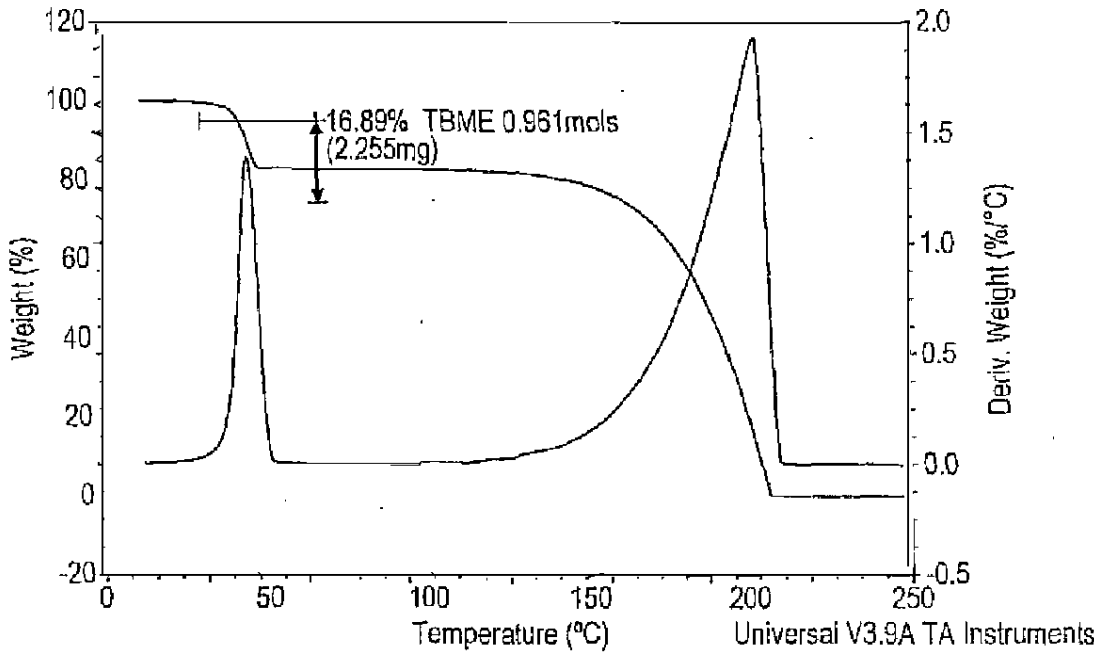


FIG. 30

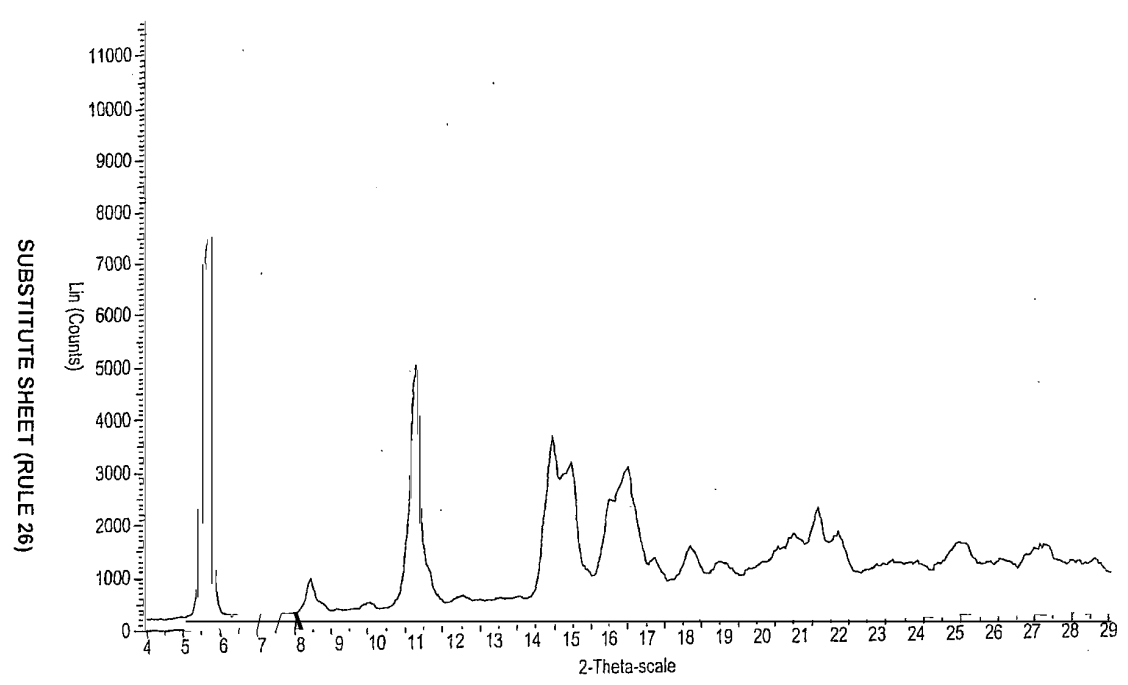


FIG. 31

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

[Handwritten signature]

89
89

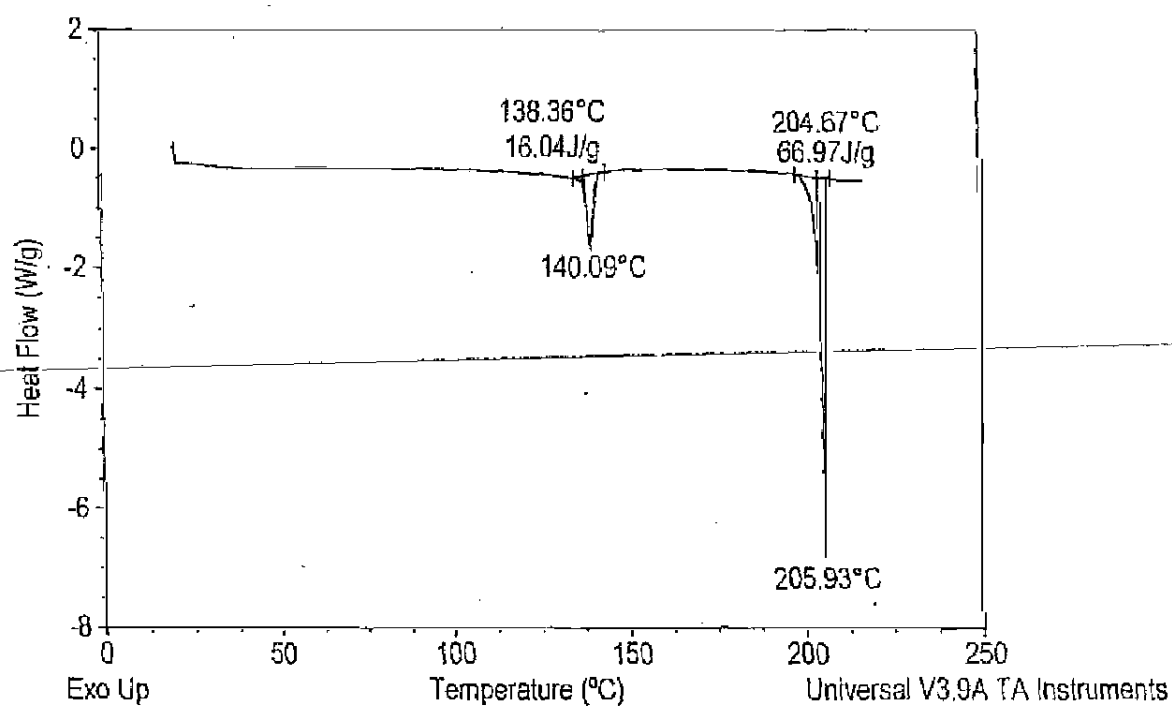
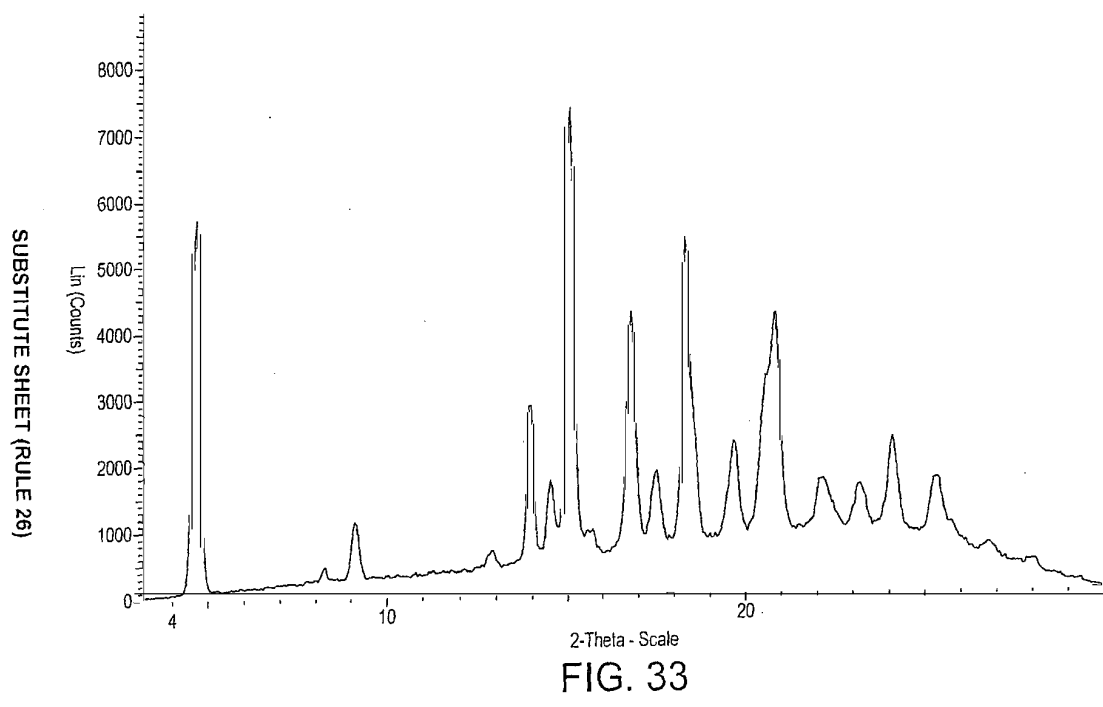


FIG. 32



23
28

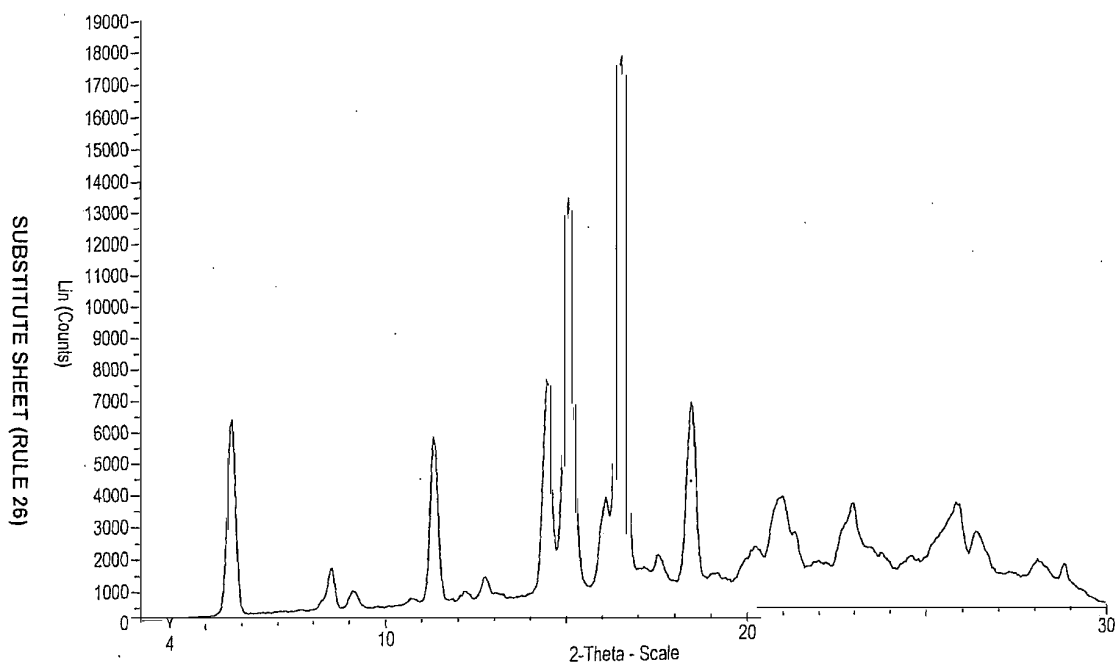
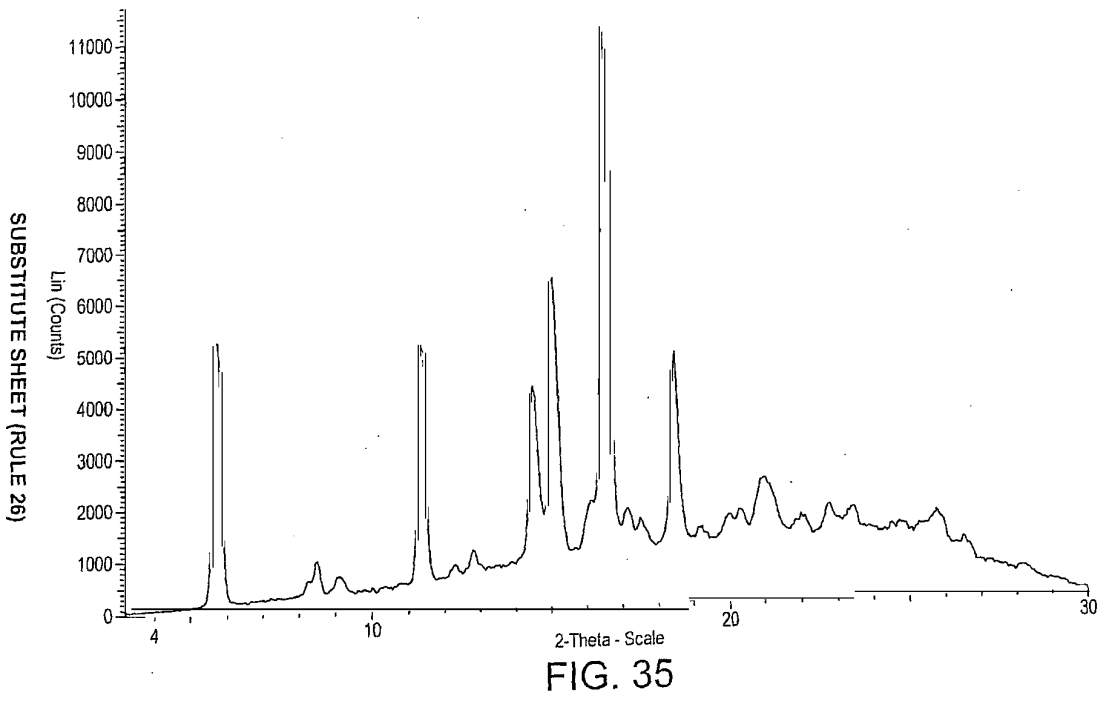


FIG. 34

~~91~~

25 / 28



92

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

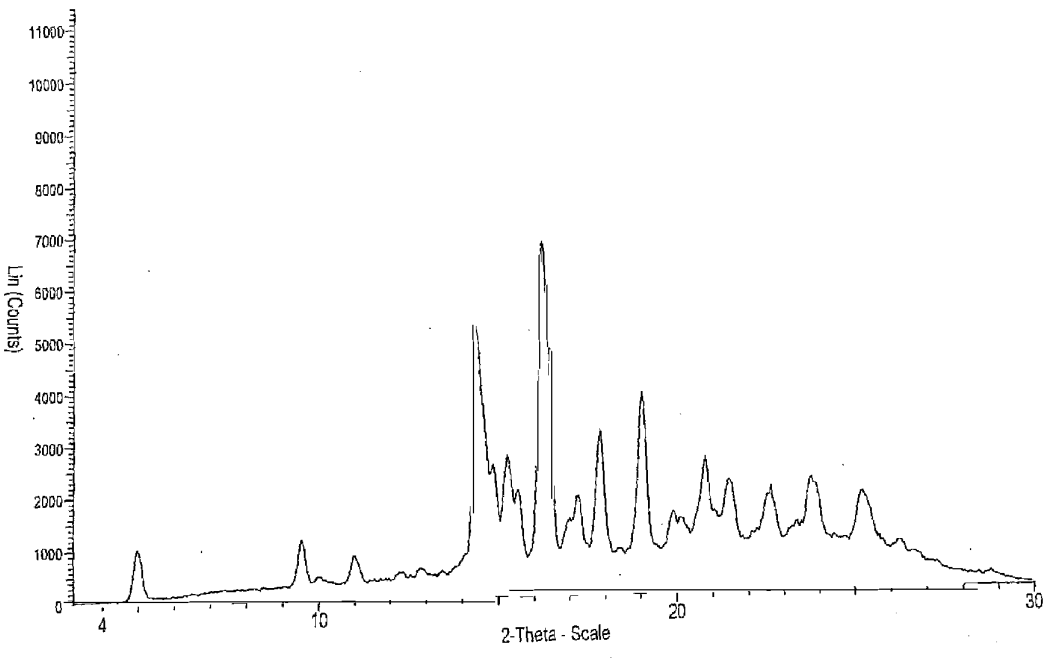


FIG. 36

~~8~~

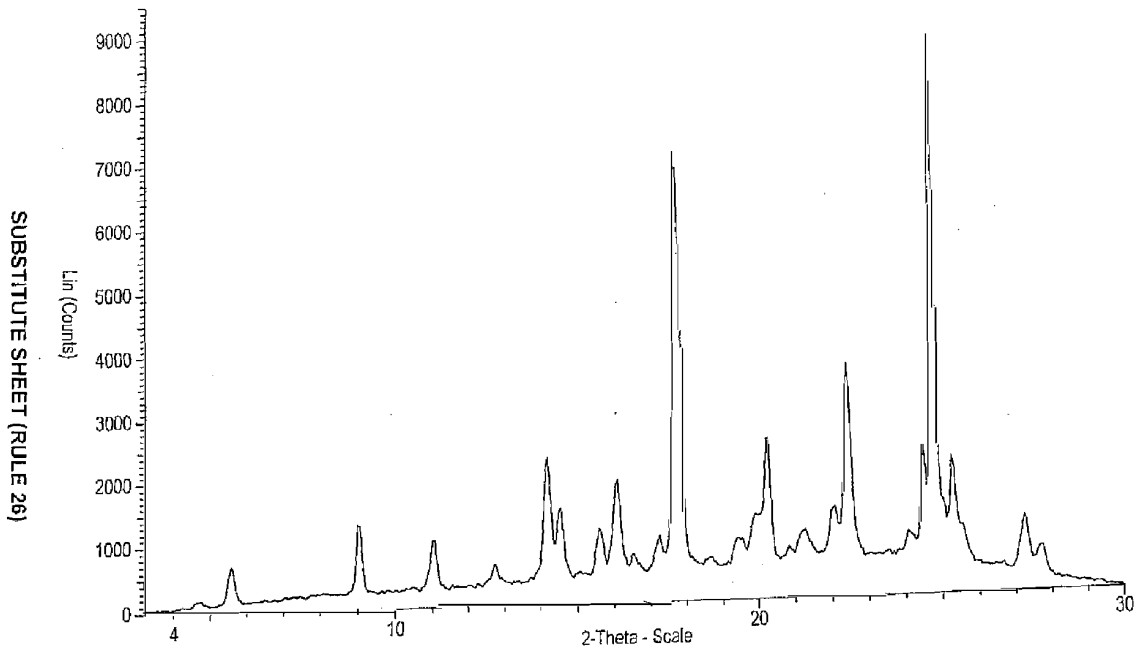


FIG. 37

W02106048665

PCT/GB2005/014266

28 / 28

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

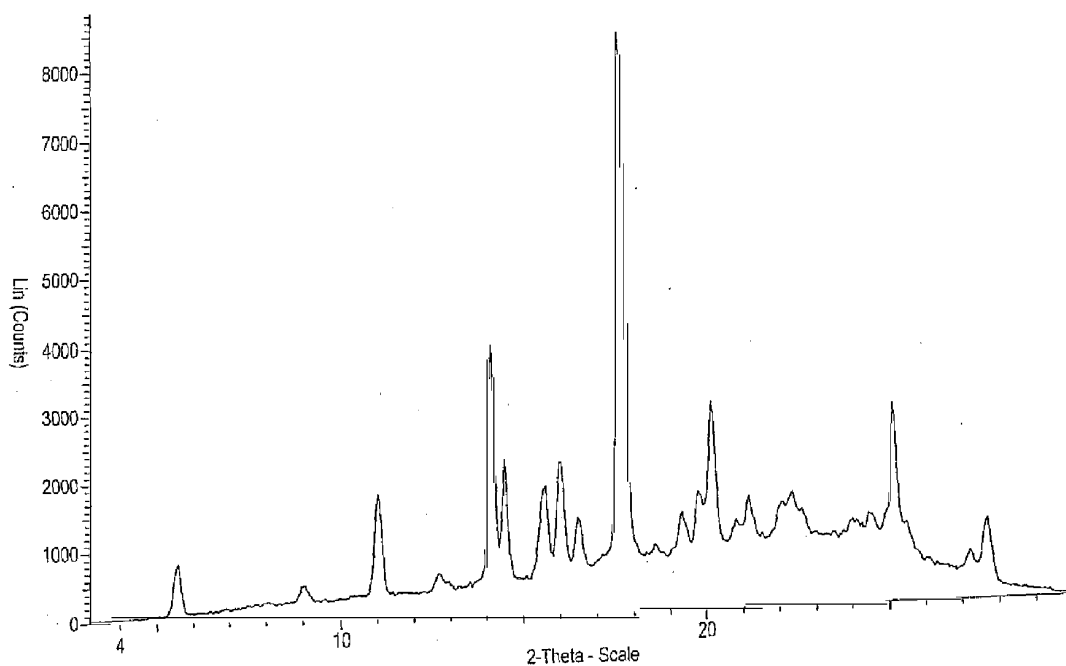


FIG. 38

98

COMPUESTOS QUÍMICOS

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se relaciona con formas amorfas y cristalinas novedosas de sarsasapogenina y sus hidratos y solvatos.

Antecedentes de la Invención

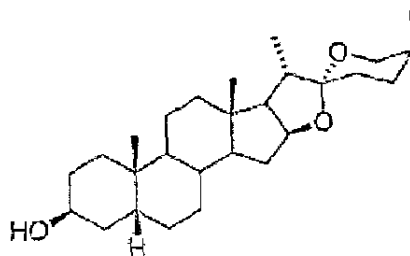
10. Se estableció bien que algunos compuestos orgánicos pueden cristalizar en un número de diferentes formas polimórficas o hábitos de cristal, que pueden comprender el compuesto como tal, los solvatos del compuesto, los hidratos del compuesto, o las combinaciones de éste. Alternativamente, el compuesto, solvato o hidrato puede precipitar como un sólido amorfo.

15

La estabilidad y biodisponibilidad del producto de droga puede variar de acuerdo con la forma polimórfica presente. La elección de la forma de cristal es así un aspecto crítico del desarrollo de la droga (Brittain, *Pharm. Tech.* pp. 50-52, 1994; Yu *et al.*, *Pharm. Sci. Technol. Today*, **1**, pp. 118 a 127, 1998; Byrn *et al.*, *Chem. Mater.* **6** pp. 1148 a 1158, 1994; Byrn *et al.*, *Pharm. Res.*, **12**, pp. 945 a 954, 1995; Henk *et al.*, *Pharm. Ind.* **59**, pp. 165 a 169, 1997).

20

La sarsasapogenina es una sapogenina esteroideal espirostano A/B-cis que tiene la estructura:



Son conocidos derivados, de los cuales se podrían mencionar particularmente ésteres formados con el grupo OH en la posición 3 del átomo de carbono en el anillo A (extremo a mano izquierda), por ejemplo ésteres de ácido carboxílico tal como acetato de sarsasapogenina.

La sarsasapogenina y sus derivados se han identificado como agentes terapéuticos valiosos en medicina humana y veterinaria y en tratamientos humanos y animales no humanos no terapéuticos. Ver, por ejemplo, la Patente U.S. No. 4680289 (uso de sarsasapogenina contra la obesidad y los síndromes de obesidad en diabetes); *Yi et al., Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds*, 315 a 320, 1997 (Ed. J R Heys y D G Melillo) (uso de la sarsasapogenina contra demencia senil); WO-A-99/48507 (uso de la sarsasapogenina contra condiciones caracterizadas por una deficiencia en el número de receptor unido a membrana o función); WO-A-01/23406 y WO-A-01/49703 (uso de derivados de sarsasapogenina contra disfunción cognitiva y condiciones aliadas, que incluyen uso no terapéutico para mejorar la función cognitiva en humanos y animales mentalmente saludables); y WO-A-02/079221 y WO-A-03/082893 (uso de sarsasapogenina y derivados de éstos contra neurodegeneración no cognitiva, degeneración neuromuscular no cognitiva, neurodegeneración motor-sensorial y pérdida de la función receptora en ausencia del daño cognitivo, neural o neuromuscular).

QF8
98:3

Además, la sarsasapogenina es conocida como un precursor importante en la elaboración de otros compuestos esteroides.

Se ha reportado que la recristalización de la sarsasapogenina de acetona dio
5 cristales prismáticos grandes con un punto de fusión de 199-199.5°C (Simpson y Jacobs, *J. Biol. Chem.*, 105, 501 a 510, 1934).

La recristalización de la sarsasapogenina de acetona dio un producto con un punto de fusión de 199.5-200°C, el cual no cambió a la cristalización de alcohol
10 (Simpson y Jacobs, *J. Biol. Chem.*, 109, 573 a 584, 1935). Estos autores reportaron que el punto de fusión del producto obtenido luego de la recristalización del acetato de etilo poseía un punto de fusión de 194-195°C y se atribuyó esto al polimorfismo en razón a que los datos analíticos elementales fueron consistentes con la fórmula molecular $C_{27}H_{44}O_3$.

15 En *J. Am. Chem. Soc.* pp. 846 a 851, 1939, Marker *et al.* Reportó un punto de fusión de 200°C para la sarsasapogenina.

Marker *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* **65**, pp. 1199 a 1209, 1943, en la p. 1207) reportó
20 que el acetato de sarsasapogenina muestra formas polimórficas que funden a 126-129 y 138 a 142°C. El punto de fusión de la sarsasapogenina de un número de fuentes estuvo siempre en el rango de 199-202°C. Sin embargo, no se estableció el disolvente de recristalización y el artículo no hace mención a las formas polimórficas de sarsasapogenina.

25 En *J. Am. Chem. Soc.* **77**, pp. 5661 a 5665, 1955 Wall *et al.* se reportó que la sarsasapogenina cristalizó como placas de acetona con punto de fusión de 200°C.

99
99

Scheer *et al.* cristalizó etil acetato de sarsasapogenina proveniente de petróleo liviano y observó un punto de fusión de 198-199°C (Scheer *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, pp. 641 a 646, 1955).

5

Wall *et al.*, (*J. Biol. Chem.*, 198, pp. 533 a 543, 1952) reportó el punto de fusión de la sarsasapogenina por ser 200°C. Sin embargo, el disolvente de recristalización no se estableció. El papel reportó que el uso de un aparato para punto de fusión microscópico Kofler que tiene discos polarizantes permitió observar la forma o el hábito del cristal. No se hace mención al polimorfismo pero el impacto de las impurezas luego del punto de fusión se anotó.

10

Parsons *et al.* (*Henry Ford Hosp. Med. Bull.*, 12, pp. 87 a 120, 1964) describe una forma cristalina específica de sarsasapogenina mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD). De los datos presentados no se puede concluir que esta forma corresponda a ninguna de las formas descritas aquí.

15

Las publicaciones de la técnica anterior reconocidas anteriormente se incorporan aquí como referencia.

20

Dependiendo de la ruta de administración deseada en la terapia, puede ser deseable mejorar o al menos controlar la estabilidad y la solubilidad del agua de la sarsasapogenina, para obtener un perfil de biodisponibilidad deseado. Adicionalmente, éste puede ayudar a la elaboración o el proceso de purificación si la estabilidad y la solubilidad del agua de la sarsasapogenina se pueden controlar.

25

100
100

En principio, la solubilidad del agua de las formas polimórficas de un compuesto orgánico no es necesariamente la misma para todas las formas. Por lo tanto, el uso de formas cristalinas específicas o hábitos se puede ofrecer control útil de la solubilidad del agua. En el caso de compuestos raramente solubles en agua tal como la sarsasapogenina, aún un ajuste ligero de la solubilidad del agua por medio de un ajuste a la forma polimórfica puede ofrecer procesamiento útil o ventajas biológicas.

Hemos examinado comercialmente la sarsasapogenina disponible y hemos encontrado que ésta ocurre en una forma cristalina específica, la cual hemos caracterizado como forma B.

La Figura 1 de los dibujos que acompañan muestra un patrón XRPD obtenido en $\lambda = 1.5406$ Angstroms, la Figura 2 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC), y la Figura 3 muestra una traza de análisis termogravimétrico, todas obtenidas de una muestra de sarsasapogenina comercialmente disponible obtenida de Steraloids, Inc. (www.steraloids.com). Este es un ejemplo de forma B de sarsasapogenina cristalina.

El patrón XRPD se obtuvo utilizando un equipo difractómetro Bruker C2 con una etapa XYZ, un microscopio de video láser y un detector de área HiStar. Los tiempos de recolección típicos fueron de 200s. El voltaje y la corriente del tubo de cobre sellado (radicación Cu K α : 1.5406 Angstroms) se estableció en 40 kV y 40 mA respectivamente. Las ópticas de rayos X sobre el aparato C2 consistieron de un espejo Gobel simple acoplado con un colimador de agujero de 0.3 mm de diámetro. La divergencia del rayo (tamaño efectivo de la mancha de rayos X) produjo un valor de aproximadamente 4 mm.

101

Breve Descripción de la Invención

La presente invención está basada en nuestro hallazgo sorprendente de que
5 nuevas formas cristalinas de sarsasapogenina se pueden preparar y que una
forma amorfa novedosa de sarsasapogenina se espera se pueda preparar. En
particular, pero no exclusivamente, hemos encontrado que la sarsasapogenina
muestra una gran propensión a cristalizar como nuevos solvatos o hidratos, con
disolventes orgánicos o agua respectivamente. La cristalización con uno o más
10 disolvente orgánico y agua también se había observado, en la expresión "solvato"
utilizada aquí incluye tales formas. Adicionalmente, las propiedades de estas
formas novedosas de sarsasapogenina ofrecen ventajas sustanciales en la
elaboración y uso de la sarsasapogenina y sus derivados (por ejemplo, los ésteres
3).

15 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se suministra
sarsasapogenina en la forma cristalina H (no hidrato, no solvato) o en la forma de
un solvato cristalino o hidrato.

20 La sarsasapogenina cristalina puede estar en una cualquiera o más de las formas
cristalinas A, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, Gen1, Gen2, Gen3 y
Gen4 como se definió aquí.

Ciertas de estas formas cristalinas son solvatos, y ciertas son hidratos, como se
25 discutió con más detalle adelante.

102

Así, de acuerdo a un segundo aspecto de la presente invención, se suministra solvato de sarsasapogenina, preferiblemente en la forma cristalina. El disolvente orgánico utilizado se puede seleccionar de aquellos indicados adelante u otros disolventes orgánicos o cualquier mezcla o combinación de éstos. El término

- 5 "solvente orgánico" no pretende estar a disolventes puros o a disolventes en los cuales la sarsasapogenina es altamente soluble a temperatura ambiente. Ésta incluye, por ejemplo, otros compuestos orgánicos que son líquidos a temperaturas logrables sin la degradación de la sarsasapogenina, los compuestos orgánicos que se pueden tomar en la estructura cristalina de sarsasapogenina sobre
- 10 suspensiones de cristales con el compuesto en la forma líquida, y mezclas de tales compuestos. Hablando en términos generales, el criterio es que la sarsasapogenina deba ser capaz, sin dificultad indebida en el laboratorio preponderante, ambiente piloto o comercial, a ser disuelta o suspendida en el material disolvente orgánico y precipitada (y preferiblemente cristalizada) de éste,
- 15 o a ser suspendida en forma de cristal en el material de disolvente orgánico.

Adicionalmente, de acuerdo a un tercer aspecto de la presente invención, se suministra hidrato de sarsasapogenina, preferiblemente en la forma cristalina.

- 20 De acuerdo a un cuarto aspecto de la presente invención, se suministra sarsasapogenina amorfa.

- Estas formas novedosas de sarsasapogenina y los métodos asociados para éstas ofrecen control mejorado de la preparación de la sarsasapogenina grado
- 25 farmacéutico o comestible, y la posibilidad de preparar sarsasapogenina grado farmacéutico o comestible con características de suministro y biodisponibilidad mejoradas.

103
103

El material cristalino o amorfo de la presente invención puede estar presente sustancialmente libre de otras formas de sarsasapogenina y/o sustancialmente libre de otras sapogeninas esteroidales y/o saponinas esteroidales.

5

El material cristalino o amorfo de la presente invención puede estar preferiblemente presente en al menos aproximadamente 50% en peso de forma pura, por ejemplo al menos aproximadamente 70% en peso de la forma pura, por ejemplo, al menos aproximadamente 80% en peso de la forma pura, por ejemplo en al menos aproximadamente 85% en peso de la forma pura, por ejemplo al menos aproximadamente 90% en peso de la forma pura, por ejemplo al menos aproximadamente 95% en peso de la forma pura, por ejemplo al menos aproximadamente 97% en peso de la forma pura, por ejemplo al menos aproximadamente 98% en peso de la forma pura.

10

15

Los materiales de acuerdo con la presente invención pueden estar presentes en cualquier forma física adecuada, por ejemplo como un sólido seco aislado, que puede ser fluible o no fluible, un sólido húmedo aislado, o en un medio líquido tal como una suspensión de cristal.

20

Cualquiera de los materiales de acuerdo con la presente invención pueden si se desea estar presentes en la mezcla con uno o más de otros materiales de acuerdo con la presente invención, otra forma de sarsasapogenina, cualquier otro material biológicamente activo, cualquier material biológicamente inactivo, o cualquier combinación de éstos. La dicha otra forma de sarsasapogenina, cuando está presente, puede ser la forma cristalina B.

25

104

La presente invención suministra además métodos para ajustar la forma cristalina de la sarsasapogenina entre las formas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, Gen1, Gen2, Gen3 y Gen4, los métodos para ajustar la forma de sarsasapogenina entre sus formas amorfa y cristalina, y los métodos para ajustar la hidratación o el nivel de solvatación de la sarsasapogenina.

10 La presente invención también suministra los métodos para preparar los materiales de la presente invención, preferiblemente mediante precipitación de una solución de sarsasapogenina en un disolvente orgánico apropiado o una mezcla de disolvente, opcionalmente en la presencia de agua. Tal método puede incluir el uso de modificadores de cristalización, como será conocido por aquellos expertos en la técnica. Este método de precipitación se puede utilizar para purificar la sarsasapogenina. En casos donde el material precipitado es un solvato o hidrato, éste se puede convertir a una sarsasapogenina no solvatada o no hidratada mediante pasos adicionales.

La presente invención suministra por lo tanto un método para purificación de sarsasapogenina, particularmente pero no exclusivamente en una escala de elaboración comercial, la cual comprende formar cristales de sarsasapogenina hidratados en la forma C y subsecuentemente secar los cristales de sarsasapogenina hidratados, preferiblemente a una temperatura por debajo de aproximadamente 80°C, más preferiblemente por debajo de aproximadamente 70°C, más preferiblemente por debajo de aproximadamente 60°C, para formar sarsasapogenina cristalina relativamente pura sustancialmente no solvatada no hidratada.

105
105

La presente invención suministra un método alternativo para purificación de sarsasapogenina, particularmente pero no exclusivamente a una escala de elaboración comercial, que comprende disolver la sarsasapogenina (incluyendo cualquier forma solvatada, hidratada, cristalina o amorfa de ésta) en un disolvente de alcano/cetona mezclado, preferiblemente en ausencia o ausencia sustancial de agua, y precipitar la sarsasapogenina de la solución resultante como una sarsasapogenina cristalina relativamente pura sustancialmente no solvatada no hidratada. En general, el producto final deseado precipitará directamente de tal disolvente.

10

La expresión "relativamente pura" en el contexto de estos métodos de purificación se refiere a un nivel de pureza mayor que el material de partida.

La presente invención suministra además un proceso para obtener sarsasapogenina grado farmacéutico o comestible o un derivado de éste (por ejemplo, un derivado de 3-éster tal como un derivado de éster de ácido 3-carboxílico), en donde al menos una etapa del proceso incluye preparar sarsasapogenina en una o más de las formas de acuerdo con la presente invención o en donde el proceso comprende un método de purificación de acuerdo con la presente invención. La sarsasapogenina o derivado de ésta se puede preparar en cualquier nivel adecuado de solvatación o hidratación y en cualquier forma física adecuada, por ejemplo como un sólido seco aislado o en un medio líquido tal como una suspensión de cristal.

La sarsasapogenina grado farmacéutico o comestible resultante o derivado de ésta se puede formular subsecuentemente en un medicamento adecuado,

108
106

comestible, suplemento alimenticio, bebida o forma de suplemento de bebida. Tal formulación se puede desarrollar de manera convencional.

Las formas novedosas de sarsasapogenina suministradas por la presente invención poseen un número de ventajas sobre la forma conocida, particularmente en términos de su estabilidad y características de manejo. Estas ventajas son aplicables a una o más de las fases de elaboración, purificación, formulación y almacenamiento de las composiciones de sarsasapogenina comercializadas (que incluye composiciones que contienen derivados de sarsasapogenina tal como sus derivados 3-éster) y/o al suministro de la sarsasapogenina o derivado de éste de la composición al paciente humano o no humano para lograr el efecto farmacológico deseado.

La presente invención también suministra medicamentos, comestibles, suplementos alimenticios, bebidas y suplementos de bebida que contienen los materiales de la presente invención, los métodos para preparar los medicamentos, los comestibles, los suplementos alimenticios, las bebidas y los suplementos de bebida, usos de dichos materiales en la preparación de medicamentos, comestibles, suplementos alimenticios, bebidas y suplementos de bebida, y usos de los medicamentos, comestibles, suplementos alimenticios, bebidas y suplementos de bebida en medicina humana y veterinaria y en tratamientos humanos y animales no humanos no terapéuticos.

107
107

Descripción Detallada de la Invención

Solvatos

- 5 Cualquier disolvente orgánico puede en principio ser utilizado para preparar un solvato de sarsasapogenina, y hemos encontrado que un amplio rango de disolventes produce buenos resultados.

10 Como se mencionó anteriormente, un solvato puede incluir también agua junto con uno o más disolventes orgánicos.

Aunque se cree que la forma cristalina de la técnica anterior de la sarsasapogenina no fue un solvato orgánico, reconocemos que la técnica anterior no enseña la cristalización de la sarsasapogenina de ciertos disolventes orgánicos, particularmente acetona. Nosotros por lo tanto declaramos que, si se muestra o considera que un ítem de la técnica anterior llena el requisito legal de una descripción anterior de un solvato de etanol de sarsasapogenina o un solvato de acetona de sarsasapogenina o cualquier otro solvato o solvatos específicos de sarsasapogenina, o hace tal solvato obvio bajo el ensayo legal relevante, entonces
20 nos reservamos el derecho a insertar una renuncia de tal solvato en las reivindicaciones de esta solicitud y patente subsecuente.

Los niveles de solvatación molar relativos de los solvatos de acuerdo con la presente invención pueden estar en unidad por encima o por debajo.

25

108
108

Hemos encontrado que la formación del solvato es eficiente si el disolvente contiene al menos un heteroátomo electronegativo tal como oxígeno o nitrógeno, o un sistema conjugado o aromático de uniones de carbono-carbono insaturadas.

- 5 También hemos encontrado que los solvatos de sarsasapogenina se pueden obtener los cuales incorporen más de un disolvente orgánico en la estructura cristalina, o que incorporen uno o más disolventes orgánicos y agua en la estructura cristalina.

- 10 Así, por ejemplo, el disolvente se puede seleccionar de cetonas, alcoholes, éteres, ésteres, disolventes aromáticos, y, donde sea posible, mezclas de éstos uno con el otro, con otros disolventes orgánicos y/o con agua.

Cetonas

15

Cualquier cetona que tenga un punto de fusión adecuado se puede utilizar. Se puede mencionar particularmente las dialquil cetonas, más particularmente dialquil cetonas en los cuales los grupos alquilo, que pueden ser iguales o diferentes, son seleccionados de grupos alquilo rectos o ramificados que contienen de 1 a

20 aproximadamente 8 átomos de carbono (por ejemplo, di alquil cetonas C_1 a C_8 o alquilo C_1 a C_8 – alquilocetonas C_1 a C_8 tales como acetona, metil etil cetona o metil (iso butil cetona).

- La cetona puede ser opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. Tal
- 25 sustituyente puede adecuadamente ser de un tamaño relativamente pequeño en comparación con la molécula de cetona, de tal forma que la formación de solvato no se evita. Ejemplos de grupos sustituyentes adecuados incluyen grupos que

109
109

contienen heteroátomos tal como un átomo N o un átomo O que contiene grupos, por ejemplo grupos amino o alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁ a C₆).

Hemos recristalizado sarsasapogenina de acetona para obtener solvato de hemi acetona de sarsasapogenina cristalina, que hemos denominado "forma A". Sorprendentemente, hemos encontrado que este solvato de sarsasapogenina inicialmente cristaliza como el solvato mono-acetona, que luego pierde la mitad de una mol de acetona luego de la filtración y el secado inicial.

- 10 El solvato de hemi acetona muestra estabilidad razonable con respecto al secado adicional, pero se puede desolvatar al calentar a aproximadamente 80-100°C para proveer la forma no solvatada conocida que hemos denominado forma B.

- 15 Aunque tal proceso se ha mostrado por ser útil para la formación de la forma B, el requisito para calentar el producto a altas temperaturas es desventajoso desde el punto de vista del proceso de elaboración a gran escala.

- 20 Para la preparación de la sarsasapogenina en su forma no solvatada, hemos encontrado sorprendentemente que las temperaturas de desolvatación de los solvatos con cetonas superiores, tales como solvato de metil etil cetona o metil iso butil cetona, son inferiores que para acetona.

Alcoholes

- 25 Cualquier alcohol que tenga un punto de ebullición adecuado se puede utilizar. Se puede mencionar particularmente los alquil alcoholes, más particularmente alquil mono-oles en los cuales el grupo alquilo se selecciona de grupos alquilo recto o

40
110

ramificado que contienen de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, por ejemplo que contienen 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, por ejemplo que contienen de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono, por ejemplo que contienen de 4 a aproximadamente 8 átomos de carbono (por ejemplo, alquil

5 mono-oles C_1 a C_6 tales como metanol, etanol, *n*-propanol, *n*-butanol, *iso*-propanol y *terc*-butanol. El alcohol puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Tal sustituyente puede adecuadamente ser de un tamaño relativamente pequeño en comparación con la molécula de alcohol, de tal forma que la formación de solvato no se evita. Ejemplos de grupos sustituyentes

10 adecuados incluyen grupos que contienen heteroátomos tales como el átomo N o los grupos que contienen el átomo O, por ejemplo amino, alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1 a C_6) o grupos alcoxi sustituido por alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1 a C_6 sustituido por alcoxi C_1 a C_6).

15 Por ejemplo, hemos encontrado, sorprendentemente, que la sarsasapogenina forma solvatos con metanol, etanol, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, 3-metil-1-butanol, aminoetanol o dietilenglicol monometil éter.

En contraste al solvato de acetona mencionado anteriormente, hemos encontrado

20 que los solvatos de sarsasapogenina que tienen la forma cristalina Gen1 como se define adelante, por ejemplo los solvatos con *n*-propanol o *n*-butanol, mantienen su estequiometría de solvato inicial sobre la filtración en el secado. Sin embargo, el solvato de etanol parece mostrar estequiometría variable, en que un solvato bi-etanol inicial puede desolvatar al hemisolvato al secado.

25

Hemos encontrado adicionalmente que los solvatos mezclados de sarsasapogenina se pueden preparar en los cuales al menos uno de los

HTG
///
///

componentes solvatantes es un alcohol. Ejemplos de tales formas de sarsasapogenina incluyen alquil mono-ol mezclado y solvatos de agua y alquil mono-ol mezclados y solvatos de éter, tal como monohidrato de solvato mono-metanol de sarsasapogenina y solvato hemi-tetrahidrofurano de mono-etanol de sarsasapogenina.

Éteres

- Cualquier éter que tenga un punto de ebullición adecuado se puede utilizar. Se puede mencionar particularmente los dialquil éteres, más particularmente dialquil éteres en los cuales los grupos alquilo, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan de grupos alquilo rectos o ramificados que contienen de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, (por ejemplo, dialquil éteres C₁ a C₆ o alquil C₁ a C₆ -alquil éteres C₁ a C₆ tales como *tert*-butil metil éter). Los éteres cíclicos también se pueden mencionar, tales como los óxidos de alquileo cíclicos en los cuales el grupo alquileo se selecciona de grupos alquilenos rectos o ramificados que contienen de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono (por ejemplo, óxidos de alquileo C₂ a C₆ cíclicos tales como tetrahidrofurano (THF)).
- El éter puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Tal sustituyente puede ser adecuadamente de un tamaño relativamente pequeño en comparación con la molécula de éter, de tal forma que no se evita la formación de solvato. Ejemplos de grupos sustituyentes adecuados incluyen grupos que contienen heteroátomos tal como los grupos que contienen el átomo N o el átomo O, por ejemplo los grupos amino o alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁ a C₆).

112

Ésteres

Cualquier éster que tenga un punto de ebullición adecuado se puede utilizar. Se puede mencionar particularmente los ésteres de alquil alcanato, particularmente los ésteres de alquil alcanato en los cuales los grupos alquilo, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan de grupos alquilo rectos o ramificados que contienen de 1 a aproximadamente 8 átomo de carbono (por ejemplo, formatos de alquilo C₁ a C₆ tales como etil formato o alquil acetatos C₁ a C₆ tales como *n*-butil acetato, *iso*-propil acetato o etil acetato).

10

El éster puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Tal sustituyente puede ser adecuadamente de un tamaño relativamente pequeño en comparación con la molécula de éster, de tal forma que la formación de solvato no se evita. Ejemplos de grupos sustituyentes adecuados incluyen grupos que contienen heteroátomos tales como grupos que contienen el átomo N o el átomo O, por ejemplo grupos amino o alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁ a C₆).

15

Solventes de Hidrocarburo

Cualquier disolvente de hidrocarburo que tenga un punto de ebullición adecuado se puede utilizar. Se pueden mencionar particularmente disolventes aromáticos que contienen uno o más grupos fenilo, más particularmente mono o poli alquil bencenos en los cuales el o los grupos alquilo, los cuales cuando más de uno está presente pueden ser iguales o diferentes, es/son seleccionados de grupos alquilo rectos o ramificados que contienen de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, mono o poli alquil bencenos C₁ a C₆ tales como *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno, tolueno o cumeno).

20
25

El disolvente de hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Tal sustituyente puede adecuadamente ser de un tamaño relativamente pequeño en comparación con la molécula de hidrocarburo, de tal forma que no se evita la formación del solvato. Ejemplos de grupos sustituyentes adecuados incluyen grupos que contienen heteroátomos tal como grupos que contienen el átomo N o el átomo O, por ejemplo grupos amino o alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁ a C₆). Un ejemplo adecuado de un disolvente de hidrocarburo hetero-sustituido es fenetilamina (2-feniletilamina).

1.0

Hidratos

Hemos encontrado que los hidratos de sarsasapogenina se pueden formar, algunas veces de manera notoriamente fácil.

1.5

Los niveles de hidratación molar relativos de los hidratos pueden estar, en unidad por encima o por debajo.

2.0

Por ejemplo, hemos encontrado sorprendentemente que, cuando la sarsasapogenina se recristaliza de disolventes orgánicos acuosos tales como mezclas de agua con los disolventes miscibles en agua mencionados anteriormente, el hidrato cristalino que contiene aproximadamente la mitad de un mol de agua por mol de sarsasapogenina, por ejemplo entre aproximadamente 0.25 y 0.75 mol de agua por mol de sarsasapogenina, típicamente desde aproximadamente 0.3 a aproximadamente 0.5 de un mol de agua, se pueda aislar (nominalmente "hemihidrato de sarsasapogenina"), en formas que hemos

2.5

denominado "forma C" y "forma I". Esto se confirmó mediante la determinación con agua por el análisis Karl Fischer y los datos analíticos elementales obtenidos.

Para detalles adicionales del hidrato de sarsasapogenina cristalina forma C y
5 forma I ver la discusión de adelante.

Forma Cristalina A

El término "forma cristalina A" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la
10 sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 4 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), o que tienen dimensiones de celda unitaria, ángulos o grupo de espacio sustancialmente como se estableció en la forma A en la Tabla 1 adelante.

15 La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2 teta o espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para los
20 propósitos presentes, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2 teta de 5 a 50 grados o aquella porción en el rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

Los espaciamientos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la
25 Figura 4, utilizando la ecuación Bragg.

MS
115

La forma cristalina A es un ejemplo de la forma cristalina más general de sarsasapogenina caracterizada por nosotros como la forma Gen1 sobre la base de las dimensiones de celda unitaria, ángulos y grupo de espacio observado a través de la cristalografía de rayos X de cristal simple, como se describe con más detalle
5 adelante.

El material de la forma A sobre el cual se obtuvo la Figura 4 es el hemisolvato de acetona cristalina, y el material de la forma A sobre el cual se obtuvo los datos de la Tabla 1 es el monosolvato de acetona cristalina. Ambos cristales se pueden
10 preparar mediante recristalización de la sarsasapogenina comercialmente disponible de acetona. El hemisolvato se obtuvo mediante desolvatación sobre secado de la forma de monosolvato inicial. Se dan detalles adicionales en el Ejemplo 1 de adelante.

15 Forma Cristalina B

El término "forma cristalina B" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la
Figura 1 de los dibujos que acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

20

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o espaciamiento d que correspondan a los picos diagnósticos de la Figura. Para los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-
25 teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser considerada generalmente característica o

diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

Los espaciamentos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la
5 Figura 1, utilizando la ecuación Bragg.

El material de la forma cristalina B fue comercialmente disponible de sarsasapogenina obtenida de Steraloids Inc., DSC (Figura 2), TGA (Figura 3), el disolvente residual y los análisis Karl Fischer confirmaron que el material no era
10 hidratado ni solvatado. Los detalles adicionales se dan en los Ejemplos 2 y 3 adelante.

Forma Cristalina C

15 El término "forma cristalina C" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 7 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza
20 aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o
25 diagnóstica de la forma cristalina, sometida sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

117

Los espaciamentos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la Figura 7, utilizando la ecuación Bragg.

Sobre la base de nuestras observaciones de que los hidratos de sarsasapogenina existen en un amplio rango de estequiometrias, generalmente nominalmente los hemihidratos pero variando sustancialmente a cualquier lado de esa estequiometría, concluimos que la forma cristalina C es un ejemplo de la forma cristalina más general de sarsasapogenina caracterizada por nosotros como forma Gen2 sobre la base de las dimensiones de celda unitaria, ángulos y grupo de espacio observado a través de la cristalografía de rayos X de cristal simple, como se describe con más detalle adelante.

El material de la forma C se puede preparar mediante transformación mediada por disolvente de la sarsasapogenina comercialmente disponible de mezclas de disolvente acuoso en los cuales el disolvente se selecciona de cualquiera de aquellas disponibles para la formación de solvatos de sarsasapogenina de acuerdo con esta invención. Las mezclas de disolvente acuoso incluyen así, por vía de ejemplo pero sin limitación: 9:1 v/v acetona/agua, 9:1 v/v *n*-butil acetato/agua, 9:1 v/v *terc*-butil metil éter/agua, 9:1 v/v cumeno/agua, 9:1 v/v etil acetato/agua, 9:1 v/v etil formato/agua, 9:1 v/v metil etil cetona/agua, 9:1 v/v metil *iso*-butil cetona/agua, 9:1 v/v *iso*-propanol/agua, 9:1 v/v *iso*-propil acetato/agua, 9:1 v/v tetrahidrofurano/agua, 3:1 v/v tetrahidrofurano/agua, 1:1 v/v agua/tetrahidrofurano, 3:1 v/v agua/tetrahidrofurano, 3:1 v/v agua/etanol, o 3:1 v/v agua/metanol.

La calorimetría de exploración diferencial (Figura 8), el análisis termogravimétrico (Figura 9) y el análisis Karl Fischer confirmaron que la forma cristalina C que

hemos obtenido es hidratada. Detalles adicionales se dan en los Ejemplos 4 a 6 adelante.

Forma Cristalina D

5

El término "forma cristalina D" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 10 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

C

10 La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, 15 por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser considerada generalmente característica o diagnóstica de la forma cristalina, sometida sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

C

Los espaciamientos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la 20 Figura 10, utilizando la ecuación Bragg.

La forma cristalina D es un ejemplo de la forma cristalina más general de sarsasapogenina caracterizada por nosotros como forma Gen3 sobre la base de las dimensiones de celada unitaria, ángulos y grupos de espacio observado a 25 través de la cristalografía de rayos X de cristal simple, como se describe con más detalle adelante.

119
119

La calorimetría de exploración diferencial, (Figura 11) el análisis termogravimétrico (Figura 12) y el análisis RMN confirmaron que la forma cristalina D que hemos obtenido es un solvato de hemi-etanol de sarsasapogenina. El material de forma D se puede preparar mediante recristalización de sarsasapogenina de etanol, mezclas de etanol-agua o mezclas de etanol-solvente. Los detalles adicionales se dan en los Ejemplos 7 a 9 adelante.

El material de la forma D sobre el cual las Figuras 10 a 12 fueron obtenidas es hemisolvato de etanol cristalino, y el material de la forma D sobre el cual fueron obtenidos los datos de la Tabla 1 es el bis-solvato de etanol cristalino. Ambos materiales se pueden preparar mediante recristalización de la sarsasapogenina comercialmente disponible de etanol, mezclas de etanol-agua o mezclas de etanol-solvente. El hemisolvato se obtiene mediante desolvatación sobre el secado de la forma bis-solvato inicial.

Forma Cristalina E

El término "forma cristalina E" utilizado aquí significa que la forma cristalina de sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 13 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene los picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada

V20
120

característica o diagnóstica de la forma cristalina, sometida sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

Los espaciamentos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la

5 Figura 13, utilizando la ecuación Bragg.

La forma cristalina E es otro ejemplo de la forma Gen1 de sarsasapogenina cristalina.

10 La calorimetría de exploración diferencial (Figura 14), el análisis termogravimétrico (Figura 15) y el análisis RMN confirmaron que la forma cristalina E que hemos obtenido es un solvato de n-propanol de sarsasapogenina. El material de forma E se puede preparar en forma relativamente pura mediante recristalización de sarsasapogenina proveniente de n-propanol. Los detalles adicionales se dan en el

15 Ejemplo 12 adelante.

Forma Cristalina F

El término "forma cristalina F" utilizado aquí significa que la forma cristalina de sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la

20 Figura 16 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para

25 los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o

12A
121

diagnóstica de la forma cristalina, sometida sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

Los espaciamentos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la
5 Figura 16, utilizando la ecuación Bragg.

La forma cristalina F es otro ejemplo de la forma Gen3 de sarsasapogenina cristalina.

10 La calorimetría de exploración diferencial (Figura 17), el análisis termogravimétrico (Figura 18) y el análisis RMN confirmaron que la forma cristalina F que hemos obtenido es un solvato de *iso*-propanol de sarsasapogenina. El material de forma F se puede preparar en forma relativamente pura mediante recristalización de la sarsasapogenina proveniente de *iso*-propanol. Los detalles adicionales se dan en
15 el Ejemplo 13 adelante.

Forma Cristalina G

El término "forma cristalina G" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la
20 Figura 19 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para
25 los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o

diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

Los espaciamientos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la
5 Figura 19, utilizando la ecuación Bragg.

La forma cristalina G es otro ejemplo de la forma Gen1 de la sarsasapogenina cristalina.

10 La calorimetría de exploración diferencial (Figura 20), el análisis termogravimétrico (Figura 21) y el análisis RMN confirmaron que la forma cristalina G que hemos obtenido es un solvato de n-butanol de sarsasapogenina. El material de forma G se puede preparar en forma relativamente pura mediante recristalización de sarsasapogenina proveniente de n-butanol. Los detalles adicionales se dan en el
15 Ejemplo 11 adelante.

Forma Cristalina H

El término "forma cristalina H" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la
20 Figura 22 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para
25 los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o

123
123

diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a práctica estándar en cristalografía.

Los espaciamientos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la
5 Figura 22, utilizando la ecuación Bragg.

La calorimetría de exploración diferencial (Figura 23), el análisis termogravimétrico (Figura 24) confirmaron que esta forma no es hidratada o solvatada.

10 La Forma H se puede preparar al calentar el solvato de etanol por encima de 130°C. Los detalles adicionales se dan en el Ejemplo 10 adelante.

Forma Cristalina I

15 El término "forma cristalina I" utilizado aquí significa que la forma cristalina de sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 25 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza
20 aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para los propósitos presentes, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o
25 diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

124
124

Los espaciamentos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la Figura 25, utilizando la ecuación Bragg.

La calorimetría de exploración diferencial (Figura 26), el análisis termogravimétrico (Figura 27) y el análisis Karl Fischer confirmaron que la forma cristalina I es un hidrato de sarsasapogenina. Los detalles adicionales se dan en el Ejemplo 14 adelante.

Forma Cristalina J

10

El término "forma cristalina J" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 28 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

15 La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, 20 por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

Los espaciamentos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la 25 Figura 28, utilizando la ecuación Bragg.

125
125

La forma cristalina J es otro ejemplo de la forma Gen1 de la sarsasapogenina cristalina.

La calorimetría de exploración diferencial (Figura 29), el análisis termogravimétrico (Figura 30) y el análisis RMN confirmaron que la forma cristalina J es el *terc*-butil metil éter solvato de sarsasapogenina. El material de forma J se puede preparar en forma relativamente pura mediante recristalización de sarsasapogenina proveniente de *terc*-butil metil éter. Los detalles adicionales se dan en el Ejemplo 15 adelante.

Forma Cristalina K

El término "forma cristalina K" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 31 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

Los espaciamientos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la Figura 31, utilizando la ecuación Bragg.

La calorimetría de exploración diferencial (Figura 32) y el análisis RMN confirmaron que la forma cristalina K es el solvato hemi-metanol de sarsasapogenina. El material de forma K se puede preparar en forma relativamente pura mediante recristalización de sarsasapogenina de metanol. Los
5 detalles adicionales se dan en el Ejemplo 16 adelante.

Forma Cristalina L

10 El término "forma cristalina L" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 33 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza
15 aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD,
20 por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

Los espaciamientos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la Figura 33, utilizando la ecuación Bragg.

25

La forma cristalina L es otro ejemplo de la forma Gen1 de la sarsasapogenina cristalina.

Los datos XRPD, así como también los estudios de cristalografía de rayos X de cristal simple, muestran que la forma cristalina L es un solvato de 3-metil-1-butanol de sarsasapogenina. El material de forma L se puede preparar en forma
5 relativamente pura mediante recristalización de sarsasapogenina de 3-metil-1-butanol.

Forma Cristalina M

10 El término "forma cristalina M" utilizado aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 34 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), o que tiene dimensiones de celda unitaria, ángulos y grupos de espacio sustancialmente como se estableció en la forma M en la Tabla 1 de adelante.

15

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamiento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para
los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango
20 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

25 Los espaciamientos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la Figura 34, utilizando la ecuación Bragg.

Estos datos XRPD, así como también los estudios de cristalografía de rayos X de cristal simple, muestran que la forma cristalina M es una mezcla de solvato de hemi-THF de mono-metanol de sarsasapogenina. El material de forma M se puede preparar en forma relativamente pura mediante recristalización de la sarsasapogenina proveniente de una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (THF) que contiene un equivalente mol de rafinosa.

Forma Cristalina N

10 El término "forma cristalina N" utilizado aquí significa que la forma cristalina de sarsasapogenina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 35 de los dibujos que la acompañan ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), o que tiene dimensiones de celda unitaria, ángulos y grupos de espacio sustancialmente como se estableció en la forma N en la Tabla 1 de adelante.

15

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o de espaciamento d que corresponden a los picos diagnósticos de la Figura. Para los presentes propósitos, los aproximadamente 20 picos más fuertes en el rango 2-teta de 5 a 50 grados o aquella porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, puede ser generalmente considerada característica o diagnóstica de la forma cristalina, sujeta sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

25 Los espaciamentos d pueden ser fácilmente calculados de la información en la Figura 35, utilizando la ecuación Bragg.

129
129

Estos datos XRPD, así como también los estudios de cristalografía de rayos X de cristal simple, muestran que la forma cristalina N es un solvato monohidrato de mono-metanol mezclado de sarsasapogenina. El material de forma N se puede preparar en forma relativamente pura mediante recristalización de la sarsasapogenina proveniente de una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (THF) que contiene un equivalente mol de sucrosa.

Forma cristalina O

- 10 El término "forma cristalina O" como se utiliza aquí significa que la forma cristalina de la sarsasapogenina que tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la figura 36 de los dibujos acompañantes ($\lambda = 1.5406$ Angstroms).

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2-teta o d-espaciados que corresponden a los picos diagnóstico de la figura. Para los propósitos actuales, los 20 picos aproximadamente más fuertes en el rango 2 teta de 5 a 20 grados o esa porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, se puede considerar generalmente característico o diagnóstico de la forma cristalina, sometido sin embargo a la práctica estándar en cristalografía.

Los d-espacios se pueden calcular fácilmente a partir de la información en la figura 36, utilizando la ecuación Bragg.

25

La forma cristalina O es otro ejemplo de la forma Gen3 de sarsasapogenina cristalina.

Estos datos XRPD, así como también los estudios de cristalografía de rayos X de cristal único, muestran que la forma cristalina O es un solvato de éter monometilo dietilenglicol de sarsasapogenina. La forma de material O se puede preparar en forma relativamente pura por recristalización de la sarsasapogenina a partir de éter de monometilo dietilenglicol.

Forma cristalina P

El término "forma cristalina P" como se utiliza aquí significa que la forma cristalina de sarsasapogenina que tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la figura 37 de los dibujos acompañantes ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), o que tiene dimensiones de células unitarias, ángulos y grupos de espacio sustancialmente como se establece para formar P en la tabla 1 adelante.

La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2 teta o d-espaciados que corresponden a picos diagnósticos de la figura. Para los propósitos actuales, los picos 20 más fuertes aproximadamente en el rango 2 teta 5 a 50 grados o esa porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por ejemplo 5 a 30 grados, se puede considerar generalmente característico o diagnóstico de la forma cristalina, sometida sin embargo a práctica estándar en cristalografía.

Los espacios d se pueden calcular fácilmente a partir de la información en la figura 37, utilizando la ecuación Bragg.

B1
131

Estos datos XRPD, así como también los estudios de cristalografía de rayos X de cristal único, muestran que la forma cristalina P es un solvato amino etanol de sarsasapogenina. La forma de material P se puede preparar en una forma relativamente pura mediante recristalización de sarsasapogenina a partir de amino

5 etanol.

Forma Cristalina Q

El término "forma cristalina Q" como se utiliza aquí significa que la forma cristalina de sarsasapogenina que tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra

10 en la figura 38 de los dibujos acompañantes ($\lambda = 1.5406$ Angstroms), o que tiene dimensiones de células unitarias, ángulos y grupos de espacio sustancialmente como se establece para formar Q en la tabla 1 adelante.

15 La expresión "un patrón XRPD sustancialmente como se muestra" como se utiliza aquí se refiere particularmente a cualquier patrón XRPD que tiene picos 2 teta o d-espaciados que corresponden a picos diagnósticos de la figura. Para los propósitos actuales, los picos 20 más fuertes aproximadamente en el rango 2 teta de 5 a 50 grados o esa porción del rango cubierta por el equipo XRPD, por

20 ejemplo 5 a 30 grados, se puede considerar generalmente característico o diagnóstico de la forma cristalina, sometida sin embargo a práctica estándar en cristalografía.

Los d-espacios se pueden calcular fácilmente a partir de la información en la

25 figura 38, utilizando la ecuación Bragg.

132

Estos datos XRPD, así como también los estudios de cristalografía de rayos X de cristal único, muestran que la forma cristalina Q es un solvato feniletilamina de sarsasapogenina. La forma de material Q se puede preparar en una forma relativamente pura mediante recristalización de sarsasapogenina a partir de

5 feniletilamina.

Forma cristalina R

El término "forma cristalina Q" como se utiliza aquí significa que la forma cristalina

10 de sarsasapogenina que tiene dimensiones celulares unitarias, ángulos y grupos de espacio sustancialmente como se establece para formar R en la tabla 1 adelante.

La forma cristalina R es un solvato de terc.-butanol de sarsasapogenina. La forma

15 de material R se puede preparar en una forma relativamente pura mediante recristalización de sarsasapogenina a partir de terc.-butanol.

Forma amorfa

20 Se espera fuertemente a partir de los anteriores hallazgos y el conocimiento general común que una forma amorfa de sarsasapogenina también es fácilmente logable. En principio, una molécula del tamaño de la sarsasapogenina necesita un intervalo de tiempo relativamente largo para disponer en sí misma en una formación de red de cristal. Si ese tiempo no está disponible para esta en un

25 tiempo de cristalización, o recristalización, una forma amorfa resultará inevitablemente. Tal una forma amorfa se puede extender a través de la masa total del sólido, por ejemplo el sólido precipitado, o se puede entremezclar en la

V33
133

masa de una o más formas cristalinas en el sólido, por ejemplo el sólido precipitado. Hemos encontrado en un trabajo separado (PCT/GB2005/001635; ejemplo 13) con el 25- epímero de sarsasapogenina (esmilagenina), que la forma amorfa de esmilagenina se obtiene al calentar 10 g de esmilagenina a su punto de fusión utilizando una temperatura controlada que calienta el manto hasta que se forma un líquido completamente fundido. La masa fundida se vierte en un Dejar que contiene aproximadamente 150 ml de nitrógeno líquido. La muestra se decanta en un baker de vidrio y se permite evaporar el nitrógeno líquido. La muestra luego se transfiere a frascos de vidrio, se lavan con nitrógeno seco y luego se sellan. Sobre la base de las propiedades de cristalización de la sarsasapogenina reportada aquí, y nuestro conocimiento (PCT/GB2005/001635; ejemplos 1 a 12) que la esmilagenina también tiene una familia de formas cristalinas e hidratadas, esperamos fuertemente que una fusión correspondiente y el procedimiento de inmersión a una temperatura repentina podría producir sarsasapogenina amorfa.

Formas Gen1, Gen2, Gen3 y Gen4

~~Estudios de cristalografía de rayos-X de cristal único, obtenidos utilizando un~~
difractómetro Broker-Nonius Kappa CCD equipado con un dispositivo de enfriamiento Oxford Cryosystems Cryostream, a permitido la unidad de las dimensiones de la célula, ángulos y grupo de espacio de cada forma de cristal a ser estudiados,. En este trabajo, se disuelven las estructuras con SIR-97 o SHELXS-97 y se refinan con SHELXL-97.

Este trabajo, reportado en la tabla 1 adelante, nos ha permitido agrupar diferentes formas de cristal A a R como se estableció anteriormente, así como también un

134
134

solvato THF y un solvato terc.-butanol, de acuerdo con similitud sustancial de las dimensiones de célula unitaria a, b, c, ángulos α , β y γ y los grupos de espacio.

Tabla 1

Grupo	Forma	Solvente	a	b	c	α	β	γ	Grupo espacio
Gen1	A	Acetona	10.5943 (10)	7.4783 (8)	17.669 (2)	90	99.658 (4)	90	P21
	J	TBME	10.4766 (3)	7.4136 (2)	19.2846 (7)	90	95.001 (1)	90	P21
	G	n-butanol	10.5361 (4)	7.3919 (3)	18.6599 (8)	90	90.591 (2)	90	P21
	E	n-propanol	10.5547 (4)	7.4233 (2)	18.2031 (7)	90	90.625 (1)	90	P21
	L	3-metil butanol	10.5534 (12)	7.3618 (8)	19.0573 (21)	90	95.593 (4)	90	P21
Gen2	C	Agua	49.1440 (9)	7.6428 (2)	19.8610 (4)	90	102.389 (8)	90	C2
	D	Etanol	7.4419 (1)	10.4628 (2)	38.5542 (7)	90	90	90	P212-121

Gen3	O	DGME	7.3498 (12)	10.7281 (18)	35.3233 (55)	90	90	90	P212-121
	F	2-propanol	7.4692 (1)	10.7388 (1)	38.9445 (5)	90	90	90	P212-121
Gen4	R	t-butanol	39.4677 (11)	7.4389 (2)	10.6503 (3)	90	94.221 (1)	90	C2
M	M	metanol THF	7.4607 (1)	10.5188 (2)	18.3056 (4)	81.238 (1)	82.252 (1)	90.0-06	P1
N	N	metanol H ₂ O	10.7785 (6)	7.4415 (4)	31.386 (2)	90	98.56(3)	90	P21
P	P	amino-etanol	11.0089 (3)	7.5701 (2)	16.1972 (5)	90	98.53	90	P21
Q	Q	Fenil-etil-amina	7.33640 (10)	34.7431 (4)	10.7799 (2)	90	90.637	90	P21

5

Dimensiones, ángulos y nomenclatura de grupo de espacio y unidades, están de acuerdo con uso y convención cristalográfica normal. El error marginal se indica (en la forma convencional).

10

De la tabla 1 se observa que las formas cristalinas de sarsasapogenina de acuerdo con la presente invención caen en al menos ocho grupos de forma de cristal distintos, identificados como Gen1, Gen2, Gen3, Gen4, M, N, P y Q. el

435
135

Gen1 y Gen3 son grupos de los cuales en los que más de un ejemplo distinto se ha identificado; Gen2 es el grupo que representa los hidratos, en donde un rango de formas de hidrato, normalmente hemihidratos pero que tienen bastantes estequiometria entre muestras individuales, se han identificado; el Gen4 es un grupo representado por el solvato terc.- butanol R pero se cree que probablemente contiene otros ejemplos;

M, N, P y q son grupos en donde sólo hasta la fecha se ha identificado un ejemplo, a saber en cada caso la forma cristalina lleva la misma letra alfabética respectiva.

10 Se notará que, como se discutió anteriormente, algunas formas cristalinas muestran estequiometria variable.

Como se muestra en la tabla 1, las formas cristalinas A, E, G, J y L se relacionan y se pueden considerar como representantes de una primer forma cristalina general de solvatos de sarsasapogenina, que llamaremos aquí Gen1.

Las formas cristalinas D, F y O se relacionan y se pueden considerar como representativas de una segunda forma cristalina general de sorbatos de sarsasapogenina, que llamaremos aquí Gen3.

20

Cada forma de cristal respectiva representada por los hidratos C y el solvato de terc.- butanol R se cree que es ampliamente aplicable, y que por lo tanto se han designado Gen2 y Gen4.

25 Las formas de cristal M, N, P, y Q no parecen relacionarse con ellos mismos con ninguna otra forma cristalina de sarsasapogenina o sus solvatos e hidratos actualmente conocidos.

Proceso de purificación.

Hemos encontrado que la forma c de sarsasapogenina se puede convertir
5 fácilmente en la forma cristalina no solvatada no hidratada B conocida al secar a
una temperatura en el rango de aproximadamente 40-60 °C o mayor, que es
sustancialmente menor que aquella requerida para convertir la forma A (el
hemisolvato acetona) en la forma B. Esta observación nos ha permitido desarrollar
un proceso práctico, novedoso, para la purificación a gran escala de
10 sarsasapogenina.

Como se estableció anteriormente, la presente invención suministra así un método
para la purificación de sarsasapogenina, particularmente pero exclusivamente en
una escala de fabricación comercial, que comprende formar cristales de
15 sarsasapogenina hidratados en la forma C y secar posteriormente los cristales de
sarsasapogenina hidratada, preferiblemente en una temperatura por debajo de
aproximadamente 80°C, más preferiblemente por debajo de aproximadamente
70°C, más preferiblemente por debajo de aproximadamente 60°C, para formar
sarsasapogenina cristalina no solvatada relativamente sustancialmente pura.

20

La formación de la forma cristalina C de sarsasapogenina se logra mediante
cualquier medio adecuado. En una modalidad preferida, la forma C se obtiene al
disolver la sarsasapogenina relativamente impura en un disolvente orgánica,
preferiblemente en la ausencia de agua, cristalizar la sarsasapogenina a partir de
25 la dicha disolución, separar los cristales a partir de al menos la mayor parte de un
disolvente súper nadante, y colocar en lechada los cristales en agua para obtener
la forma C. La cristalización secuencial del disolvente, la separación y lechada en

húmedo se encuentran para suministrar mejor purificación que otros métodos para preparar la forma C de sarsasapogenina descrita aquí.

El disolvente orgánica puede ser convenientemente acetona, y la separación de los cristales del súper nadante pueden ser de forma adecuada mediante filtración. La lechada de los cristales separados se puede lograr adecuadamente al agregar el producto de filtración sólido humedecido con agua caliente o disolvente acuoso caliente, en forma adecuada en aproximadamente 40-60 °C, y la lecha durante aproximadamente 2-8 horas, para dar la forma C, que luego se separa de forma adecuada del líquido (por ejemplo por filtración) y secado de forma adecuada en aproximadamente 50°C, para dar la forma B.

También hemos encontrado que la forma cristalina no solvatada no hidratada de sarsasapogenina se puede obtener fácilmente en alta pureza y en un proceso más corto que aquel descrito anteriormente, mediante recristalización de cualquier forma amorfa o cristalina de sarsasapogenina (que incluye formas hidratadas o solvatadas) de un disolvente de alcano / cetona mezclado. Esta observación nos ha permitido desarrollar un proceso práctico, novedoso adicional para la purificación a gran escala de la sarsasapogenina.

20

Por lo tanto, como también se estableció anteriormente, la presente invención suministra un método para la purificación de sarsasapogenina, particularmente pero no exclusivamente en una escala de fabricación comercial, que comprende disolver sarsasapogenina (que incluye cualquier forma amorfa cristalina hidrata, solvatada o forma amorfa de esta) en un disolvente alcano / cetona mezclado, preferiblemente en la ausencia o sustancial ausencia de agua, y precipitar la

25

138

sarsasapogenina de la solución resultante como sarsasapogenina cristalina no hidratada no solvatada relativa y sustancialmente pura.

La cristalización se puede conseguir en cualquier temperatura adecuada.

- 5 Típicamente, la precipitación se puede lograr en o casi por debajo de la temperatura ambiente.

La cristalización directa a partir de una mezcla de disolvente de alcano / cetona se encuentra que suministra un nivel muy útil de purificación.

10

El alcano y la cetona utilizados en el disolvente de alcano / cetona mezclado será cualquier alcano y cetona que tenga propiedades físicas aceptables en una temperatura de operación deseada. El alcano puede ser recto o ramificado o cíclico o se puede utilizar una mezcla de alcanos rectos, ramificados y/o cíclicos.

- 15 La cetona puede ser dialquilcetona, que puede ser simetría o asimétrica o una mezcla de cualquiera de dos o más cetonas dialquilo. Las porciones alquilo de cada cetona pueden, independientemente de la otra, ser recta o ramificada o cíclica. El heptano y la acetona se mencionan particularmente como alcano y cetona respectivamente. El índice de mezcla del alcano y la cetona en el
- 20 disolvente se puede variar entre amplios límites, y esta es una forma simple para un experto en la técnica para seleccionar la proporción adecuada. La proporción de volumen 3:1 heptano: acetona se puede mencionar como un ejemplo adecuado.

- 25 Derivados de sarsasapogenina

139
139

El término "derivados" utilizado aquí se refiere particularmente a los compuestos definidos y descritos en los documentos de patente de la técnica anterior reconocidos anteriormente en relación a las actividades biológicas conocidas de la sarsasapogenina (Patente Estadounidense No 4680289; WO-A-99/48507; WO-A-5 01/23406; WO-A-01/49703; WO-A-02/079221; y WO-A-03/082893).

Tales derivados incluyen prodrogas farmacéuticamente aceptables de sarsasapogenina y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

10 Prodrogas de sarsasapogenina pueden incluir especialmente ésteres de carboxilato en la posición 3, tal como el cetilato (etoxicarbonilo), acetato, succinato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, isovalerato, caproato, isacaproato, dietilacetato, octanoato, decanoato, laurato, miristato, palmitato, estearato, benzoato, fenilacetato, fenilpropionato, cinnamato, p-nitrobenzoiloxi, 15 3,5-dinitrobenzoiloxi, p-clorobenzoiloxi, 2,4-diclorobenzoiloxi, p-clorobenzoiloxi, 2,4-diclorobenzoiloxi, p-bromobenzoiloxi, m-bromobenzoiloxi, p-metoxi-benzoiloxi, eptalilo, glicinato, alaninato, valinato, fenilalaninato, isoleucinato, metioninato, argininato, aspartato, cisteinato, glutaminato, histidinato, lisinato, prolinato, serinato, treoninato, triptofanato, tirosinato, fumarato, y ésteres de maleato.

20

"sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales de adición ácida orgánica e inorgánica relativamente no tóxicas y sales de adición básica, de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación de los compuestos. En particular, las sales de 25 adición ácida se pueden preparar al hacer reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislar la sal así formada. Ver, por ejemplo S. M. Berge et

140
140

al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci., 66: pp.1-19 (1977) que se incorpora aquí como referencia. Las sales de adición básica también se pueden preparar al hacer reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica y aislar la sal así formada. Las sales de adición básica incluyen sales amina y de metal farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales de adición ácida adecuadas son aquellas formadas con ácidos seleccionados de ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Ejemplos de sales de adición básica adecuadas incluyen aquellas que se forman con bases seleccionadas de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de amonio.

10

Medicamentos, productos alimenticios, complementos alimenticios, bebidas y suplementos para bebidas

15

De acuerdo con la invención, una composición puede comprender un material como se describió anteriormente en mezcla con uno o más componentes adicionales seleccionados de: uno o más de otros materiales como se describió anteriormente, otra forma de sarsasapogenina, cualquier otro material biológicamente activo, y cualquier otro material biológicamente inactivo.

20

La composición se puede preparar mediante un método que comprende mezclar un material como se describió anteriormente con uno o más componentes adicionales seleccionados de: uno o más de otros materiales como se describió anteriormente, otra forma de sarsasapogenina, cualquier otro material biológicamente activo, y cualquier material biológicamente inactivo.

25

De acuerdo con la invención, el material o la composición (por ejemplo el medicamento, producto alimenticio, complemento alimenticio, bebida, o

141

complemento para bebida) se pueden utilizar para mejoramiento no terapéutica de la función cognitiva (es decir en individuos mentalmente sanos para mejorar la agilidad mental y sin supervisión médica) o para el tratamiento terapéutico de una condición seleccionada de: obesidad y síndrome de obesidad diabetes; disfunción cognitiva y trastornos y condiciones relacionadas; condiciones caracterizadas por una deficiencia en el número de receptores unidos a membrana o función en un tejido, órgano, tipo celular u organelo; neuro degeneración no cognitiva, degeneración neuro muscular no cognitiva; neuro degeneración senso motora; y pérdida de la función receptora en la ausencia de lesión cognitiva neuronal o neuro muscular.

Todavía adicionalmente, la invención suministra por lo tanto un método no terapéutico para mejorar la función cognitiva en un humano o animal no humano (es decir en individuos mentalmente saludables para mejorar la agilidad mental y sin supervisión médica) o un método terapéutico para el tratamiento de un humano o animal no humano, (por ejemplo un humano) que sufre de, o es susceptible a, una condición seleccionada de: obesidad y síndrome de obesidad diabetes; disfunción cognitiva y condiciones relacionadas; condiciones caracterizadas por una deficiencia en el número de receptores de unión de membrana o función en un tejido, órgano, tipo de célula u organelo; neuro degeneración no cognitiva, degeneración neuro muscular no cognitiva; neuro degeneración senso motora; y pérdida de la función receptora en la ausencia de lesión cognitiva neuronal o neuro muscular, que comprende administrar (que incluye auto administración) a dicho humano o animal no humano una cantidad efectiva de un material o composición como se describió anteriormente.

542
192

El agente activo preparado de acuerdo con la presente invención se puede formular así en cualquier forma de composición adecuada para administración a un paciente humano o animal no humano. La composición puede consistir del agente activo solo o puede incluir el agente activo y cualquier componente adicional adecuado, tal como uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes, adyuvantes, excipientes, o vehículos, tal como agentes preservantes, llenadores, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, que dependen de la naturaleza de la forma de administración y las formas de dosificación.

La composición puede, por ejemplo, ser una composición farmacéutica (medicamento), un producto alimenticio, complemento alimenticio, bebida o complemento para bebida.

El término "producto alimenticio", "complemento alimenticio", "bebida" y "complemento para bebida" como se utiliza aquí tienen los significados normales para aquellos términos, y no se restringen a preparaciones farmacéuticas. El grado comestible o farmacéutico apropiado de los ingredientes se utilizará, de acuerdo con la forma de composición deseada.

Para detalles adicionales de las formas y dosis de composición adecuadas, y ejemplos de combinaciones y estados de la enfermedad tratable utilizando los materiales y composiciones de la presente invención, por favor referirse a la Patente Estadounidense No 4680289; WO-A-99/48507; WO-A-01/23406; WO-A-01/49703; WO-A-02/079221; y WO-A-03/082893.

143

Estados de la enfermedad y condiciones específicas tratables utilizando los materiales y composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo: enfermedad de Alzheimer, demencia senil (que incluye demencia senil del tipo

5 Alzheimer), demencia de cuerpo de Lewi, enfermedad de parkinson, parkinsonismo post encefálico, depresión, esquizofrenia, distrofia muscular que incluye distrofia muscular facioescapoluhumeral (FSH), distrofia muscular Duchenne, distrofia muscular Becker y distrofia muscular Bruce, distrofia de Duch, distrofia miotónica, distrofia de córnea, síndrome simpático reflejo (RSDSA),

10 distrofia neuro vascular, miastenia gravis, enfermedad Lambert Eatin, enfermedad de Huntintong, enfermedad de neuromotora que incluye esclerosis lateral amiotrópica (ALS), esclerosis múltiple, hipotensión postural, neuro degeneración traumática por ejemplo luego de apoplejía o luego de un accidente (por ejemplo, lesión de cráneo traumática o lesión de médula espinal), enfermedad de Batten,

15 síndrome de abstinencia a Cocaína, síndrome de down, degeneración gangliónica cortico basal, atrofia del sistema múltiple, atrofia cerebral, atrofia alivopontocereberal, atrofia dentatorubral, atrofia palidoluisiana, atrofia espino vulvar, neuritis óptica, pan- encefalitis esclerosante (SSPE), trastorno de déficit de atención, encefalitis post vírica, síndrome post poliometitis, síndrome de Fahr,

20 síndrome de Joubert, síndrome Guillain Barre, lisencefalia, enfermedad de moyamoya, trastorno de migración neuronal, autismo, síndrome autístico, enfermedad de poliglutamina, enfermedad Nieman-Pick, leucoencefalopatía multifocal progresiva, pseudo tumor de cerebro, enfermedad Refsum, síndrome Zellweger, parálisis supra nuclear, ataxia de Friedreich, ataxia espinocereberal tipo

25 II, síndrome de Rhett, síndrome de Shi Dragar, esclerosis tuberosa, enfermedad de Pick, síndrome de fatiga crónica, neuropatías que incluyen neuropatía hereditaria, neuropatía diabética y neuropatía mitótica, neuro degeneración

144
144

basada en priones, que incluyen enfermedad Creutzfeldt- Jacob (CJD), variante CJD, nueva variante CJD, encefalopatía esponjiforme bovina (BSE), GSS, FFI, síndrome de kuru y alper, enfermedad de Joseph, encefalomiелitis aguda diseminada, aracnoiditis, lesiones vasculares del sistema nervioso central, pérdida de la función neuronal de extremidad, enfermedad Charcot Marie Tooth, susceptibilidad a falla cardíaca, asma y degeneración macular.

Breve descripción de los dibujos

10 En los dibujos acompañantes:

La figura 1 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina comercialmente disponible en forma B cristalina (técnica anterior);

15

La figura 2 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina comercialmente disponible en forma B cristalina (técnica anterior);

20 La figura 3 muestra una traza de análisis termo gravimétrico (TGA) obtenida de una muestra de sarsasapogenina comercialmente disponible en forma B cristalina (técnica anterior);

La figura 4 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma A cristalina;

25

248
145

La figura 5 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma A cristalina;

La figura 6 muestra un análisis termo gravimétrico (TGA) obtenido a partir de una
5 muestra de sarsasapogenina en forma A cristalina;

La figura 7 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma C cristalina;

10

La figura 8 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma C cristalina;

La figura 9 muestra una traza de análisis termo gravimétrico (TGA) obtenida a
15 partir de una muestra de sarsasapogenina en forma C cristalina;

La figura 10 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma D cristalina;

20

La figura 11 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma D cristalina;

La figura 12 muestra una traza de análisis termo gravimétrico (TGA) obtenida a
25 partir de una muestra de sarsasapogenina en forma D cristalina;

146
146

La figura 13 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma E cristalina;

- 5 La figura 14 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma E cristalina;

La figura 15 muestra una traza de análisis termo gravimétrico (TGA) obtenida a partir de una muestra de sarsasapogenina en forma E cristalina;

10

La figura 16 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma F cristalina;

- 15 La figura 17 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma F cristalina;

La figura 18 muestra una traza de análisis termo gravimétrico (TGA) obtenida a partir de una muestra de sarsasapogenina en forma F cristalina;

20

La figura 19 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma G cristalina;

- 25 La figura 20 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma G cristalina;

147

La figura 21 muestra una traza de análisis termo gravimétrico (TGA) obtenida a partir de una muestra de sarsasapogenina en forma G cristalina;

La figura 22 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma H cristalina;

La figura 23 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma H cristalina;

10

La figura 24 muestra una traza de análisis termo gravimétrico (TGA) obtenida a partir de una muestra de sarsasapogenina en forma H cristalina;

La figura 25 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma I cristalina;

20

La figura 26 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma I cristalina;

La figura 27 muestra una traza de análisis termo gravimétrico (TGA) obtenida a partir de una muestra de sarsasapogenina en forma I cristalina;

La figura 28 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma J cristalina;

148
148

La figura 29 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma J cristalina;

La figura 30 muestra una traza de análisis termo gravimétrico (TGA) obtenida a
5 partir de una muestra de sarsasapogenina en forma J cristalina;

La figura 31 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda =$
1.5406 Angstroms) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma K
cristalina;

10 La figura 32 muestra una traza de calorimetría de exploración diferencial (DSC) obtenida de una muestra de sarsasapogenina en forma K cristalina;

La figura 33 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda =$
15 1.5406 Angstroms) obtenida de una muestra de solvato de 3-metil-butanol de sarsasapogenina en forma L cristalina;

La figura 34 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda =$
1.5406 Angstroms) obtenida de una muestra de solvato THF de metanol de
20 sarsasapogenina en forma M cristalina;

La figura 35 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda =$
1.5406 Angstroms) obtenida de una muestra de solvato agua metanol de d
sarsasapogenina en forma N cristalina;

25

La figura 36 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de solvato de éter monometilo dietilenglicol de sarsasapogenina en forma O cristalina;

- 5 La figura 37 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de solvato de amino etanol de sarsasapogenina en forma P cristalina;

- 10 La figura 38 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) ($\lambda = 1.5406$ Angstroms) obtenida de una muestra de solvato de feniletilamina de sarsasapogenina en forma Q cristalina;

Ejemplos y descripción detallada de los dibujos

- 15 Los siguientes ejemplos no limitantes se suministran como ilustración adicional de la presente invención, pero sin limitación, y se discuten con referencia a los dibujos.

Equipo de ensayo

20

Las figuras acompañantes se obtienen en el siguiente equipo:

XRPD

- 25 Todos los patrones XRPD en esta solicitud se obtienen utilizando un difractómetro Bruker C2 equipado con una etapa XYZ, un microscopio de video láser y un detector de área HiStar. Los tiempos de recolección típicos fueron 200s. El tubo de

~~150~~
150

cobre sellado (radiación Cu K α : 1.5406 Angstroms) el voltaje y la corriente se establecieron en 40 kv y 40 mA respectivamente. Los rayos X ópticos en el aparato C2 consisten de un único espejo Gobel acoplado con un collimator pinhole de 0.3 mm de diámetro. La divergencia de rayo (tamaño efectivo del punto de rayos X) produce un valor de aproximadamente 4 mm.

DSC

Todos los datos DSC en esta solicitud se recolectan en un aparato TA Instruments Q1000 equipado con un auto muestreador y carrusel capaz de soportar 50 muestras. La calibración de temperatura y energía estándar es indio. Las muestras se calientan en un a proporción de 10°C por minuto entre 20 y 210 °C bajo purga de N₂. Entre 1 y 5 mg de cada muestra se utiliza. Las muestras no solvatadas se examinan en una bandeja de aluminio sellada no herméticamente. Las muestras solvatadas se examinan utilizando bandejas selladas herméticamente para evitar el daño al aparato DSC.

TGA

Todos los datos TGA en esta solicitud se recolectan en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500. Se calibra el instrumento con níquel/alumel de acuerdo con las instrucciones del fabricante y un índice de exploración de 10° C por minuto se emplea junto con una purga de nitrógeno. Típicamente, el tamaño de la muestra es de 10-20 mg y cada material se carga dentro de cubetas DSC de aluminio montadas en el interior de crisoles de platino. Ambos contenedores se destaran antes de cualquier grabación.

(S)
(S)

Materiales de Partida

Muestras de sarsasapogenina comercialmente disponibles de compran de Steraloids Inc.

5

Se analizan las muestras y se definen como forma B por nuestra nomenclatura.

Ejemplo 1

10 Forma Cristalina A (hemi solvato de acetona)

Se disuelve sarsasapogenina (50 g) en acetona (2500 ml) al calentar a reflujo con agitación. Después de 30 minutos se le permite a la solución enfriar. A 25° C se aplica un baño de hielo y se enfría la solución a 10° C. Se filtra el sólido y se lava con acetona (100 ml) para producir similares a placa blanca. Se seca el sólido en un horno de vacío a 50° C durante 16 horas para producir 37.85 g del material, que se caracteriza por XRPD como forma A según nuestra nomenclatura. Las XRPD, DSC, TGA se muestran en las Figuras 4 a 6 de los dibujos acompañantes.

20 Ejemplos 2 y 3

Forma Cristalina B

Ejemplo 2

25

152
152

Una muestra de la anterior tanda (2.32 g) se seca en un horno de vacío a 90° C durante 3 días para producir la forma B. La traza XRPD correspondiente se muestra en la Figura 1 de los dibujos acompañantes.

5 Ejemplo 3

Se carga sarsasapogenina (240 g) en un frasco de 20 litros seguido por acetona (14.4 litros) y se calienta la mezcla a reflujo con agitación para disolver el sólido. La solución nebulosa resultante se calienta a reflujo durante aproximadamente 2.5 horas y se filtra caliente a través de un papel de filtro GG/54. Se calienta la mezcla a reflujo para redissolver los sólidos y luego se le permite enfriar lentamente con agitación. Adicionalmente se enfría la mezcla con un baño de hielo/agua a +2° C y los sólidos se cosechan por filtración en un papel de filtro GG/54 (aproximadamente 30 minutos). El sólido se lava con acetona fría (+5° C; 360 ml).

15

El sólido crudo se resuspende en agua desmineralizada (3200 ml) a 60-66° C durante aproximadamente 2 horas. Se filtra el producto caliente (aproximadamente 60 segundos) y se lava con agua desmineralizada (20° C; 2 x 480 ml). Se seca el sólido en un horno de vacío a 70° C para producir la forma B (193.7 g, 81% de rendimiento). La muestra se analiza para 0.3% de agua por análisis Karl Fisher.

20

Las XRPD, DSC y TGA se muestran en las Figuras 1 a 3 de los dibujos acompañantes.

25 Ejemplos 4, 5 y 6

Forma Cristalina C (hidrato)

Ejemplo 4

Se absorbe sarsasapogenina (99.4 g) en sílice (aproximadamente 200 g) utilizando diclorometano (2 litros). The material se empaca en la parte superior de una columna que contiene sílice (2 kg). La cromatografía utilizando acetato de etilo/diclorometano (1:19) como eluyente proporciona un producto (89.1 g) que se recristaliza a partir de acetona (3 litros) para producir una torta húmeda de acetona (81.2 g). Este material se recristaliza adicionalmente a partir de acetona (2.75 litros) para producir un sólido que se seca a 50° C durante la noche. La espectroscopia RMN ¹H indica la presencia de aproximadamente 0.5% acetona, de modo que se emprende secado adicional a 80° C durante la noche para producir sarsasapogenina (71.2 g) como un polvo blanco, que se caracteriza por XRPD como forma C según nuestra nomenclatura, punto de fusión 203.7-206.5° C. El análisis elemental resulta de C 76.69%; H 10.51% que es consistente con el valor teórico para C₂₇H₄₄O₃·0.33 H₂O. El contenido de agua por análisis Karl-Fischer es de 1.41% p/p.

Las XRPD, DSC y TGA se muestran en las Figuras 7 a 9 de los dibujos acompañantes.

Ejemplo 5

Exposición del solvato de acetona con una humedad del 50% o más alta que lleve a la formación de la forma C.

Ejemplo 6

154
154

Se suspende sarsasapogenina (100 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1 ml).

La mezcla se calienta a 70° C durante la noche y se le permite enfriar durante un periodo de 12 horas. El precipitado se filtra, se seca y se muestra por ser la forma

5 C.

Ejemplos 7, 8 y 9

Forma Cristalina D (solvato de etanol)

10

Ejemplo 7

Se disuelve sarsasapogenina (3.28 g) en etanol (65 ml) al calentar a reflujo. La mezcla se le permite enfriar y se agita durante la noche a temperatura ambiente.

15 Adicionalmente se enfría la mezcla en un baño de hielo durante 1-2 horas y se filtra. El sólido se lava con etanol frío (10 ml) y se seca en un horno de vacío para producir la forma D (3.0 g). La muestra se analiza para 1% de agua por análisis Karl Fisher

Las XRPD, DSC y TGA se muestran en las Figuras 10 a 12 de los dibujos
20 acompañantes.

Ejemplo 8

Se disuelve sarsasapogenina (3.48 g) en etanol (65 ml) al calentar a reflujo. La
25 mezcla se le permite enfriar y se agita durante la noche a temperatura ambiente.

Adicionalmente se enfría la mezcla en un baño de hielo durante 1-2 horas y se

188
155

filtra. El sólido se lava con agua y se seca en un horno de vacío para producir la forma D (3.2 g). La muestra se analiza para 0.8% de agua por análisis Karl Fisher.

Ejemplo 9

5

Se disuelve sarsasapogenina (3.57 g) en etanol (70 ml) al calentar a reflujo. Se agrega agua (9 ml), causando alguna precipitación. Se agrega etanol adicional (30 ml) para realizar la disolución. La mezcla se le permite enfriar y se agita durante la noche y durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, el sólido se lava con agua y se seca en un horno de vacío para producir la forma D (3.18 g). La muestra se analiza para 0.8% de agua por análisis Karl Fisher.

10

Ejemplo 10

15

Forma Cristalina H (no hidratada o solvatada)

Se calienta una muestra del solvato de etanol (forma D) a 130° C (es decir anterior a la temperatura de desolvatación) en un horno de vacío que resulta en "forma H".

20

Las XRPD, DSC y TGA se muestran en las Figuras 22 a 24 de los dibujos acompañantes.

Ejemplo 11

25

Forma Cristalina G (solvato de *n*-butanol)

186
196

Se suspende sarsasapogenina (100 mg) en *n*-butanol (2 ml). La mezcla se calienta a 70° C durante 1 hora y se le permite enfriar durante un periodo de 3 horas. El precipitado se filtra, se seca y se muestra para ser el solvato de *n*-butanol.

5

Las trazas XRPD, DSC y TGA se muestran en las Figuras 19 a 21 de los dibujos acompañantes.

Ejemplo 12

10

Forma Cristalina E (solvato de *n*-propanol)

15

Se suspende sarsasapogenina (100 mg) en *n*-propanol (2 ml). La mezcla se calienta a 70° C durante 1 hora y se le permite enfriar durante un periodo de 3 horas. El precipitado se filtra, se seca y se muestra para ser el solvato de *n*-propanol.

20

Las trazas XRPD, DSC y TGA se muestran en las Figuras 13 a 15 de los dibujos acompañantes.

Ejemplo 13

Forma Cristalina F (solvato de *iso*-propanol)

25

Se suspende sarsasapogenina (100 mg) en *iso*-propanol (2 ml). La mezcla se calienta a 70° C durante 1 hora y se le permite enfriar durante un periodo de 3

157
157

horas. El precipitado se filtra, se seca y se muestra para ser el solvato de *iso*-propanol.

Las trazas XRPD, DSC y TGA se muestran en las Figuras 16 a 18 de los dibujos
5 acompañantes.

Ejemplo 14

Forma I (0.3-hidrato)

10

Se almacena sarsasapogenina (forma H; 50 mg) a 40° C y 75% de humedad relativa durante 18 días para proporcionar la forma I.

Las trazas XRPD, DSC y TGA se muestran en las Figuras 25 a 27 de los dibujos
15 acompañantes.

Ejemplo 15

Forma J (solvato de *terc*-butil metil éter)

20

Se agita sarsasapogenina (300 mg) en *terc*-butil metil éter a 50° C durante 5 min. La mezcla se le permite enfriar y se agita durante la noche. El sólido se cultiva por filtración, se lava con *terc*-butil metil éter (4 ml) y se deja al aire para proporcionar la forma J.

25

Las trazas XRPD, DSC y TGA se muestran en las Figuras 28 a 30 de los dibujos acompañantes.

158
158**Ejemplo 16****Forma K (hemi-solvato de metanol)**

5

Se recristaliza la sarsasapogenina a partir de metanol para proporcionar la forma K.

10

Las trazas XRPD y DSC se muestran en las Figuras 31 y 32 de los dibujos acompañantes.

Ejemplo 17**Forma L (solvato de 3-metil-1-butanol)**

15

Se recristaliza la sarsasapogenina a partir de 3-metil-1-butanol para proporcionar la forma L.

20

La traza XRPD se muestra en la Figura 33 de los dibujos acompañantes y las dimensiones de célula unitaria, ángulos y grupos de espacio se muestran en la Tabla 1 anterior.

Ejemplo 1825 **Forma M (solvato de mono-metanol, hemi-THF)**

189
189

Se recristaliza la sarsasapogenina a partir de una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (THF) que contiene un equivalente mol de raffinosa, para proporcionar la forma M.

- 5 La traza XRPD se muestra en la Figura 34 de los dibujos acompañantes y las dimensiones de célula unitaria, ángulos y grupos de espacio se muestran en la Tabla 1 anterior.

Ejemplo 19

10

Forma N (mono-metanol, mono-aqua solvate)

- Se recristaliza la sarsasapogenina a partir de una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (THF) que contiene un equivalente mol de sucrosa, para
15 proporcionar la forma N.

La traza XRPD se muestra en la Figura 35 de los dibujos acompañantes y las dimensiones de célula unitaria, ángulos y grupos de espacio se muestran en la Tabla 1 anterior.

20

Ejemplo 20

Forma O (solvato de dietilenglicol monometil éter)

- 25 Se recristaliza la sarsasapogenina a partir de dietilenglicol monometil éter para proporcionar la forma O.

160

La traza XRPD se muestra en la Figura 36 de los dibujos acompañantes y las dimensiones de célula unitaria, ángulos y grupos de espacio se muestran en la Tabla 1 anterior.

5 **Ejemplo 21**

Forma P (solvato de aminoetanol)

Se recristaliza la sarsasapogenina a partir de aminoetanol para proporcionar la forma P.

La traza XRPD se muestra en la Figura 37 de los dibujos acompañantes y las dimensiones de célula unitaria, ángulos y grupos de espacio se muestran en la Tabla 1 anterior.

15

Ejemplo 22

Forma Q (solvato de feniletilamina)

Se recristaliza la sarsasapogenina a partir de feniletilamina para proporcionar la forma Q.

La traza XRPD se muestra en la Figura 38 de los dibujos acompañantes y las dimensiones de célula unitaria, ángulos y grupos de espacio se muestran en la Tabla 1 anterior.

25

(6)

161

Los anteriores describen la presente invención ampliamente, sin limitación. Las variaciones y modificaciones serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica se entiende que se incluyen en el alcance de la solicitud y cualquier patente resultante.

REIVINDICACIONES

1. La sarsasapogenina en la forma de forma cristalina H como se define aquí o en la forma de un solvato cristalino o hidrato.
- 5 2. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1, en una cualquiera o mas de sus formas cristalinas Gen1, Gen2, Gen3, Gen4, A, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q y R como se define aquí.
- 10 3. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina Gen1.
4. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina Gen2.
- 15 5. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina Gen3.
6. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina Gen4 o R.
- 20 7. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina A.
- 25 8. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina C.

9. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina D.

10. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina E.

11. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina F.

12. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina G.

13. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina H.

14. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina I.

15. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina J.

16. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina K.

17. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina L.

18. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina M.
19. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina N.
20. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina O.
21. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina P.
22. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina Q.
23. El hidrato de sarsasapogenina.
24. El hidrato de sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 23, que es a mono-hidrato o nominalmente un 0.5-hidrato, que incluye por ejemplo un 0.3-hidrato.
25. El solvato de sarsasapogenina.
26. El solvato de sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 25, que se forma con un disolvente orgánico que se selecciona entre los disolventes que contienen al menos un heteroátomo que es que es más electronegativo que el carbono.

165

27. El solvato de sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 25, que se forma con un disolvente orgánico que se selecciona entre los disolventes que contienen un sistema conjugado o aromático de enlaces carbono/carbono insaturados.
28. El solvato de sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el disolvente se selecciona a partir de cetonas, alcoholes, éteres, ésteres, disolventes aromáticos, formas sustituidas de cualquiera de los anteriores y, cuando es posible, mezclas de estos uno con el otro, con otros disolventes orgánicos y/o con agua.
29. El solvato de sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el disolvente se selecciona de: acetona, metil etil cetona, metil iso-butil cetona, metanol, etanol, n- propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, 3-metil-1-butanol, aminoetanol, feniletilamina, t-butil metil éter, dietilenglicol monometil eter, tetrahidrofurano, formato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de i-propilo, acetato de etilo, o-xileno, m-xileno, p-xileno, tolueno, cumeno, heptano, ciclohexano o mezclas de estos.
30. El solvato de sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el disolvente es una mezcla o combinación de cualquiera de los siguientes y agua: acetona, metil etil cetona, metil iso-butil cetona, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, t-butanol, 3-metil-1-butanol, aminoetanol, feniletilamina, t-butil metil éter, dietilenglicol monometil éter, tetrahidrofurano, formato de etilo, acetato de n-butilo,

acetato de *i*/propilo, acetato de etilo, o-xileno, m-xileno, p-xileno, tolueno, cumeno, heptano, ciclohexano o mezclas de estos.

5 31. Un compuesto seleccionado de: solvato de hemi-acetona sarsasapogenina; solvato de mono-acetona sarsasapogenina; solvato de de etanol sarsasapogenina; solvato de *n*-butanol sarsasapogenina; solvato de *n*-propanol sarsasapogenina; solvato de *iso*-propanol sarsasapogenina; solvato de mono-*terc*-butanol sarsasapogenina; solvato de 3-metil-1-butanol sarsasapogenina; solvato de hemi-metanol sarsasapogenina; solvato de *terc*-butil metil éter sarsasapogenina; solvato de metanol THF sarsasapogenina; solvato de agua metanol sarsasapogenina; solvato de dietilenglicol monometil éter sarsasapogenina; solvato de aminoetanol sarsasapogenina; solvato de feniletilamina sarsasapogenina; y solvato THF sarsasapogenina.

10

15

32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20 en forma cristalina.

33. Sarsasapogenina amorfa.

20

34. Un método para purificación de sarsasapogenina, particularmente pero no exclusivamente en una escala de fabricación comercial, que comprende formar cristales de sarsasapogenina hidratados en la forma C como se define aquí y posteriormente secar los cristales de sarsasapogenina hidratados para formar relativamente sarsasapogenina cristalina no hidratada no solvatada sustancialmente pura.

25

167
167

35. Un método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde los cristales de sarsasapogenina hidratados se forman mediante suspensión, en agua o un medio orgánico acuoso, se precipita sarsasapogenina a partir de un disolvente orgánico.

5

36. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el disolvente orgánico es acetona.

37. Un método para purificación de sarsasapogenina, particularmente pero no exclusivo en una escala de fabricación comercial, que comprende sarsasapogenina disuelta en una mezcla de alcano/disolvente de cetona y se precipita la sarsasapogenina a partir de la solución resultante como sarsasapogenina cristalina relativamente no hidratada no solvatada sustancialmente pura.

10

15

38. Un método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el alcano es heptano.

39. Un método de acuerdo con la reivindicación 37 o reivindicación 38, en donde la cetona es acetona.

20

40. La sarsasapogenina, en forma sustancialmente pura, cuando se prepara por un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 39.

25

41. Un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33 y 40, sustancialmente

libre de otra forma de sarsasapogenina y/o sustancialmente libre de otras sapogeninas esteroides y/o saponinas esteroides.

5 42. Un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33, 40 y 41, en al menos aproximadamente ,0% en peso de la forma pura.

10 43. Un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33 y 40 en al menos aproximadamente 90% en peso de la forma pura.

15 44. Un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33 y 29 en al menos aproximadamente 9,% en peso de la forma pura.

20 45. Un proceso para obtener sarsasapogenina de grado comestible o farmacéutico o un derivado de esta, en donde al menos una etapa del proceso incluye preparar un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33 y 40 a 44.

25 46. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el material se prepara en la forma física de un sólido seco asilado o en un medio líquido tal como una suspensión de cristal.

47. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, o reivindicación 46, adicionalmente comprende formular la sarsasapogenina resultante de

169
169

grado comestible o farmacéutico o un derivado de esta, dentro de un medicamento, producto alimenticio, suplemento alimenticio, bebidas o suplemento de bebidas.

5 48. Un método para ajustar la sarsasapogenina entre formas seleccionadas de la forma amorfa y las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, Gen1, Gen2, Gen3 y Gen4 como se define aquí, que comprende preparar una solución de una primer tal forma de
10 sarsasapogenina en un disolvente orgánico apropiado o mezcla de disolvente, opcionalmente en la presencia de agua, y se precipita la sarsasapogenina de allí, para obtener la forma ajustada de sarsasapogenina.

49. Un método de acuerdo con la reivindicación 48, en donde la forma
15 ajustada de sarsasapogenina comprende un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33 y 40 a 44.

50. Un método para ajustar el nivel de hidratación de sarsasapogenina,
20 comprende preparar una solución de una primero forma de sarsasapogenina en un disolvente orgánico apropiado o mezcla de disolvente, opcionalmente en la presencia de agua, y se precipita la sarsasapogenina de esta, para obtener la sarsasapogenina en dicho nivel de hidratación ajustado.

25

51. Un método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde la forma ajustada de sarsasapogenina comprende un material de acuerdo con la reivindicación 8 o reivindicación 24.

5 52. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, adicionalmente comprende preparar un derivado de sarsasapogenina del material inicial obtenido.

10 53. Un método de acuerdo con la reivindicación 52, en donde el derivado es una prodroga de sarsasapogenina.

15 54. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 53, adicionalmente comprende formular la sarsasapogenina resultante de grado comestible o farmacéutico o un derivado de esta dentro de un medicamento, producto alimenticio, suplemento alimenticio, bebidas o suplemento para bebidas.

20 55. La sarsasapogenina o un derivado de esta, cuando se prepara por un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 54.

25 56. Un método para preparar una prodroga de sarsasapogenina, que comprende esterificar un material de sarsasapogenina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33, 40 a 44 y 55.

57. Una prodroga de sarsasapogenina, que se obtiene por un método de acuerdo con la reivindicación 56.

171

58. Un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33, 40 a 44, 55, y 57, para uso como un medicamento, producto alimenticio, suplemento alimenticio, bebidas o suplemento para bebidas.
59. Una composición comprende un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33, 40 a 44, 55 y 57 en mezcla con uno o más componentes seleccionados de uno o más de otros materiales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, otra forma de sarsasapogenina, cualquier otro material biológicamente activo, y cualquier material biológicamente inactivo.
60. Una composición de acuerdo con la reivindicación 59, en donde la otra forma de sarsasapogenina, cuando está presente, es de forma cristalina B como se define aquí.
61. Una composición de acuerdo con la reivindicación 59 o reivindicación 60, para uso como un medicamento, producto alimenticio, suplemento alimenticio, bebidas o suplemento para bebidas.
62. Un método para preparar una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 59 a 61, comprende mezclar un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33, 40 a 44, 55 y 57 con uno o más componentes adicionales seleccionados de uno o más de otros

582
172
117

materiales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33, 40 a 44, 55 y 57, otra forma de sarsasapogenina, cualquier otro material biológicamente activo, y cualquier material biológicamente inactivo y cualquier combinación de estos.

5

63. El uso de un material o composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33, 40 a 44, 55 y 77 a 61 en la fabricación de un medicamento, producto alimenticio, suplemento alimenticio, bebidas o suplemento para bebidas.

10

64. El uso de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el medicamento, producto alimenticio, suplemento alimenticio, bebidas o suplemento para bebidas es para el aumento de función cognitiva o para el tratamiento de una condición seleccionada de: obesidad y síndromes de obesidad diabetes, disfunción cognitiva, y condiciones aliadas; condiciones caracterizadas por una deficiencia en el número de receptor de unión de membrana o función; neurodegeneración no cognitiva; degeneración neuromuscular no cognitiva; neurodegeneración sensora-motora; y pérdida de la función del receptor en la ausencia del deterioro cognitivo, neural o neuromuscular.

15

20

65. Un método aumento no terapéutico de la función cognitiva en un humano o un animal no humano o para el tratamiento de un humano o un animal no humano que sufre de, o es susceptible a, una condición seleccionada de: obesidad y síndromes de obesidad diabetes, disfunción cognitiva, y condiciones relacionadas; condiciones

25

173
172

5 caracterizadas por una deficiencia en el número de receptor de unión de membrana o función; neurodegeneración no cognitiva; degeneración neuromuscular no cognitiva; neurodegeneración sensora-motora; y pérdida de la función del receptor en la ausencia del deterioro cognitivo, neural o neuromuscular, que comprende administrar a dicho humano o animal no humano una cantidad efectiva de un material o composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 a 6, 7 a 16, 17 a 22, 23, 24, 25 a 29, 30, 31 a 33, 40 a 44, 55 y 57 a 61.

10 66. Un método de acuerdo con la reivindicación 65, en donde el animal es un humano.

174

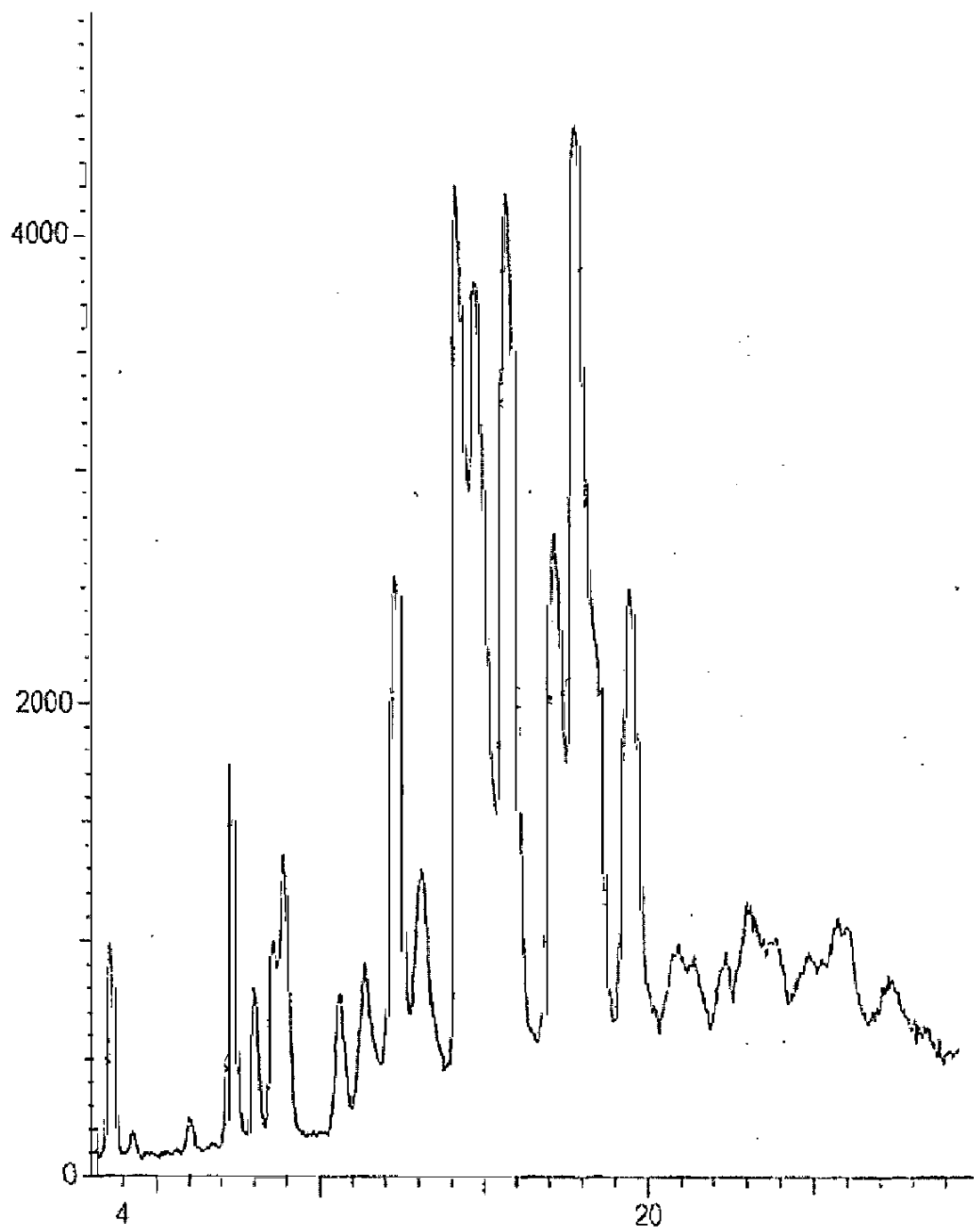
COMPUESTOS QUÍMICOS

Resumen: La invención suministra sarsasapogenina en formas amorfas, cristalina, solvatada e hidratada novedosas, y el uso de ésta en la elaboración de

5 sarsasapogenina grado farmacéutico o comestible y sus derivados.

195
179

1 / 28



Escala 2-Teta

FIG. 1

TÉCNICA ANTERIOR

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

176
176

2 / 28

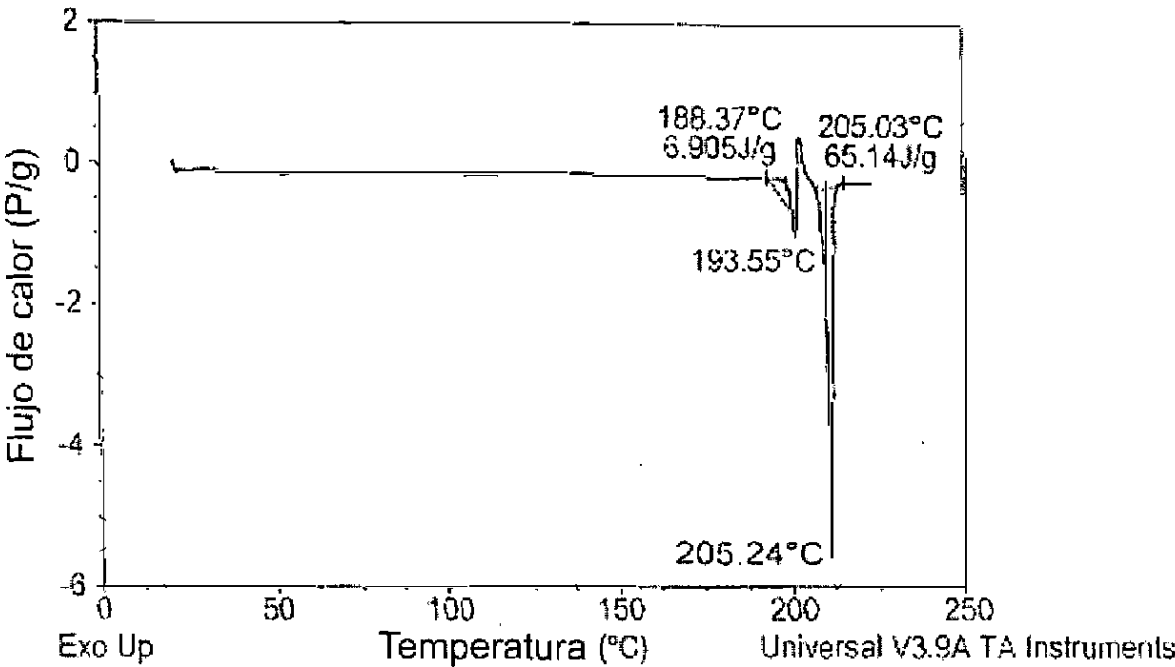


FIG. 2
TÉCNICA ANTERIOR

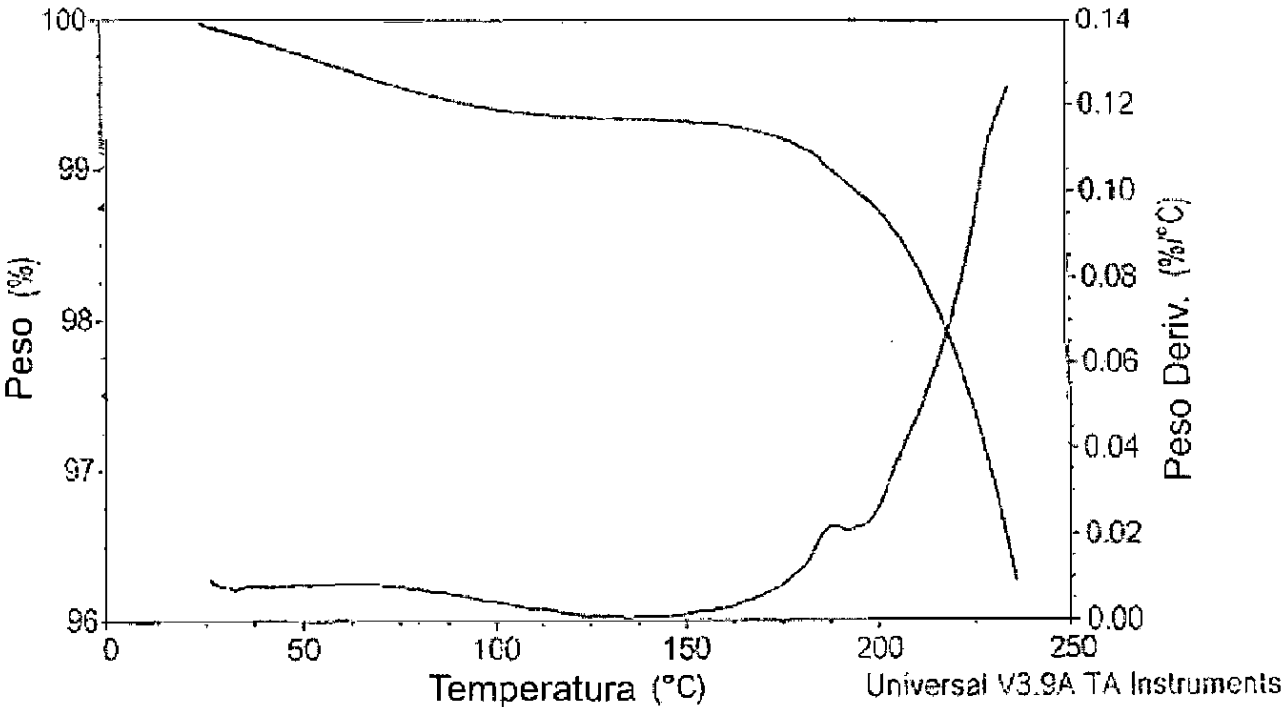
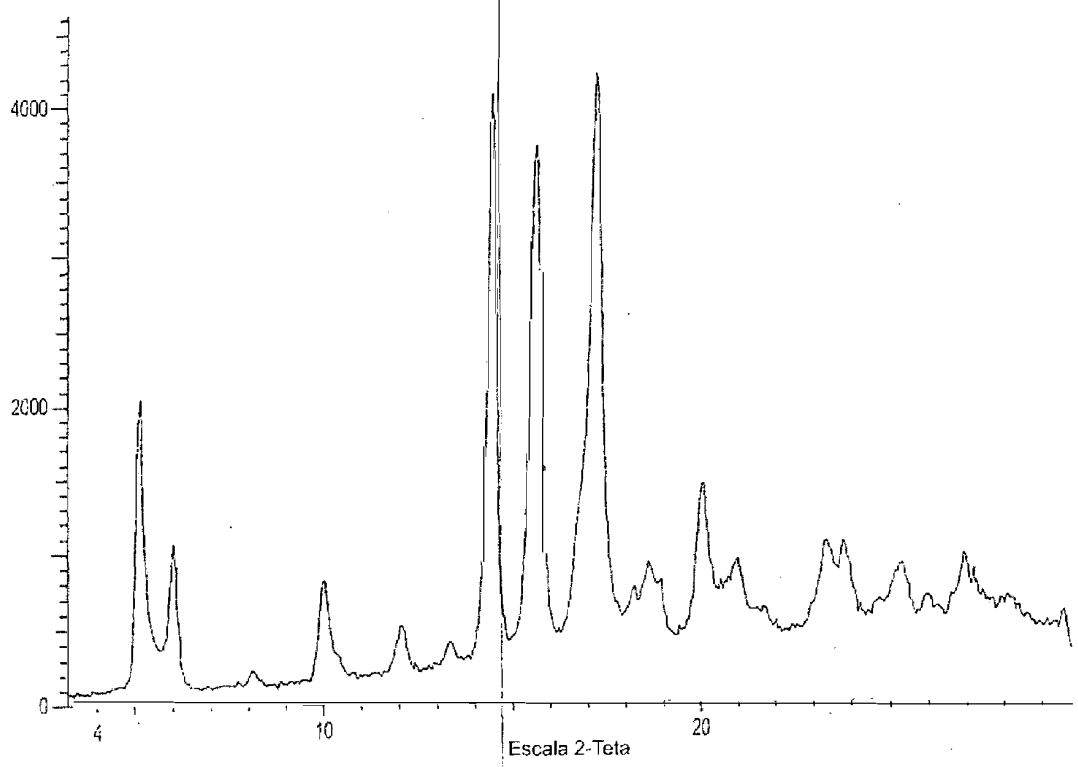


FIG. 3
TÉCNICA ANTERIOR

~~SECRET~~



Escala 2-Teta

FIG. 4

4 / 28

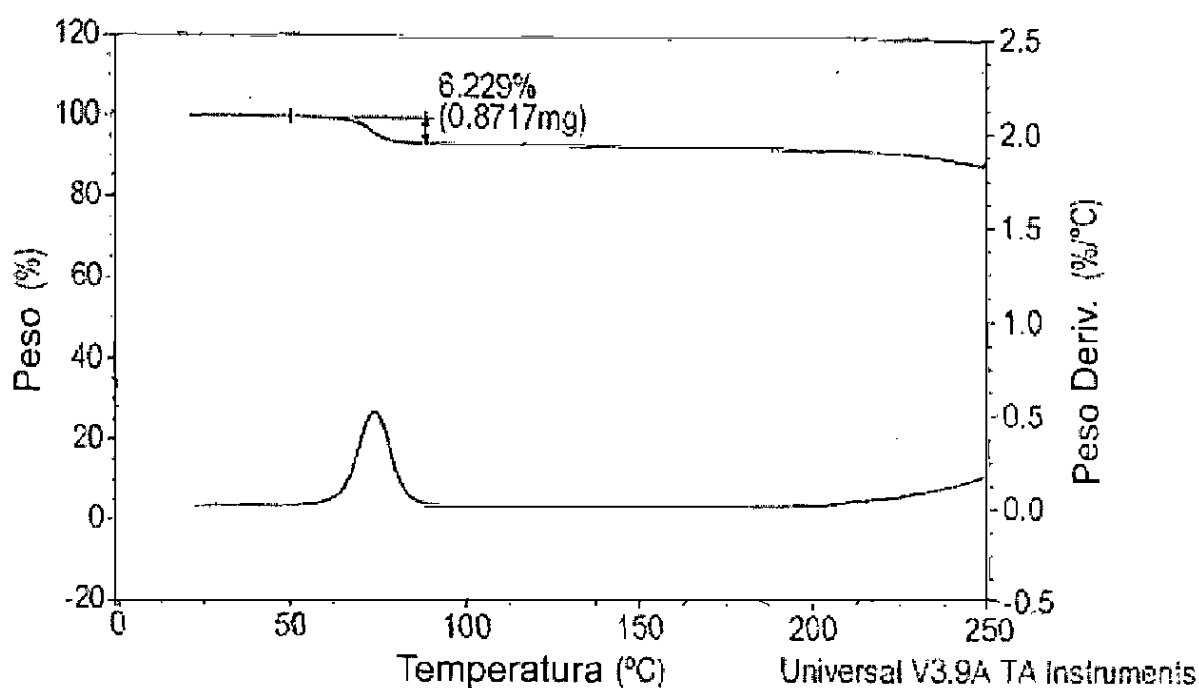


FIG. 5

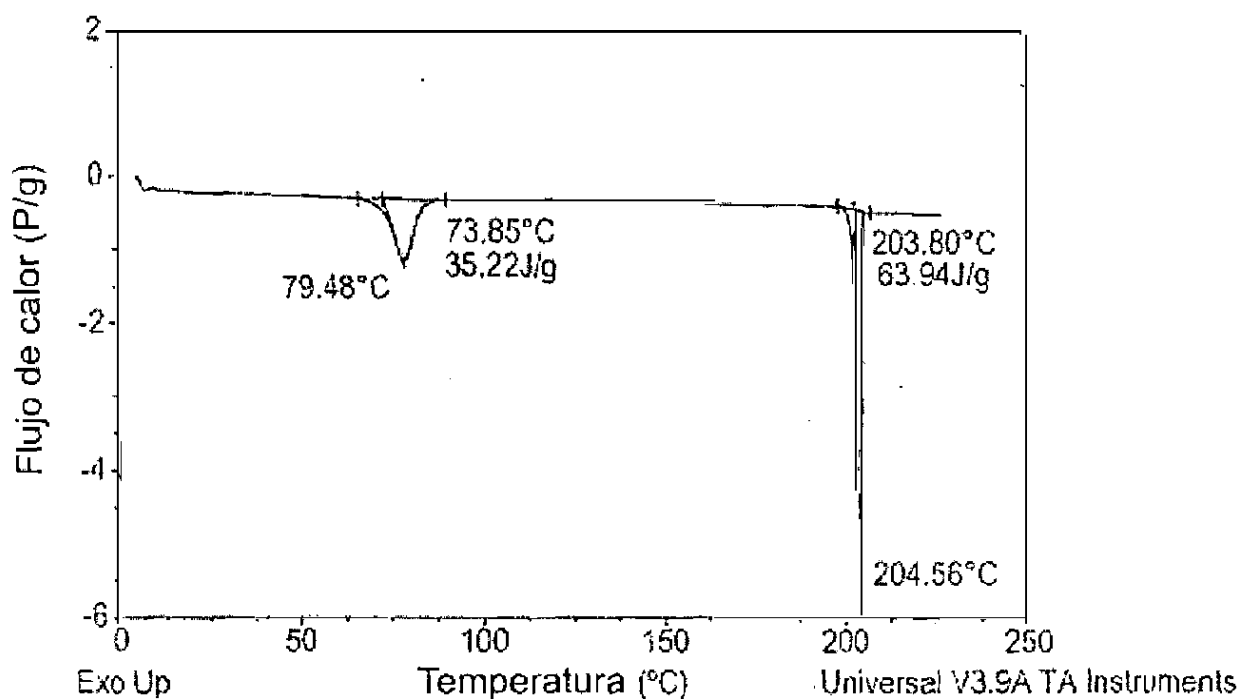


FIG. 6

179

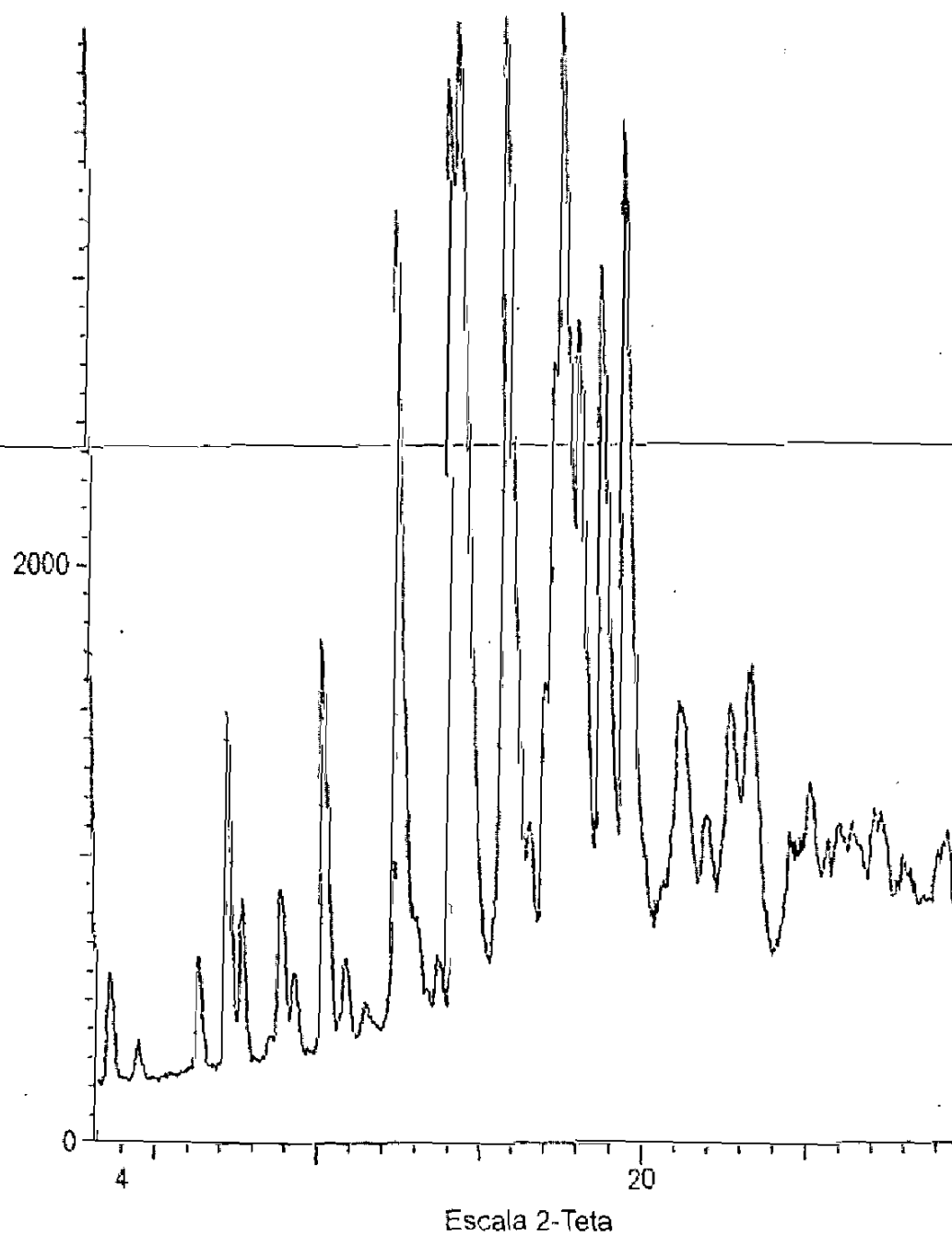


FIG. 7

6 / 28

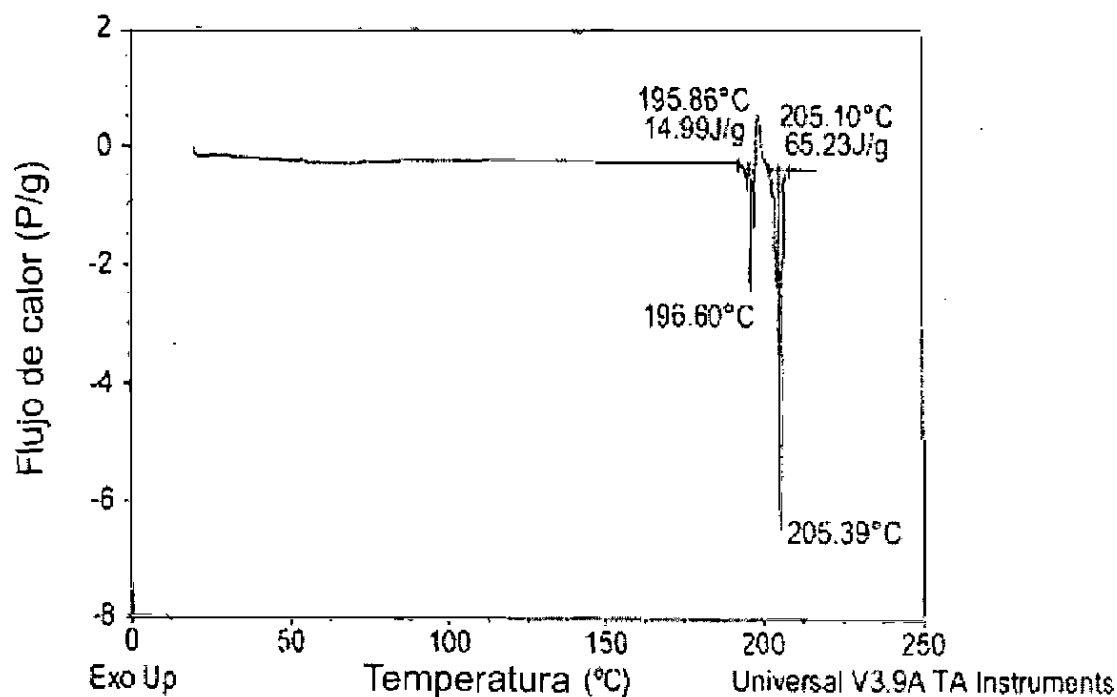


FIG. 8

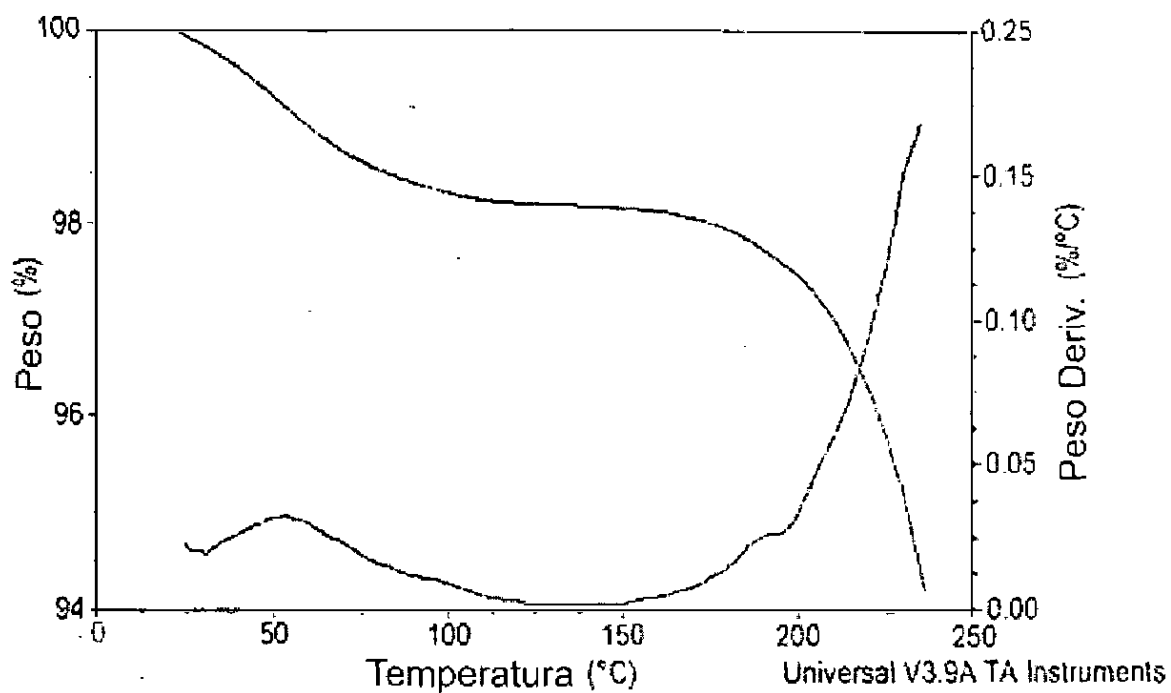


FIG. 9

81

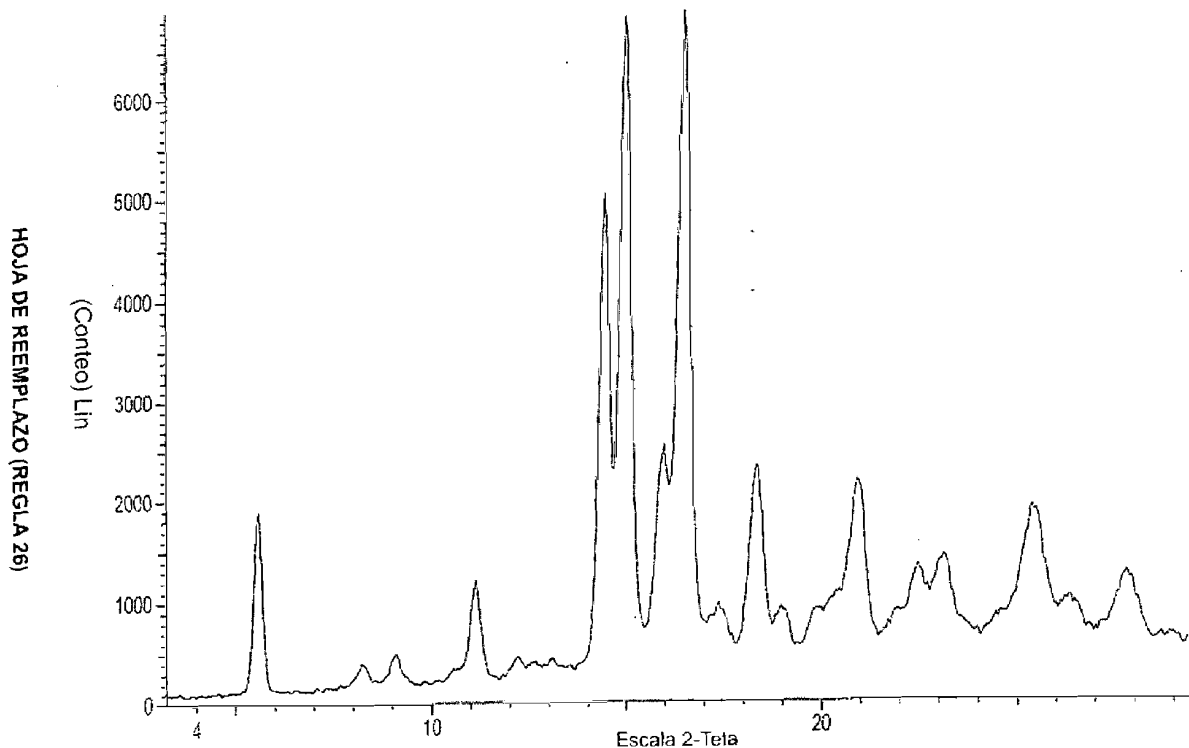


FIG. 10

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

8 / 28

182
182

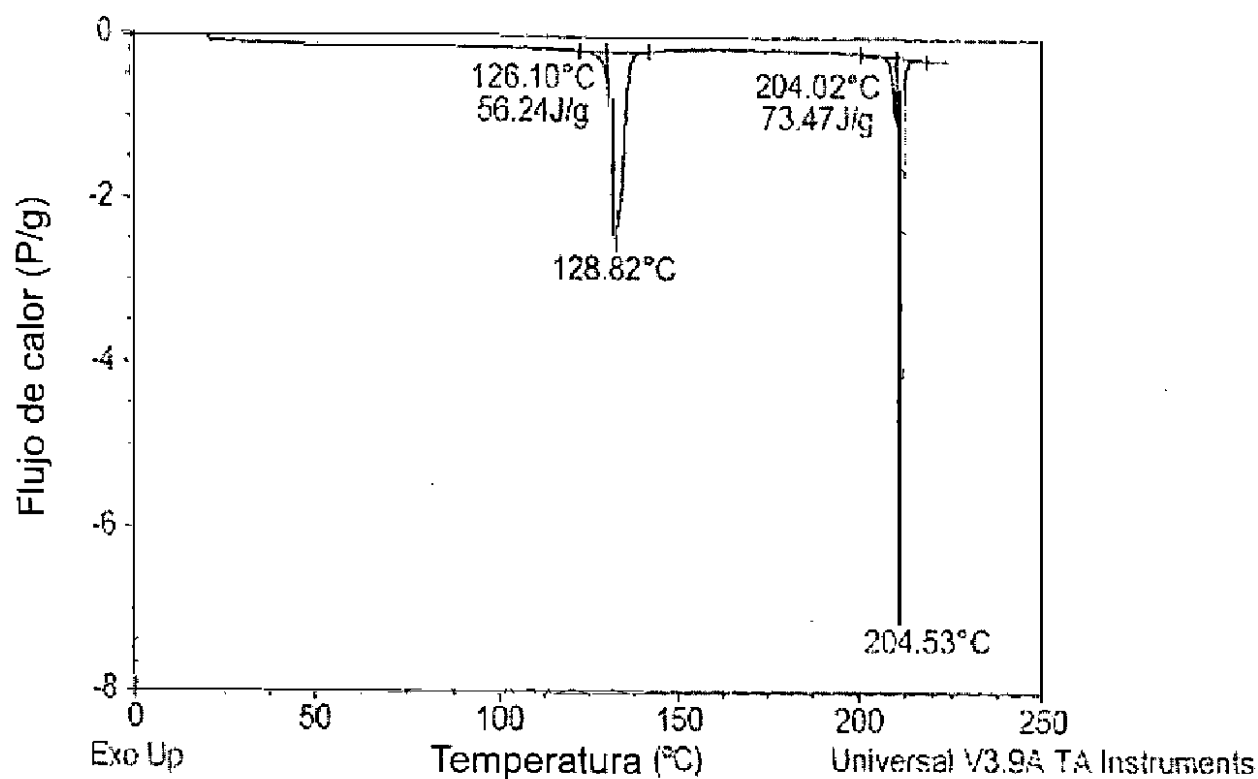


FIG. 11

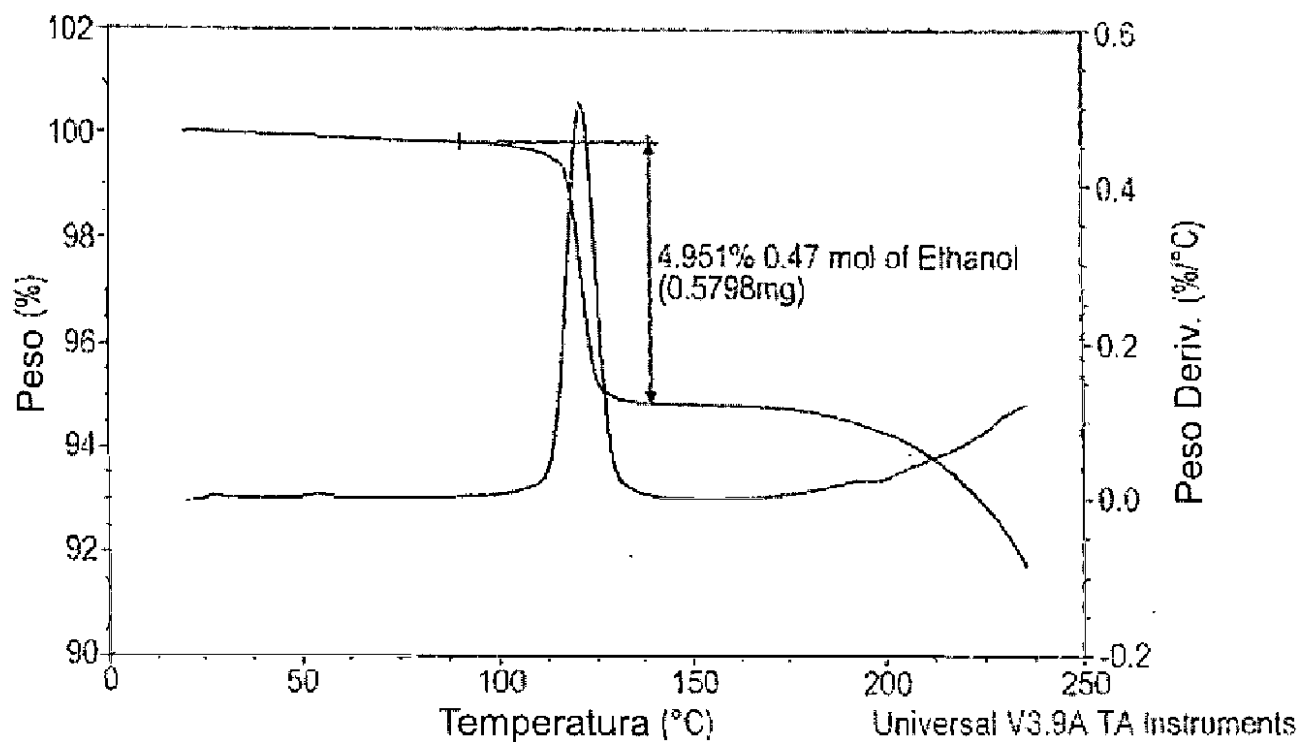


FIG. 12

9/28

183

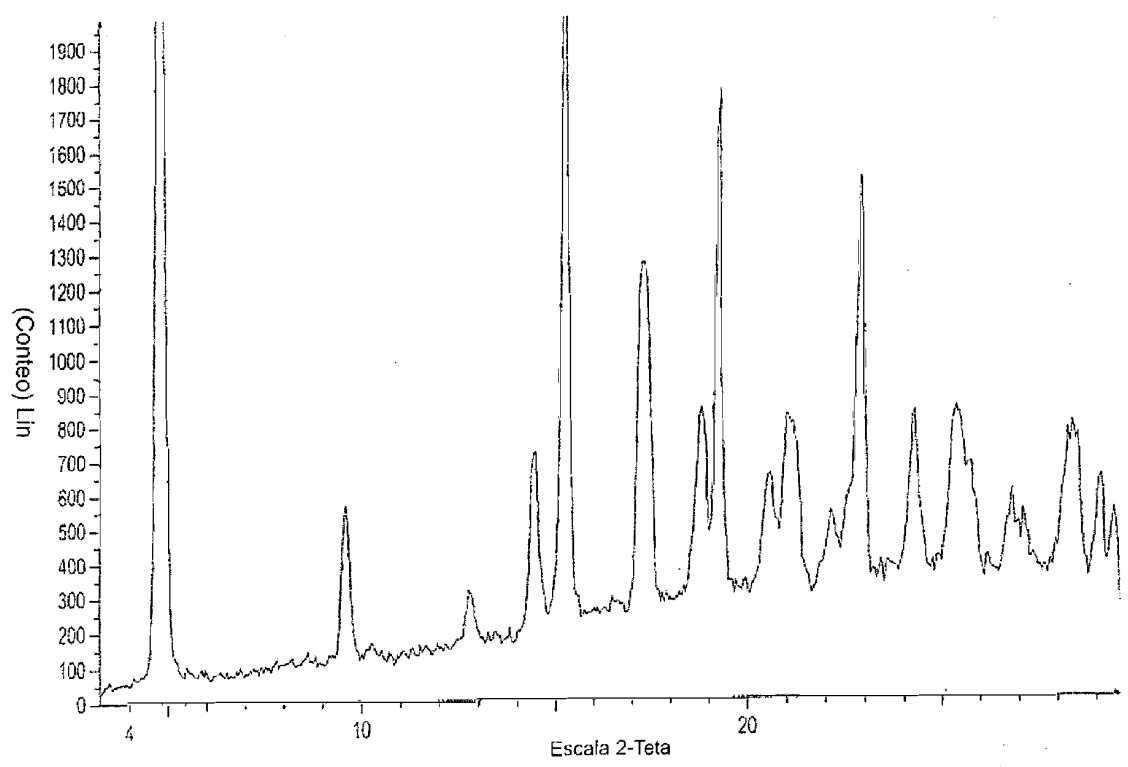


FIG. 13

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

10 / 28

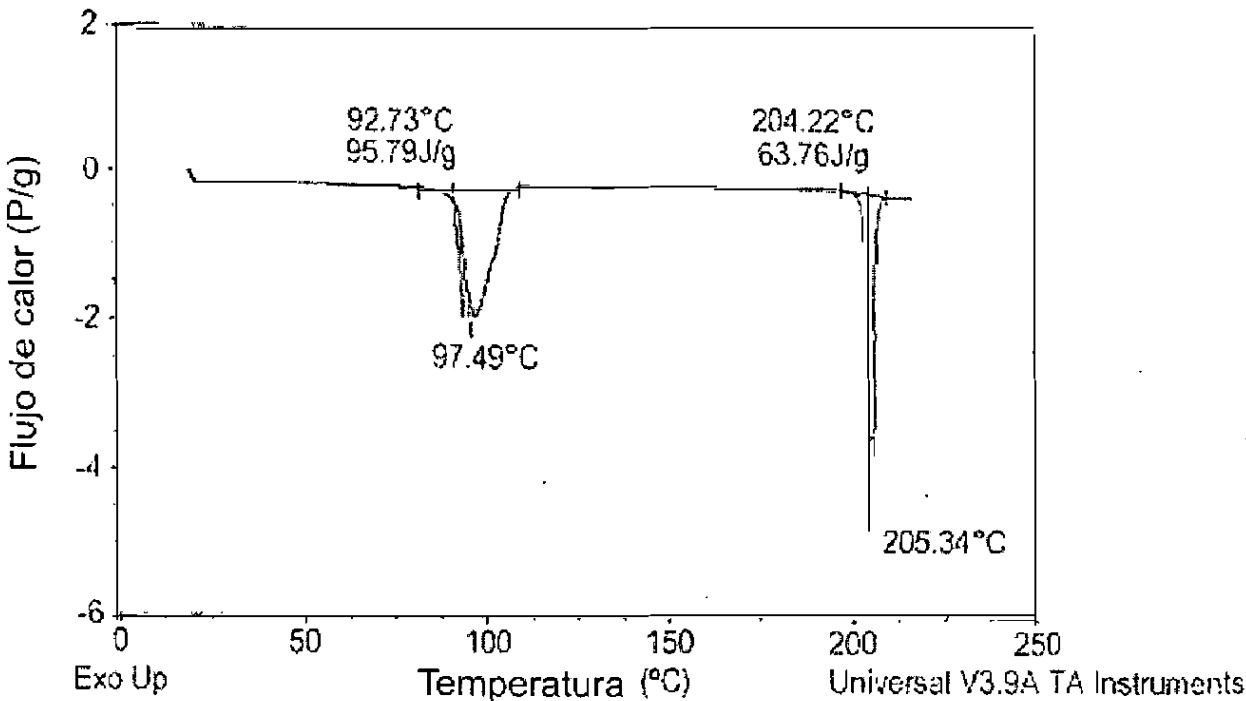


FIG. 14

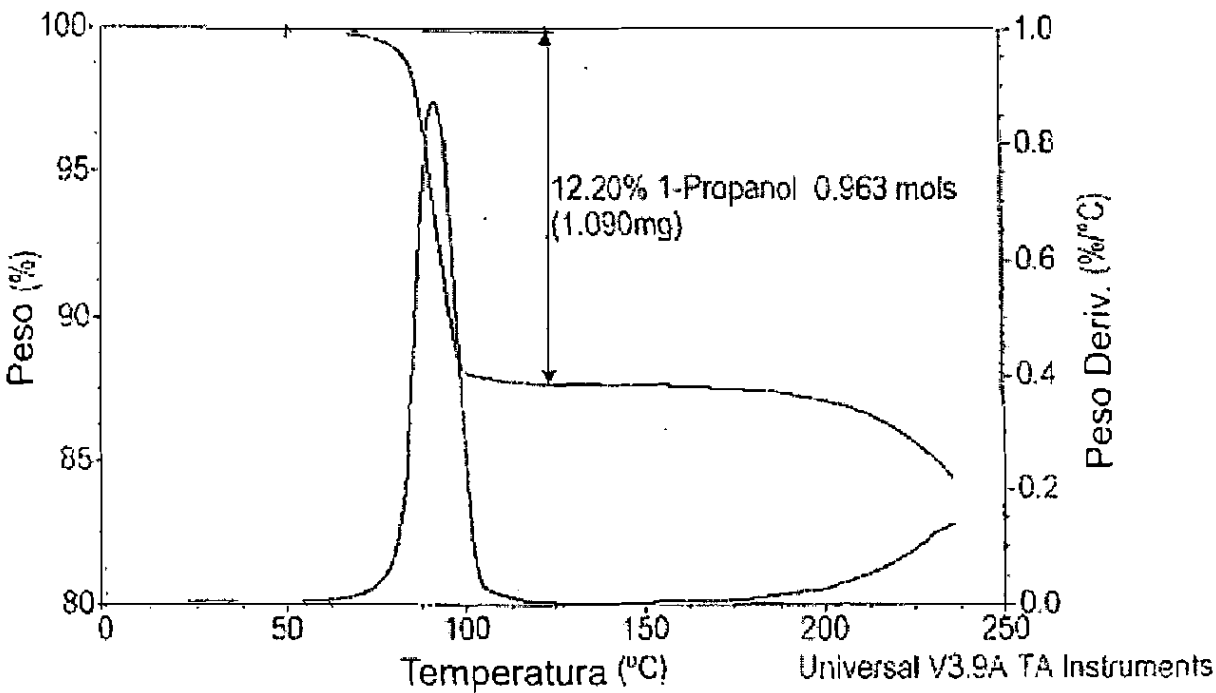


FIG. 15

[Handwritten signature]

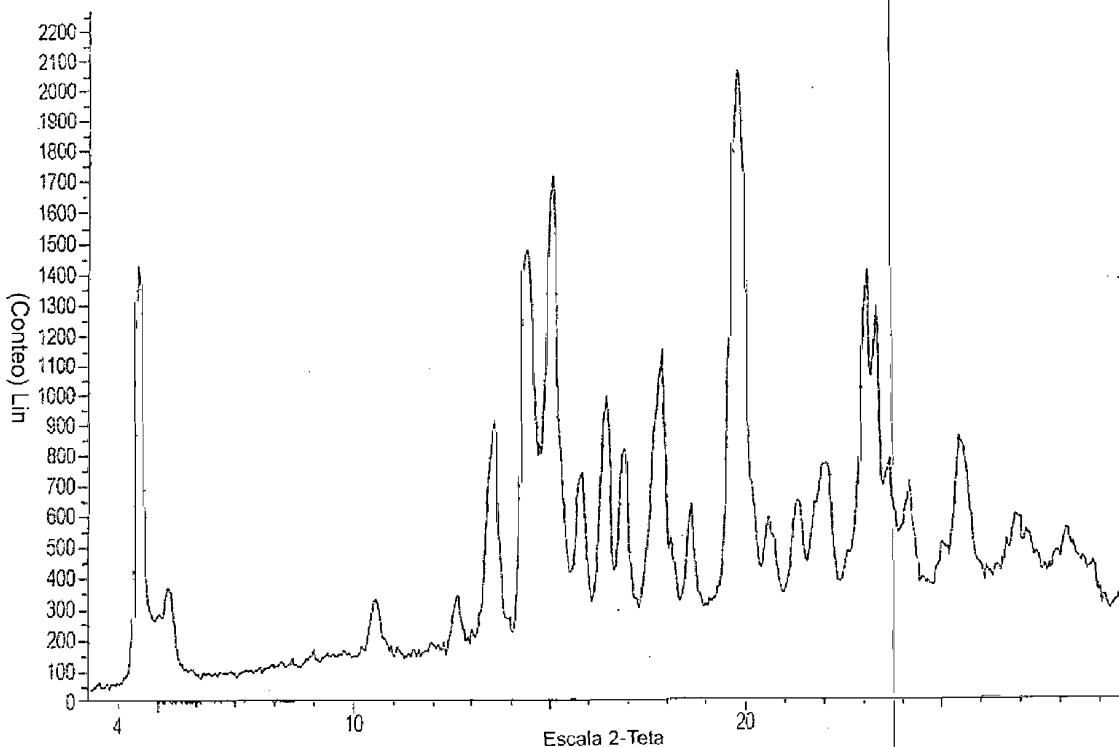


FIG. 16

186
186

12 / 28

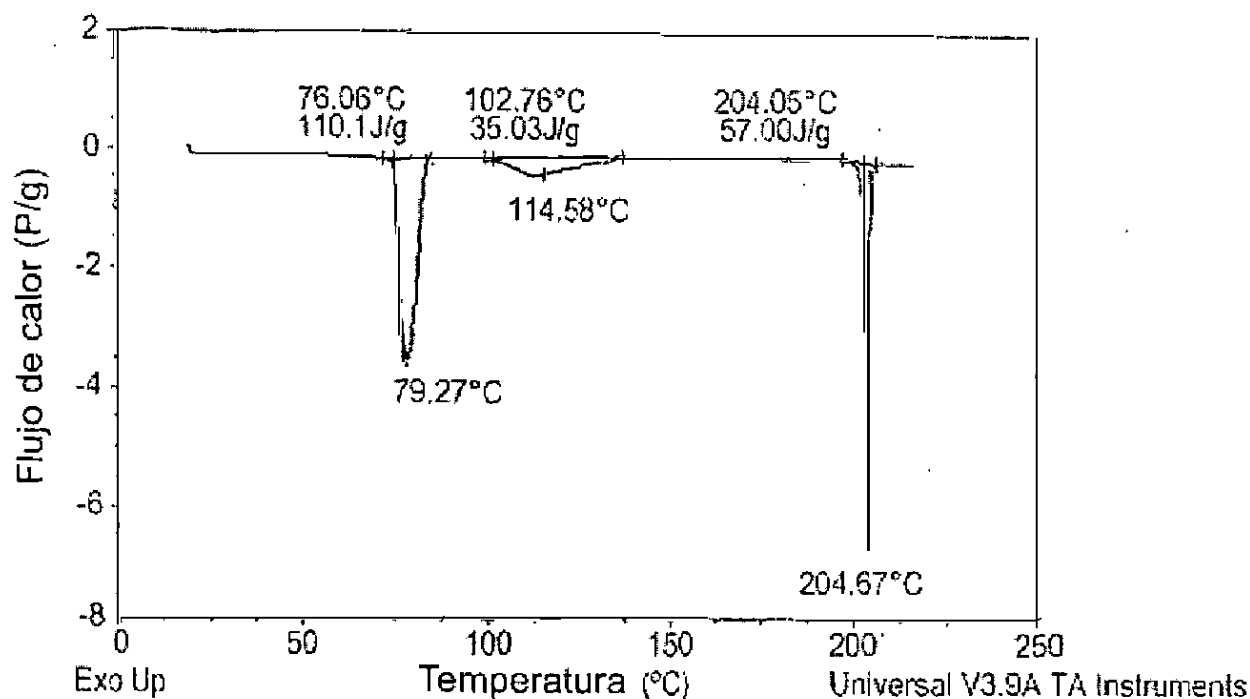


FIG. 17

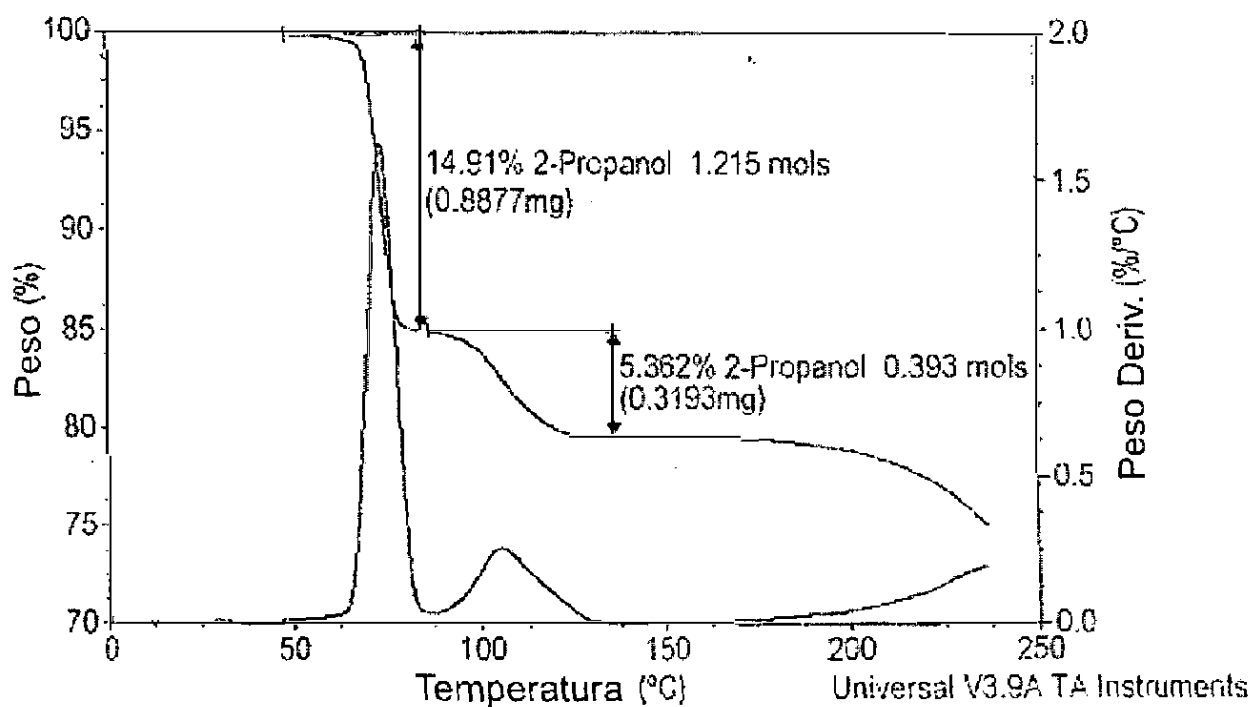


FIG. 18

187

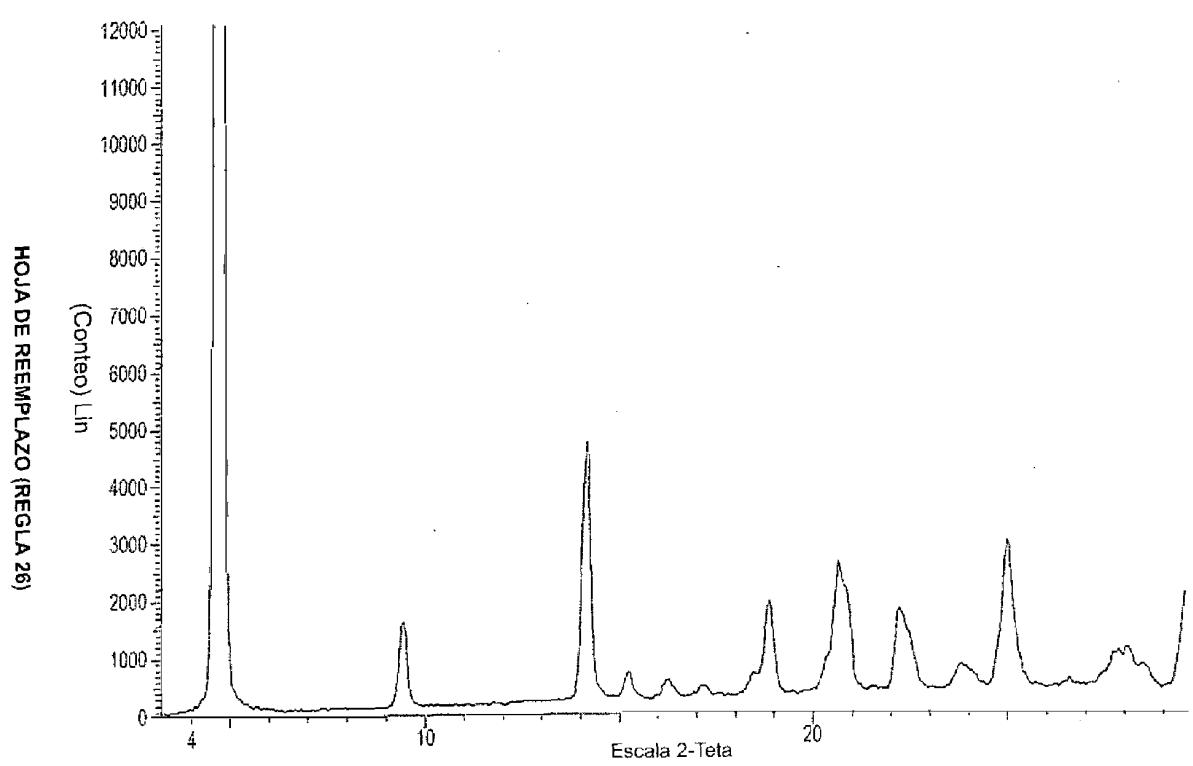


FIG. 19

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

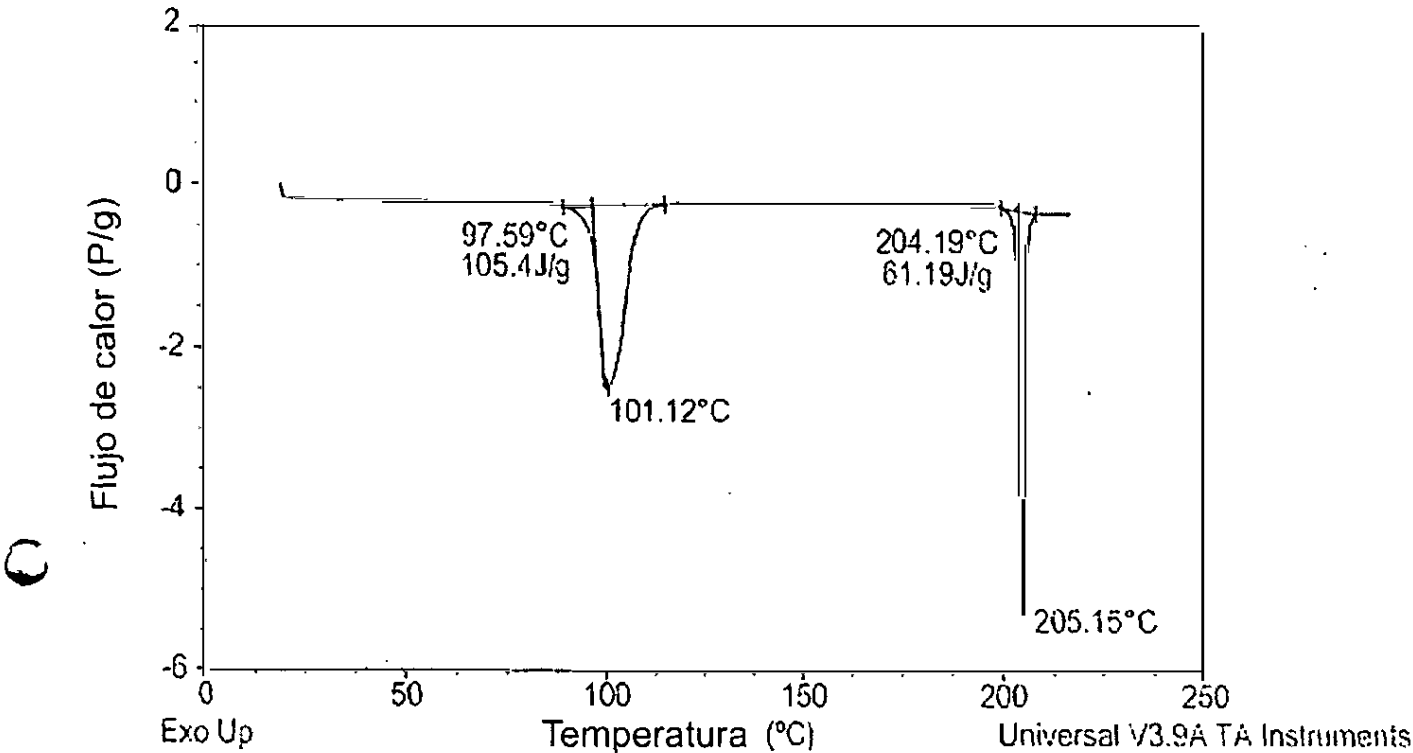


FIG. 20

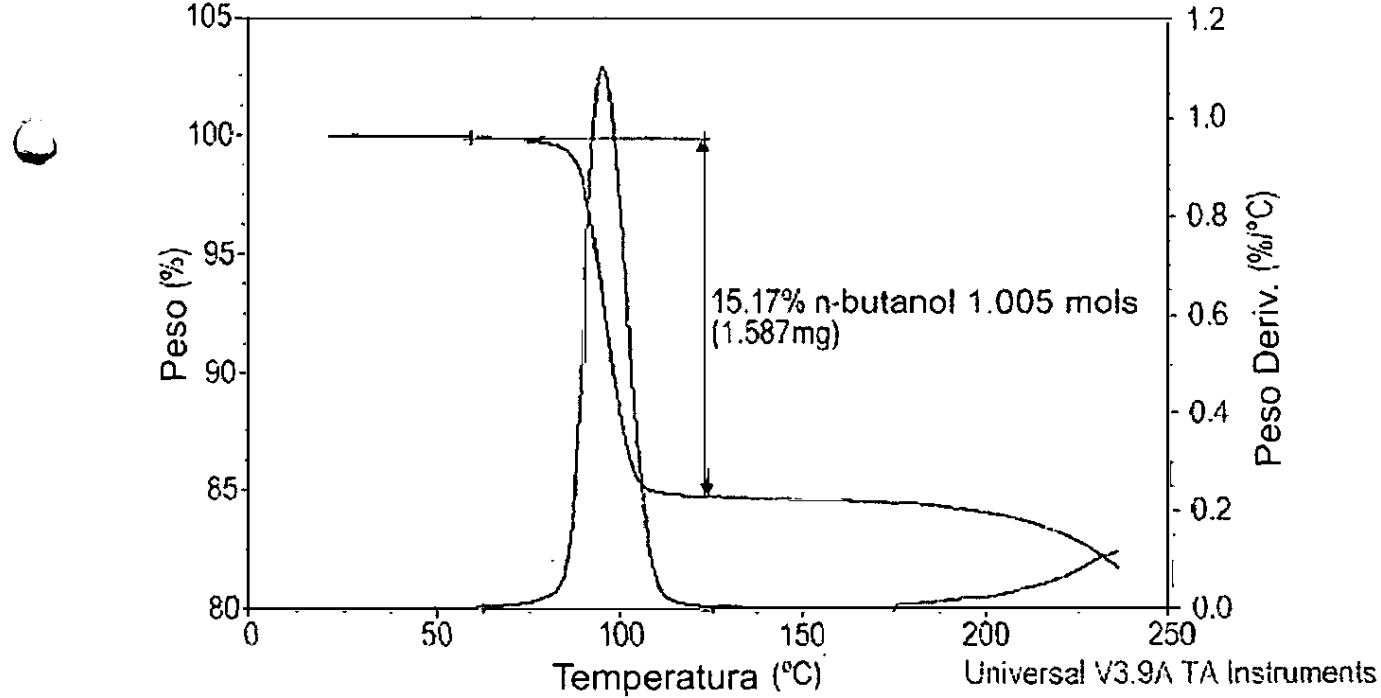


FIG. 21

15 / 28

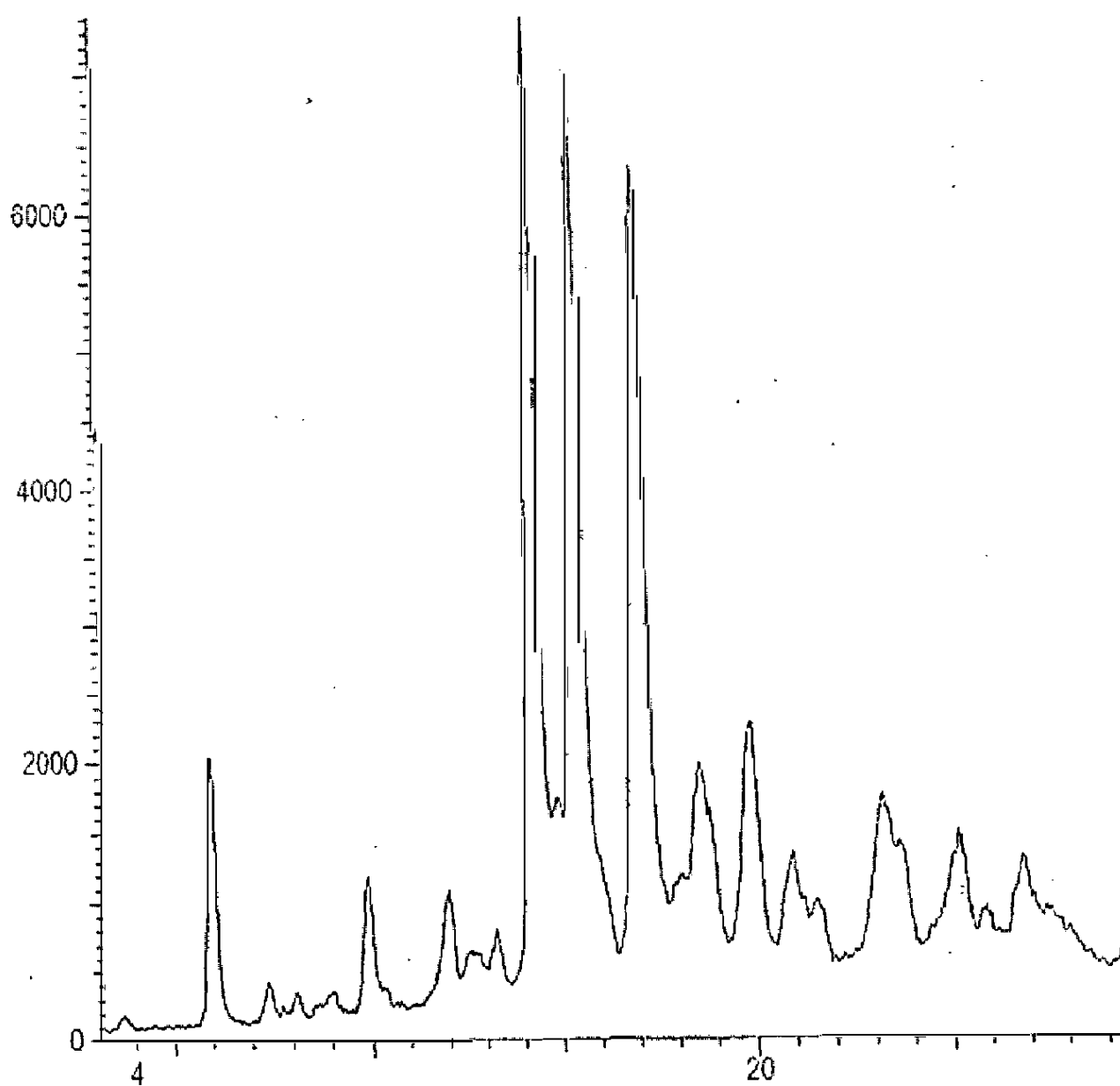


FIG. 22

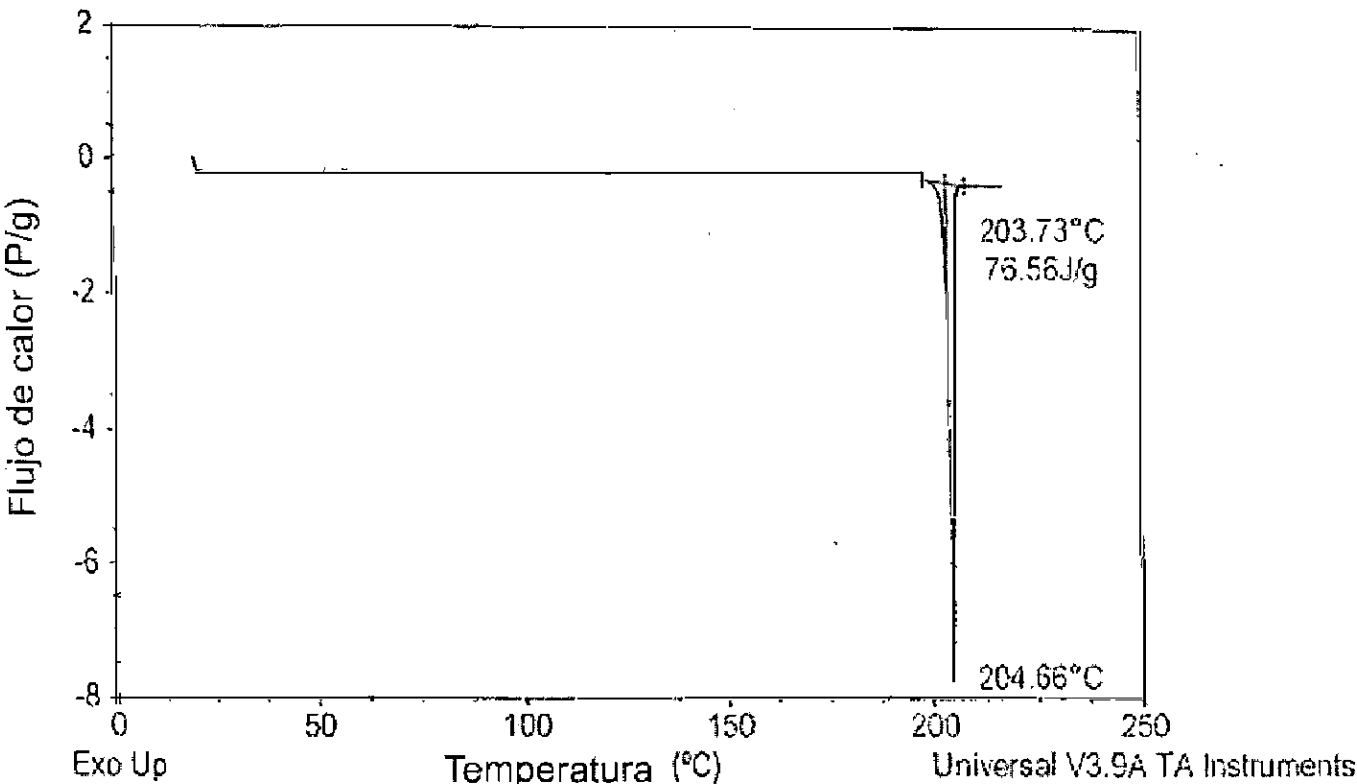


FIG. 23

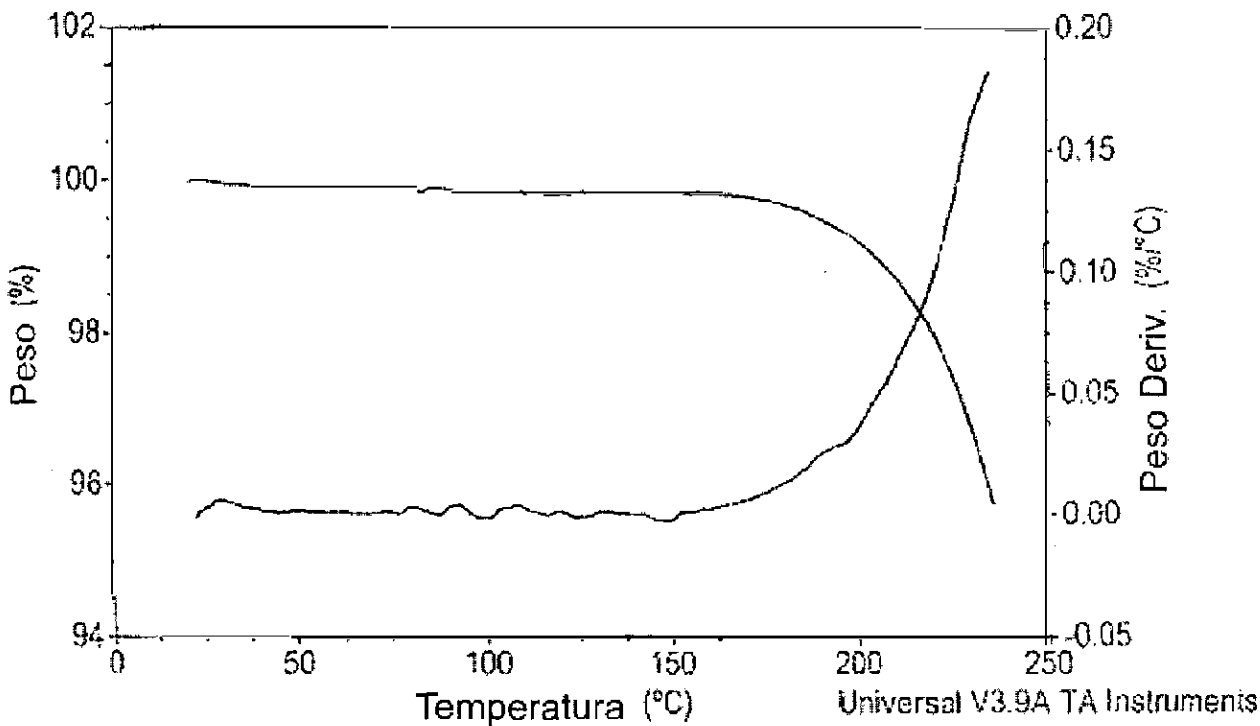


FIG. 24

~~191~~

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

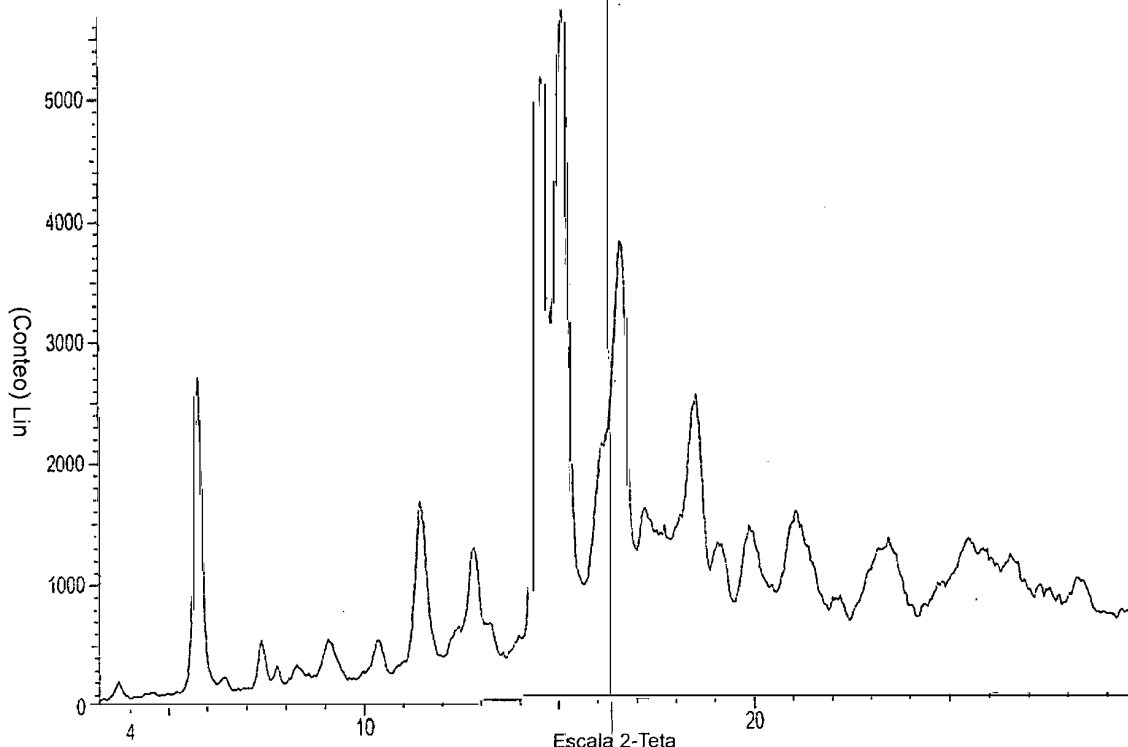


FIG. 25

182
192

18 / 28

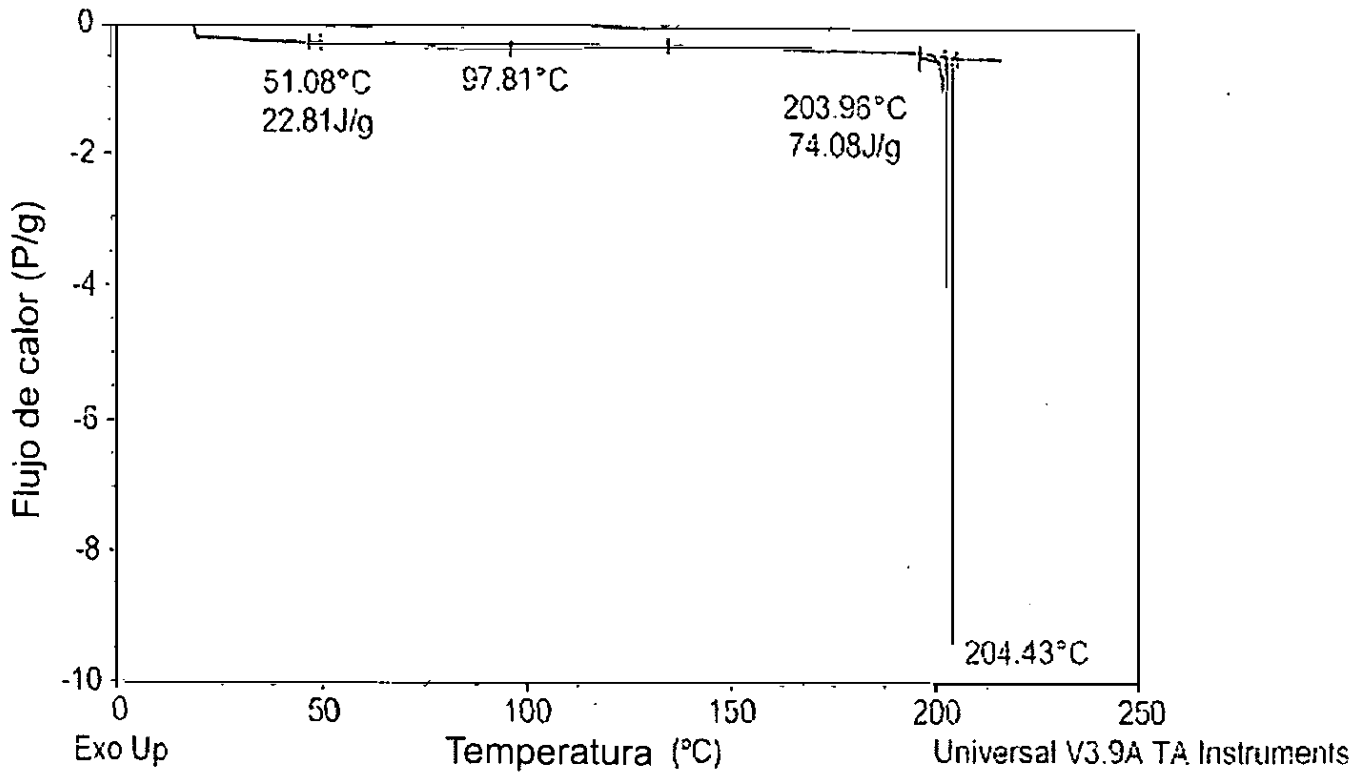


FIG. 26

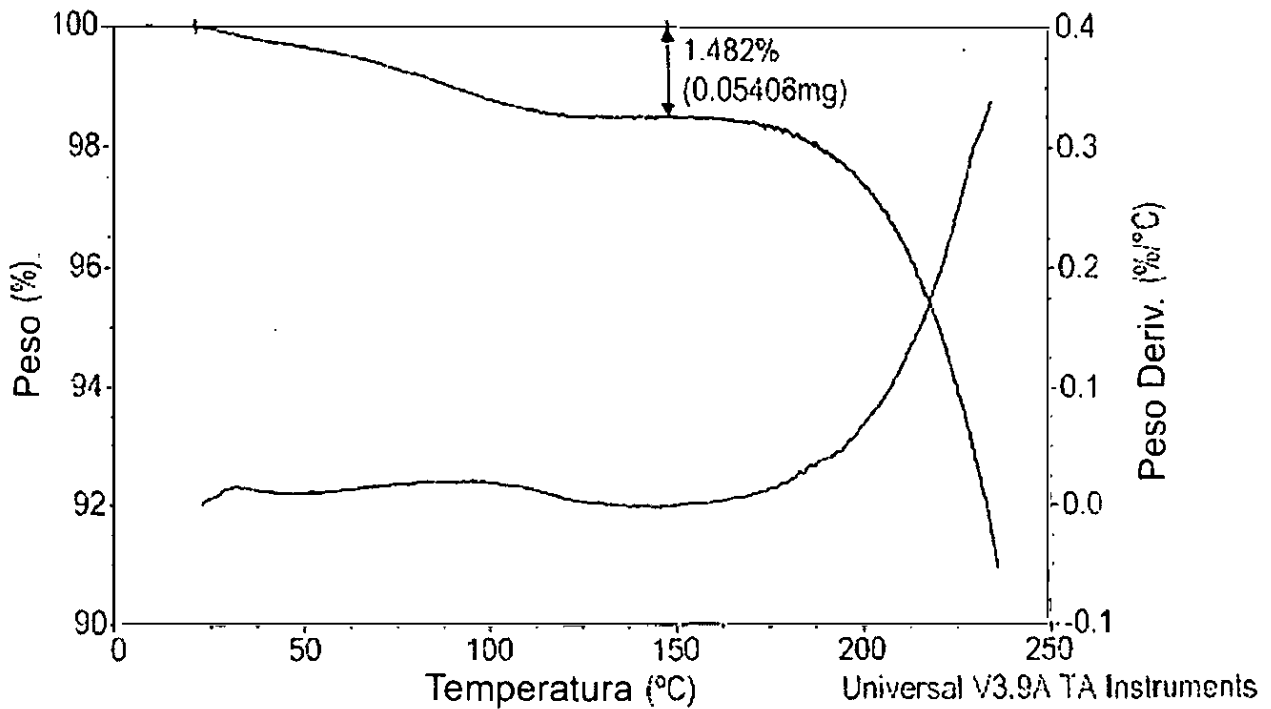


FIG. 27

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

193
193

19 / 28

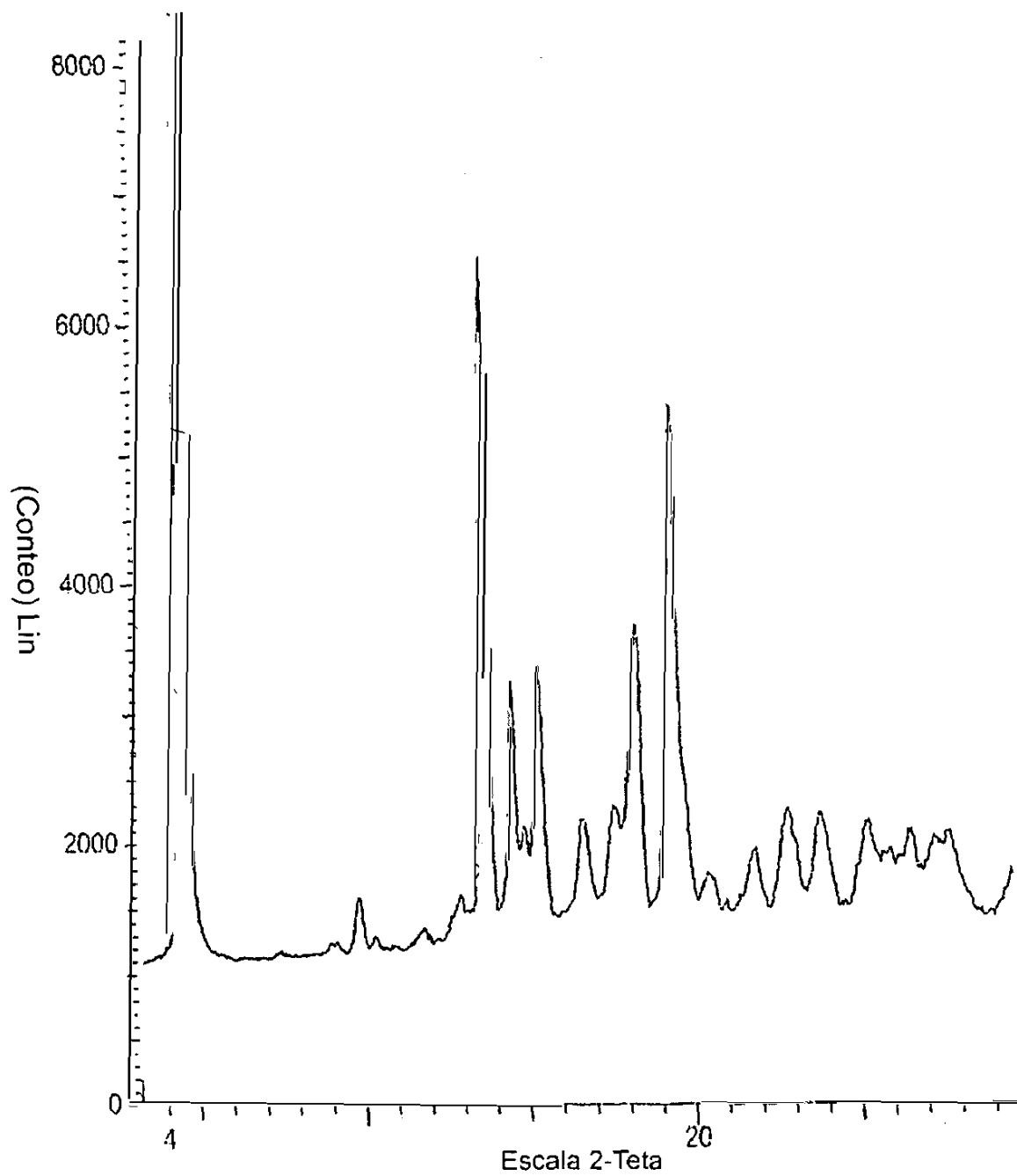


FIG. 28

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

194

20 / 28

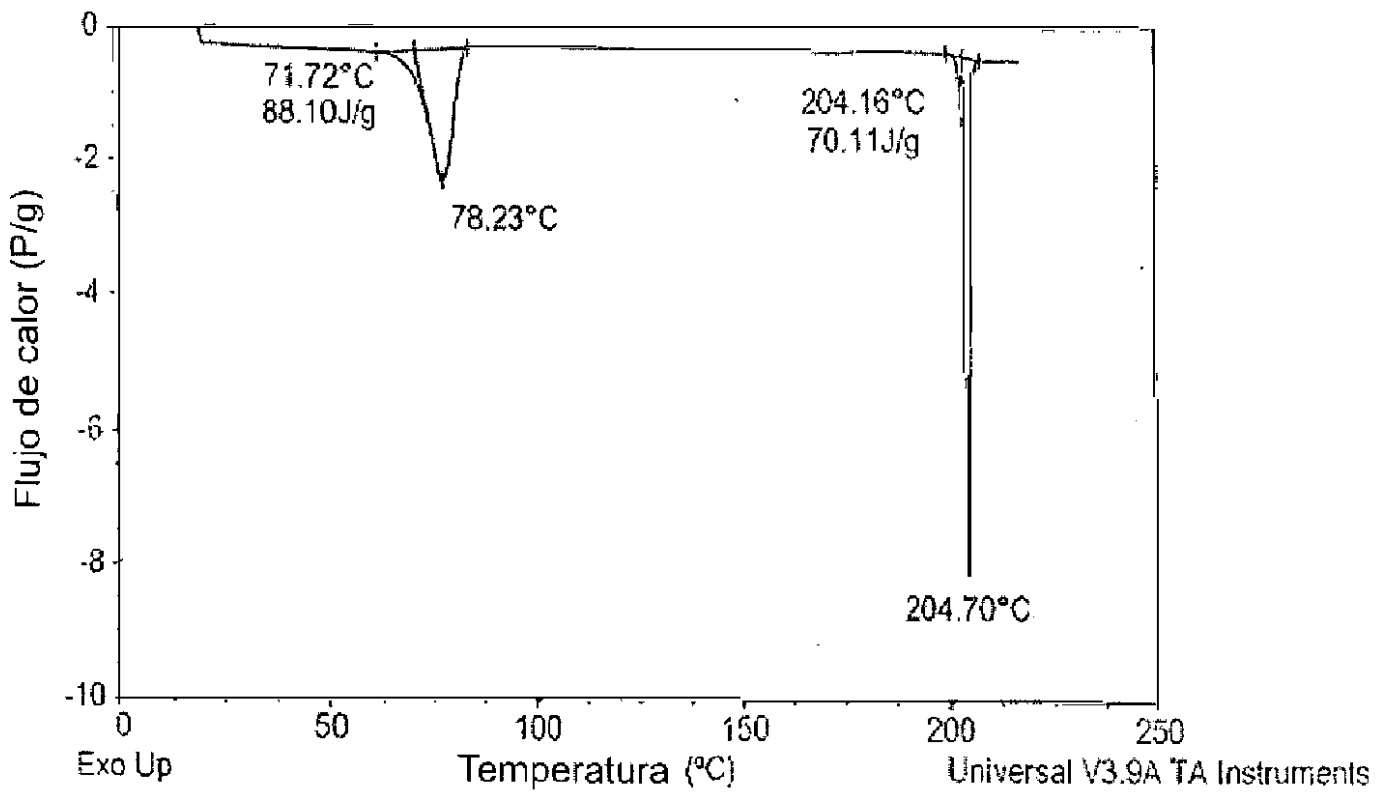


FIG. 29

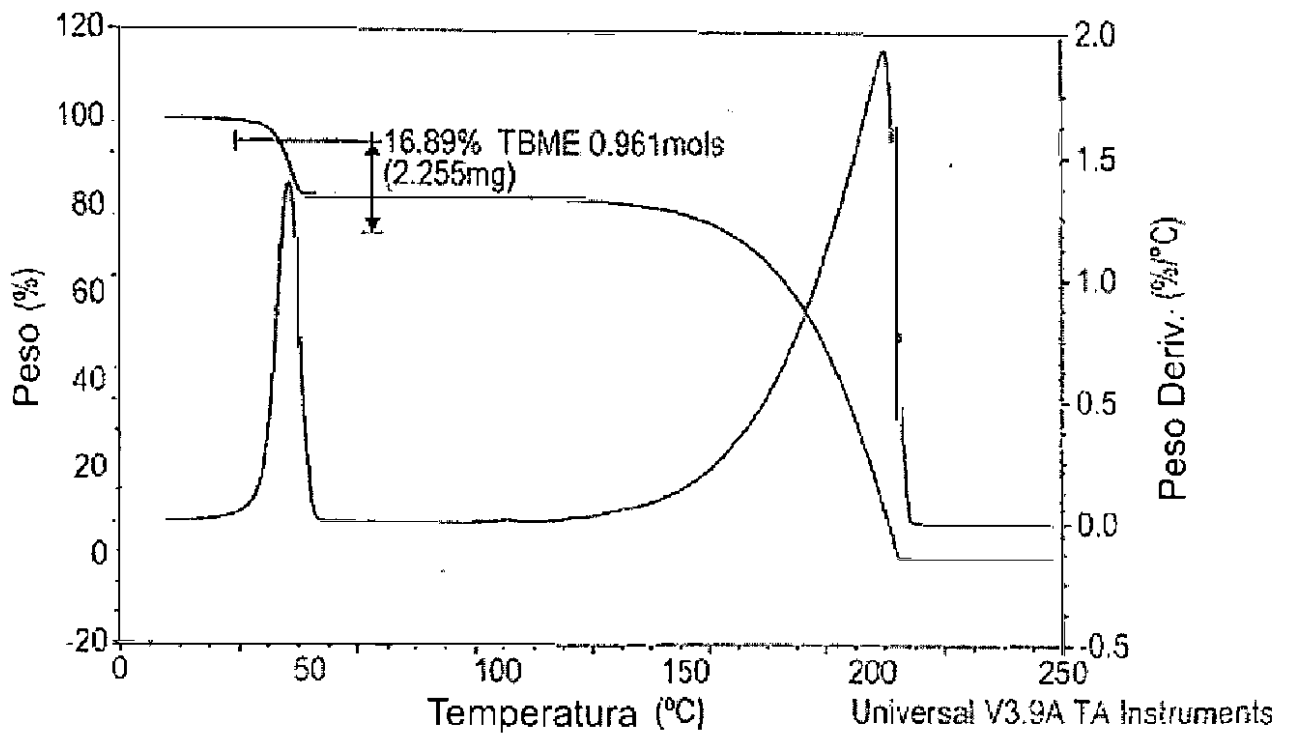


FIG. 30

21 / 28

~~195~~

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

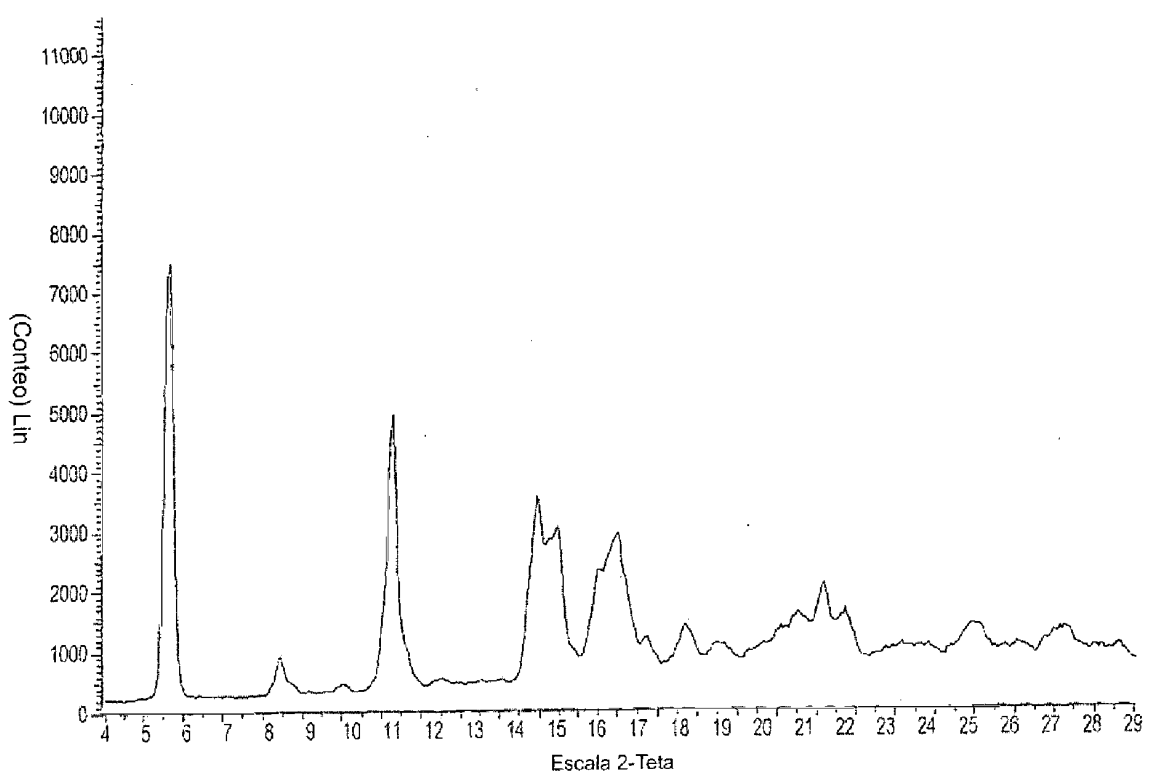


FIG. 31

196
196

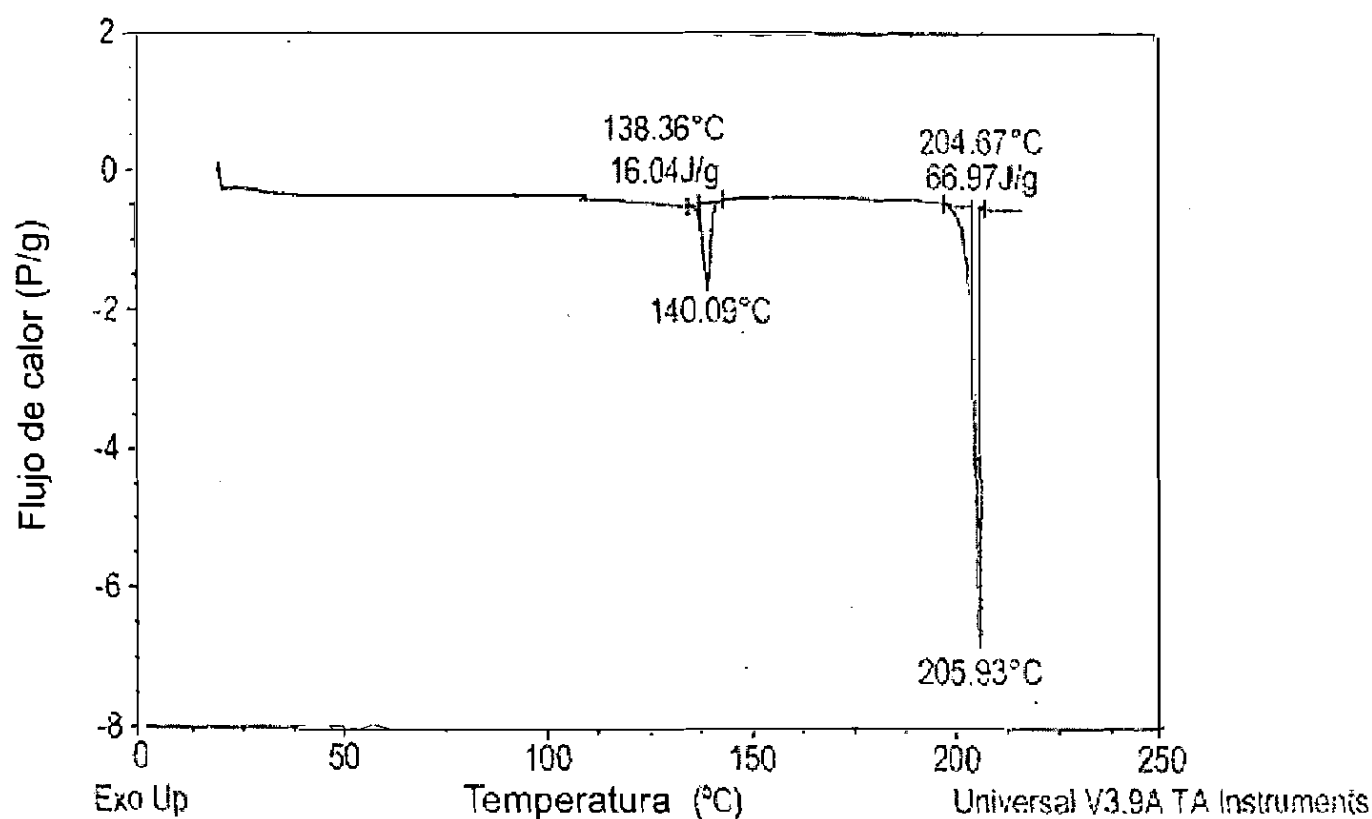


FIG. 32

197

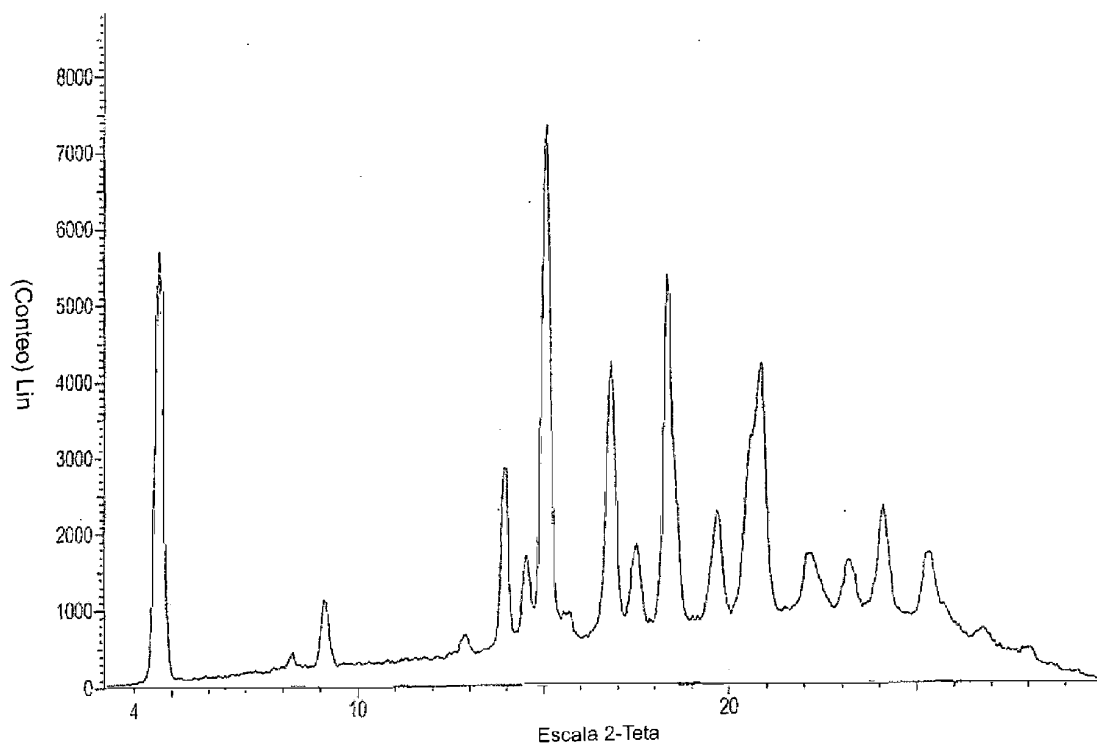


FIG. 33

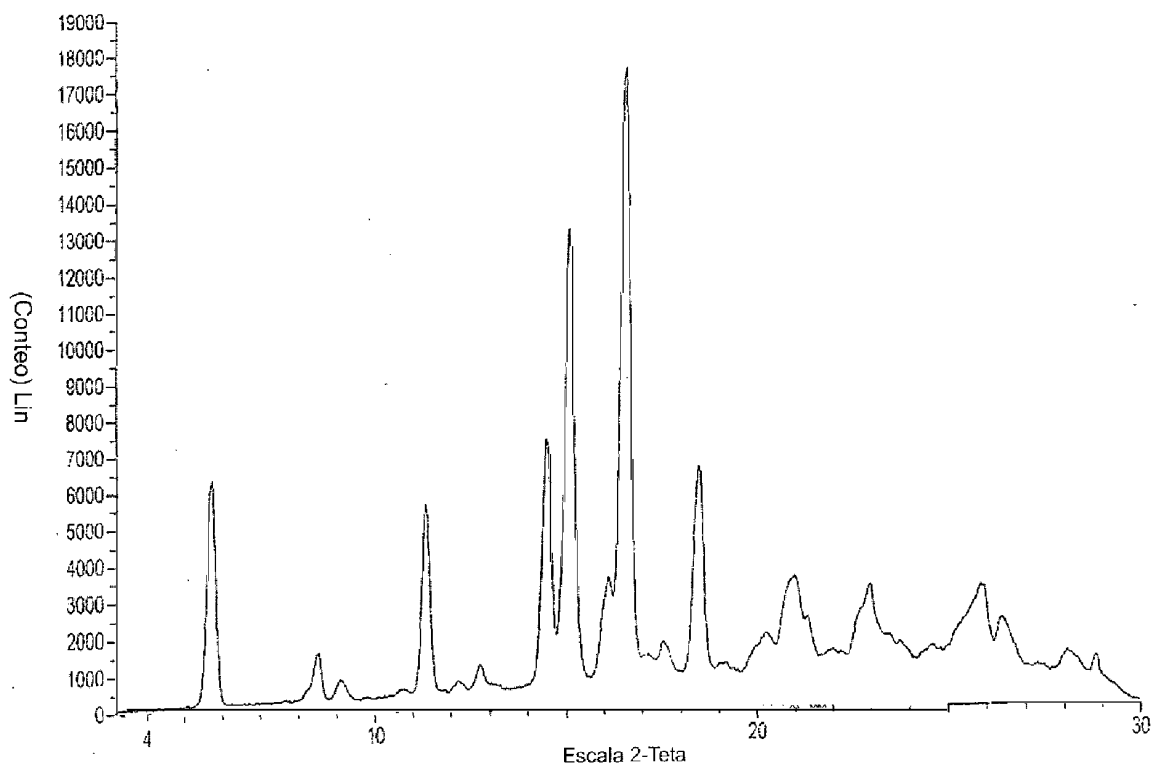


FIG. 34

198

[Handwritten signature]

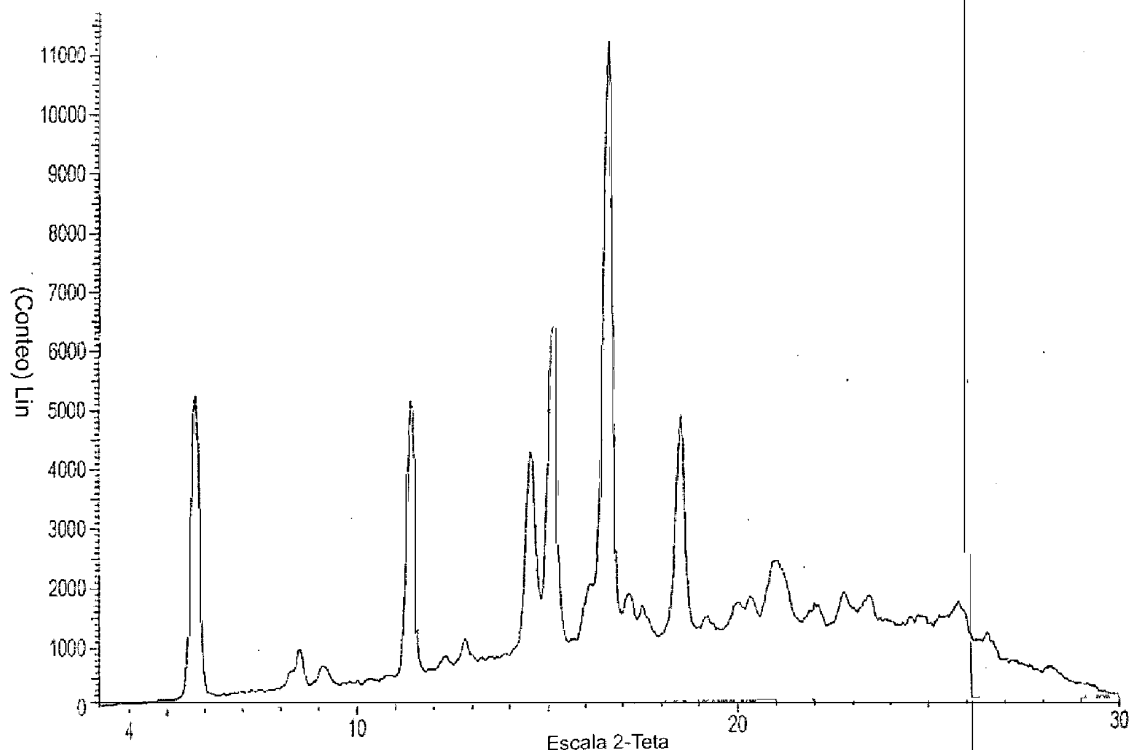


FIG. 35

[Handwritten signature]

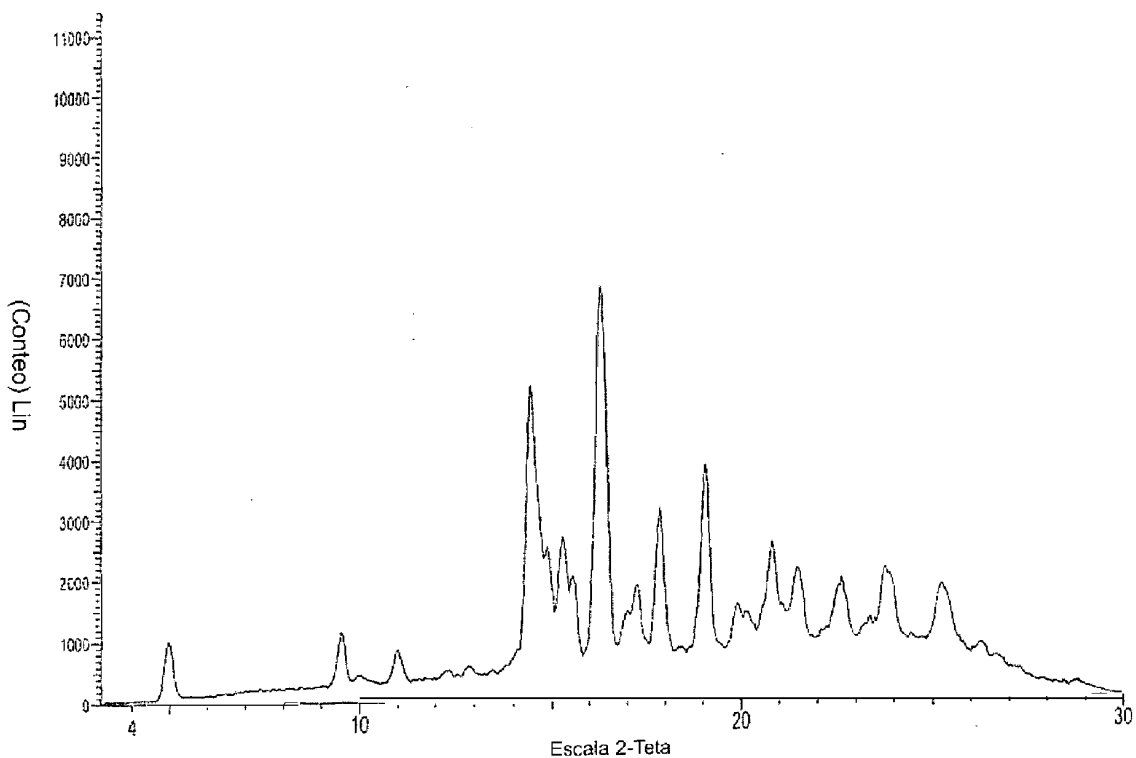


FIG. 36

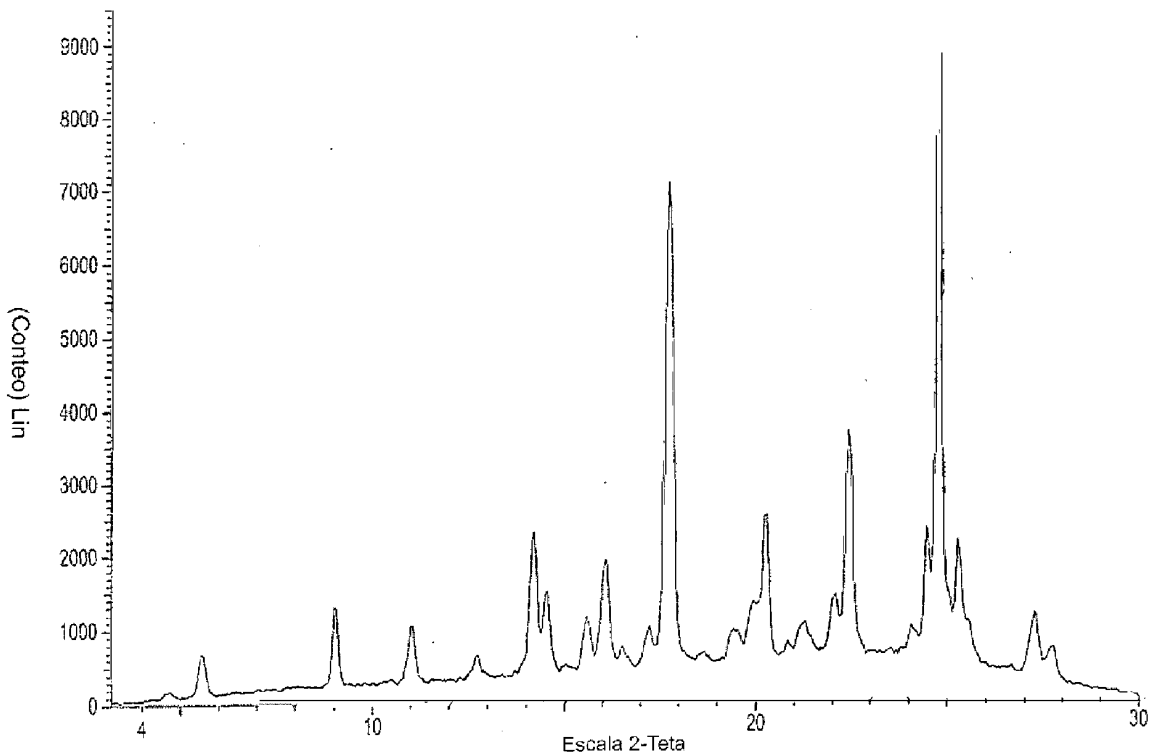


FIG. 37

[Handwritten signature]

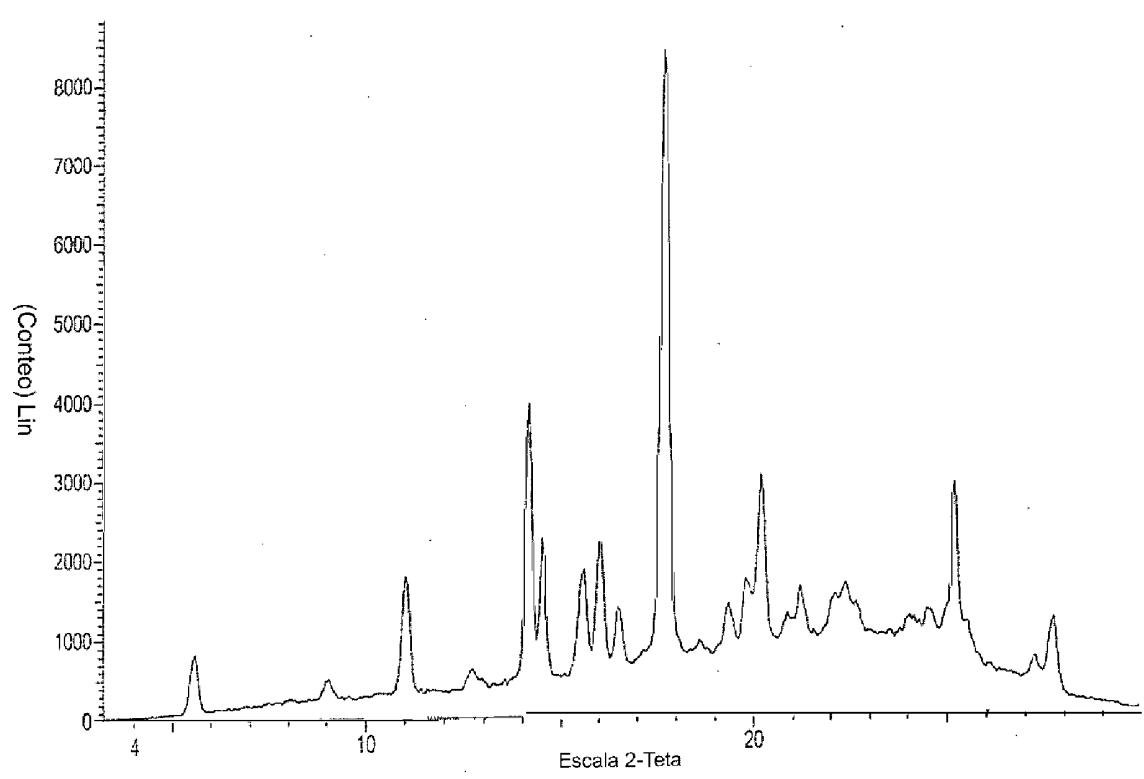


FIG. 38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P101877PC00/MXR	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2005/004266	International filing date (day/month/year) 04/11/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/11/2004
Applicant PHYTOPHARM PLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 10 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

POLYMORPHS OF SARSAPOGENIN

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 22
☐ as suggested by the applicant
☒ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/004266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J71/00 A61K31/58 A61P3/04 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, FSTA, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. SIMPSON ET AL: "SARSASAPOGENIN. ii." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. (MICROFILMS), vol. 109, 1935, pages 573-584, XP002318340 USAMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD. page 578, paragraph 2	1, 2, 9, 26-38, 43, 44, 47-55
A	US 2 408 827 A (WAGNER ROMEO B) 8 October 1946 (1946-10-08) column 3, paragraph 1 ----- -/--	1, 2, 9, 26-38, 43, 44, 47-55

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2006

Date of mailing of the international search report

27/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/004266

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	R. MARKER ET AL: "Sterols. CVII. Steroidal Sapogenins of Aletris, Asparagus and Lilium" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 62, 1940, pages 2620-2621, XP002318341 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC. page 2621, column 1, paragraphs 3,4 -----	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RABASSA, ROGER ET AL: "Sarsapogenin. Extraction from asparagus" XP002318343 retrieved from STN Database accession no. 1954:25095	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
X	abstract	1,2,4,8, 23, 41-45, 48-51,55
Y		1,2,4,8, 14,23, 24, 34-36, 40-51, 54,55, 58-66
	& REV. ASOC. BIOQUIM. ARGENTINA (1953) , 18, 33-4, 1953, -----	
A	US 2 306 635 A (MARKER RUSSELL EARL) 29 December 1942 (1942-12-29) example 5 -----	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
A	W. BEHER ET AL: "X-Ray Diffraction Powder Data for the Steroids" ANALYTICAL CHEMISTRY., vol. 27, no. 10, 1955, pages 1569-1573, XP002318342 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS. page 1573; table II -----	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
A	US 3 019 220 A (JULIAN PERCY L) 30 January 1962 (1962-01-30) example II ----- -/--	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/004266

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 057 543 A (DRYDEN, JR. ET AL) 8 November 1977 (1977-11-08)	1,2,13, 37-46
Y	examples 1,2	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
A	----- US 2 774 714 A (HERSHBERG EMANUEL B ET AL) 18 December 1956 (1956-12-18)	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
	example 3	
A	----- MARKER R E ET AL: "Steroidal Sapogenins" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 69, no. 9, 25 September 1947 (1947-09-25), pages 2167-2230, XP002157706 ISSN: 0002-7863 page 2223, column 2, paragraphs 3,4	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
A	----- WALL M E ET AL: "Steroidal Sapogenins. XXVII. Preparation and Properties of 20-Isosapogenins" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 77, 1955, pages 5661-5665, XP002293039 ISSN: 0002-7863 page 5662; table II	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
Y	----- YI N ET AL: "Sarsasapogenin: Mechanism in treating senile dementia" SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF ISOTOPICALLY LABELLED COMPOUNDS, XX, XX, 14 September 1997 (1997-09-14), pages 315-320, XP002117140 abstract	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
Y	----- DING ET AL: "Study on the Yin-tonic component of the Chinese herb Zhimu: sarsasapogenin" CAPLUS, 1991, XP002157712 abstract	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
Y	----- EP 0 204 661 A (PROGENICS, INC) 10 December 1986 (1986-12-10)	1,2,13, 37-51, 54,55, 58-66
	pages 4-5	
	----- -/--	

207

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/004266

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YI, NINGYU ET AL: "Extraction of .beta.-adrenergic receptor- and M cholinergic receptor-regulating (.beta.,5.beta.,25s)-spirostan-3-ol from Anemarrhena asphodeloides Bunge" XP002369130 retrieved from STN Database accession no. 1995:881491	1,2,4,8, 13,14, 23,24, 34-51, 54,55, 58-66
X	abstract & CN 1 096 031 CN (SHANGHAI NO. 2 MEDICAL UNIVERSITY, PEOP. REP. CHINA) 11 December 2002 (2002-12-11)	1,2,4,8, 23, 41-45, 47-51, 54,55, 58,64-66
X	CANDELA J L F ET AL: "NEUVA FUENTE DE SARSAPOGENINA NEW SOURCE OF SARSAPOGENIN" ANALES DE LA REAL SOCIEDAD ESPANOLA DE FISICA Y QUIMICA, SERIE B: QUIMICA, MADRID, ES, 1951, pages 309-311, XP008043213 ISSN: 0034-088X	1,2,4,8, 23, 41-45, 48-51,55
Y	page 311, paragraph 1	1,2,4,8, 14,23, 24, 34-36, 40-51, 54,55, 58-66
Y	WAWER I ET AL: "13C cross-polarization MAS NMR study of some steroidal sapogenins." SOLID STATE NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE. 2001 AUG-SEP, vol. 20, no. 1-2, August 2001 (2001-08), pages 35-45, XP002388162 ISSN: 0926-2040 page 39, last paragraph - page 40, paragraph 1	1,2,4,8, 14,23, 24, 34-36, 40-51, 54,55, 58-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/004266

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 65,66 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1,2,4,8,13,14,23,24,34-51,54,55,58-66 (inventions 1 and 3)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1,2,40-51,54,55,58-66 (in part) 13,37-39 (in full)

Crystalline form H of sarsasapogenin and all non-hydrated, non-solvated crystalline forms, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

2. claims: 1-3,25,26,28,29,31,32,41-51,54,55,58-66 (in part) 7 (in full)

Crystalline form A of sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

3. claims: 1,2,4,40-51,54,55,58-66 (in part) 8,14,23,24,34-36,50 (in full)

Crystalline forms I and C and other hydrates of sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

4. claims: 1,2,4,25,26,28,29,31,32,41-51,54,55,58-66 (in part) 9 (in full)

Crystalline form D of sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

5. claims: 1-3,25,26,28,29,31,32,41-51,54,55,58-66 (in part) 10 (in full)

Crystalline form E of sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

6. claims: 1,2,5,25,26,28,29,31,32,41-51,54,55,58-66 (in part) 11 (in full)

Crystalline form F of sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

7. claims: 1-3,25,26,28,29,31,32,41-51,54,55,58-66 (in part) 12 (in full)

Crystalline form G of sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

8. claims: 1-3,25,26,28,29,31,32,41-51,54,55,58-66 (in part) 15 (in full)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Crystalline form J of sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

9. claims: 1,2,25,26,28,29,31,32,41-51,54,55,58-66 (in part) 16 (in full)

Crystalline form K of sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

10. claims: 41-51,54,55,58-66 (in part) 33 (in full)

Amorphous sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

11. claims: 52,53,56,57 (in full) 54,55,58-66 (in part)

Derivatives of sarsasapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof (in particular prodrugs, more particularly, esters).

12. claims: 48,54,55,58-66 (in part)

Crystalline Form B of sarsapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof

13. claims: 1-3,25,26,28,29,31,41-51,54,55,58-66 (in part) 17 (in full)

Crystalline form L of sarsapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof.

14. claims: 1,2,25,26,28,29,31,41-51,54,55,58-66 (in part) 18 (in full)

Crystalline form M of sarsapogenin, process for the production thereof, compositions and uses thereof

15. claims: 1,2,25,26,28,29,31,41-51,54,55,58-66 (in part) 19,30 (in full)

Crystalline form N of sarsapogenin and other mixed organic solvates/hydrates, process for the production thereof, compositions and uses thereof

16. claims: 1,2,25,26,28,29,31,41-51,54,55,58-66 (in part) 20 (in full)

21

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Crystalline form O of sarsapogenin, process for the
production thereof, compositions and uses thereof

17. claims: 1,2,25,26,28,29,31,41-51,54,55,58-66 (in part) 21 (in
full)

Crystalline form P of sarsapogenin, process for the
production thereof, compositions and uses thereof

18. claims: 1,2,25,26,28,29,31,41-51,54,55,58-66 (in part) 22,27
(in full)

Crystalline form Q of sarsapogenin, process for the
production thereof, compositions and uses thereof

19. claims: 1,2,25,26,28,29,31,41-51,54,55,58-66 (in part) 6 (in
full)

Crystalline form R of sarsapogenin, process for the
production thereof, compositions and uses thereof

212 212 212

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2005/004266

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2408827	A	08-10-1946	NONE	
US 2306635	A	29-12-1942	NONE	
US 3019220	A	30-01-1962	NONE	
US 4057543	A	08-11-1977	DE 2729501 A1	05-01-1978
			FR 2356670 A1	27-01-1978
			GB 1530837 A	01-11-1978
			JP 53005150 A	18-01-1978
			NL 7707282 A	03-01-1978
US 2774714	A	18-12-1956	NONE	
EP 0204661	A	10-12-1986	JP 61293915 A	24-12-1986
			US 4680289 A	14-07-1987
CN 1096031	CN	11-12-2002	CN 1190760 A	19-08-1998
			JP 2960385 B2	06-10-1999
			JP 10193650 A	28-07-1998
			KR 217996 B1	01-09-1999
			US 6069710 A	30-05-2000

6. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina Gen4 o R.
7. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina A.
8. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina C.
9. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina D.
10. La sarsasapogenina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la forma cristalina E.

214

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-056924-00000-0000
Fecha: 2007-08-05 18:33:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/11 Eje. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 214

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 42.920
FECHA : MAYO 29 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800356	29/05/2007	31,949,000.00-

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00-

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____ COLO 14475 841 003 5

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
 PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

216

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
PHYTOPHARM PLC

REFERENCIA	Radicación No.	7 56924
	Solicitud internacional	PCT/GB2005/004266
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8907

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA GOSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall 227 JUL 2007