



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-101123

54. TÍTULO

" **POLIMORFO CRISTALINO DE ACETATO
DE BAZEDOXIFENO**"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 209/12/A 61 k 31/404

71. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO

ALVARO ORDEGA ORDOÑEZ
T.P. 20281

22. BOGOTÁ, D. C.,

OCTUBRE 05, 2006

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-101173- 00000-0000

Fee: 2006-10-08 16:27:52 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTE/MI

Eve: 378 FASENACIONAL/

Act 411 PRESENTACION

Folios: 151

adicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

07-Nov-06

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☒

Capítulo I.

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giraldi Farms, Madison, NJ 07940-0874,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Uesquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: ALI, Kadum A.; ALLEGRI, Pietro; BELLI, Aldo; BRESCELLO, Roberto; CANNATA, Vincenzo; CHIBWE, Malama K.;
COTARCA, Livius; GANGOLI, Shridhar G.; LONGFELLOW, Carl E.; SORIATO, Giorgio y VERZINI, Máximo.
Dirección: 32 Massachusetts Avenue, Congers, NY 10920, Estados Unidos de América; Via Gorizia, 1, I-20097 San Donato Milanese,
Italia; Via G. Quadri, 2, I-20040 Cornate D'Adda, Milán, Italia; Via S. Giovanni Bosco 15, I-35031 Abano Terme (PD), Italia;
Via Annibale Cio 12, I-40044 Borgonuovo Di Sasso Marconi (BO), Italia; 611 Brooke Drive, Royersford, PA 19468, Estados
Unidos de América; Via Mercato, I-33052 Cervignano del Friuli (UD), Italia; 280 Prospect Avenue, Park Ridge, NJ 07656,
Estados Unidos de América; 128 Little York Road, Warwick, NY 10980, Estados Unidos de América; Via delle Terme, 22, I-
37042 Caldiero (VR), Italia y Via delle Terme, 10, I-37042 Caldiero (VR), Italia. Respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Iraquí, Italiana, Italiana, Italiana, Italiana, Estadounidense, Italiana, Estadounidense, Estadounidense,
Italiana e Italiana, respectivamente.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/011423

Fecha 08/04/2005

Publicación Internacional No. WO 2005/100314

Fecha 27/10/2005

⑥ Título (54)

POLIMORFO CRISTALINO DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 209/12

A61K 31/404, A61P 5/30

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07/04/2004

(31) Número de Solicitud

60/580,584

⑨

Comprobante de pago No. 6-64872

Fecha 24-AGO-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredita 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 12 x 12
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Opinión Escrita, Notificación de presentación de documento de Prioridad y Extractos

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.386 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-101173-00000-0000
Fee: 2006-10-06 18:27:52 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 151

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

BO OFICIAL DE CAJA : 06 - 64,872
FECHA : AGOSTO 24 DE 2006

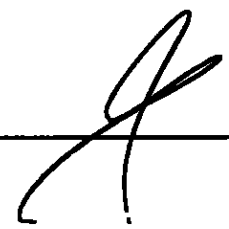
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
KATHECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49367693	24/08/2006	65,767,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

DEPION DE CAJA DE TRABAJO AL EXERCIENTE No.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



00004

(43) International Publication Date
27 October 2005 (27.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/100314 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 209/12,
A61K 31/404, 31/55, A61P 5/30

(21) International Application Number:
PCT/US2005/011423

(22) International Filing Date: 6 April 2005 (06.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/560,584 7 April 2004 (07.04.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Girakda Farms, Madison, NJ 07940-0874
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALI, Kadum, A.
[IQ/US]; 32 Massachusetts Avenue, Congers, NY 10920
(US). ALLEGGRINI, Pietro [IT/IT]; Via Gorizia, 1,
I-20097 San Donato Milanese (IT). BELLI, Aldo [IT/IT];
via G. Quadri, 2, I-20040 Cornate D'Adda (milano) (IT).
BRESCELLI, Roberto [IT/IT]; Via S.Giovanni Bosco
15, I-35031 Abano Terme (PD) (IT). CANNATA, Vin-
cenzo [IT/IT]; Via Annibale Clo 12, I-40044 Borgonuovo
Di Sasso Marconi (BO) (IT). CHIBWE, Mahama, K.
[US/US]; 911 Brooke Drive, Royersford, PA 19468 (US).
COTARCA, Livius [IT/IT]; Via Mercato, I-33052 Cervi-
gnano del Friuli (UD) (IT). GANGOLLI, Shridhar, G.
[US/US]; 280 Prospect Avenue, Park Ridge, NJ 07656
(US). LONGFELLOW, Carl, E. [US/US]; 128 Little

York Road, Warwick, NY 10990 (US). SORIATO, Gior-
gio [IT/IT]; Via delle Terme, 22, I-37042 Caldiero (VR)
(IT). VERZINI, Massimo [IT/IT]; Via delle Terme, 10,
I-37042 Caldiero (VR) (IT).

(74) Agent: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor,
P.C., 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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, SL, 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, 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:

— with international search 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: CRYSTALLINE POLYMORPH OF BAZEDOXIFENE ACETATE

(57) Abstract: The present invention is directed to a crystalline polymorph of bazedoxifene acetate, compositions containing the same, preparations thereof, and uses thereof.

WO 2005/100314 A1

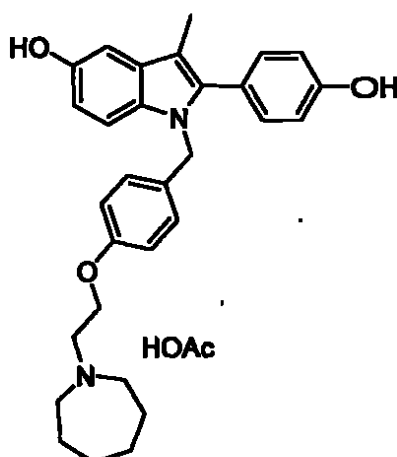
CRYSTALLINE POLYMORPH OF BAZEDOXIFENE ACETATE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a crystalline polymorph, designated form B, of the selective estrogen receptor modulator 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol acetic acid (bazedoxifene acetate).

BACKGROUND OF THE INVENTION

Bazedoxifene acetate (1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol acetic acid), having the chemical formula shown below:



belongs to the class of drugs typically referred to as selective estrogen receptor modulators (SERMs). Consistent with its classification, bazedoxifene demonstrates affinity for estrogen receptors (ER) but shows tissue selective estrogenic effects. For example, bazedoxifene acetate demonstrates little or no stimulation of uterine response in preclinical models of uterine stimulation. Conversely, bazedoxifene acetate demonstrates an estrogen agonist-like effect in preventing bone loss and reducing cholesterol in an ovariectomized rat model of osteopenia. In an MCF-7 cell line (human breast cancer cell line), bazedoxifene acetate behaves as an estrogen antagonist. These data demonstrate that bazedoxifene acetate is estrogenic on bone and cardiovascular lipid parameters and antiestrogenic on uterine and mammary tissue and thus has the potential for treating a

number of different disease or disease-like states wherein the estrogen receptor is involved.

U.S. Pat. Nos. 5,998,402 and 6,479,535 report the preparation of bazedoxifene acetate and characterize the salt as having a melting point of 174-178 °C. The synthetic preparation of bazedoxifene acetate has also appeared in the general literature. See, for example, Miller et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 1654-1657, which reports the salt as a crystalline solid having a melting point of 170.5-172.5 °C. Further description of the drug's biological activity has appeared in the general literature as well (e.g. Miller, et al. *Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117-121).

It is well known that the crystalline polymorph form of a particular drug is often an important determinant of the drug's ease of preparation, stability, solubility, storage stability, ease of formulation and *in vivo* pharmacology. Polymorphic forms occur where the same composition of matter crystallizes in a different lattice arrangement resulting in different thermodynamic properties and stabilities specific to the particular polymorph form. In cases where two or more polymorph substances can be produced, it is desirable to have a method to make both polymorphs in pure form. In deciding which polymorph is preferable, the numerous properties of the polymorphs must be compared and the preferred polymorph chosen based on the many physical property variables. It is entirely possible that one polymorph form can be preferable in some circumstances where certain aspects such as ease of preparation, stability, etc are deemed to be critical. In other situations, a different polymorph maybe preferred for greater solubility and/or superior pharmacokinetics.

Because improved drug formulations, showing, for example, better bioavailability or better stability are consistently sought, there is an ongoing need for new or purer polymorphic forms of existing drug molecules. The crystalline polymorph of bazedoxifene acetate described herein helps meet these and other needs.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 depicts a powder X-ray diffraction pattern of the bazedoxifene acetate form B polymorph, where the diffraction angle ranges from 5° to 40° with a step of 0.02°.

Figure 2 depicts an IR spectrum of the bazedoxifene acetate form B polymorph in KBr pellet.

Figure 3 depicts a differential scanning calorimetry (DSC) trace of bazedoxifene acetate form B polymorph.

Figure 4 depicts a differential scanning calorimetry (DSC) trace of bazedoxifene acetate form A polymorph as a comparison.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 The present invention provides a crystalline polymorph (form B) of bazedoxifene acetate characterized according to the powder X-ray diffraction data, IR data, and DSC data provided herein.

The present invention further provides compositions containing polymorphic form B of bazedoxifene acetate.

10 The present invention further provides a process for preparing crystalline polymorph B comprising combining bazedoxifene acetate with a solvent comprising ethanol to form a mixture, wherein the mixture is maintained at or above a temperature of about 25 °C for a time and under conditions suitable for forming polymorph form B.

15 The present invention further provides a process for increasing the proportion of bazedoxifene acetate form B in a composition comprising a mixture of form A and form B, wherein the process involves combining solvent comprising ethanol with the composition to form a mixture, wherein wherein mixture is maintained at or above a temperature of about 25 °C for a time and under conditions suitable for increasing the proportion of Form B.

20 The present invention further provides a method of treating a mammal having a disease or syndrome associated with estrogen deficiency or excess of estrogen comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of form B polymorph of bazedoxifene acetate.

25 The present invention further provides a method of treating a mammal having a disease or disorder associated with proliferation or abnormal development of endometrial tissues comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of form B polymorph of bazedoxifene acetate.

30 The present invention further provides a method of lowering cholesterol in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of form B polymorph of bazedoxifene acetate.

The present invention further provides a method of inhibiting bone loss or breast cancer in a mammal comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of form B polymorph of bazedoxifene acetate.

The present invention further provides a method of treating a postmenopausal woman for one or more vasomotor disturbances, such as hot flush, comprising administering to the postmenopausal woman a therapeutically effective amount of form B polymorph of bazedoxifene acetate.

5 The present invention further provides the crystalline polymorph form B of bazedoxifene acetate prepared by any of the methods described herein.

The present invention further provides the crystalline polymorph of the invention for use in therapy.

10 The present invention further provides use of the crystalline polymorph of the invention for the preparation of a medicament.

DETAILED DESCRIPTION

15 The present invention provides, *inter alia*, an anhydrous, non-solvated crystalline polymorph of bazedoxifene acetate, referred to herein as form B, which can be identified by one or more solid state analytical methods. For example, form B can be identified by its powder X-ray diffraction pattern which is provided in Figure 1. Powder X-ray diffraction data consistent with form B is provided in Table 1 below.

Table 1

Degree (2 θ)	Intensity, Counts per Seconds (CPS)
12.1	1530
13.3	3174
13.4	1758
14.5	1034
15.6	814
15.9	1249
16.9	710
18.8	700
19.4	1605
20.8	6982
21.6	2193
22.7	1225
22.8	1045
24.2	756
25.0	1809
26.0	705
29.9	833
30.5	994
34.2	1269

In some embodiments, crystalline polymorph form B of bazedoxifene acetate is characterized as having a powder X-ray diffraction pattern having characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 13.3° and about 20.8° . In some embodiments, the powder X-ray diffraction pattern further includes characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 21.6° and about 25.0° . In some embodiments, form B is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having 5 or more characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from about 12.1° , about 13.3° , about 13.4° , about 14.5° , about 15.6° , about 15.9° , about 16.9° , about 18.8° , about 19.4° , about 20.8° , about 21.6° , about 22.7° , about 22.8° , about 24.2° , about 25.0° , about 26.0° , about 29.9° , about 30.5° , and about 34.2° . In yet further embodiments, form B is characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially as shown in Figure 1. The relative intensities of the peaks can vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument employed. Moreover, instrument variation and other factors can affect the 2-theta values. Therefore, the XRPD peak assignments can vary by plus or minus about 0.2° .

Form B can also be identified by IR spectroscopy such as provided in Figure 2. For example, form B can be characterized by an infrared spectrum in KBr having one or more characteristic peaks selected from about 1513 , about 1449 , about 1406 , and about 1242 cm^{-1} . In further embodiments, form B is characterized as having an infrared spectrum in KBr substantially as shown in Figure 2.

Form B can also be identified by its characteristic differential calorimeter scanning (DSC) trace such as shown in Figure 3. In some embodiments, form B is characterized by a DSC trace showing a maximum at about 181°C . For DSC, it is known that the temperatures observed will depend upon the rate of temperature change as well as sample preparation technique and the particular instrument employed. Thus, the values reported herein relating to DSC thermograms can vary by plus or minus about 4°C .

Bazedoxifene acetate polymorphic form B is readily distinguishable from other crystalline polymorphs, such as the less thermodynamically stable form A. Sample data for several physical properties are compared for form A and form B polymorphs below in Table 2.

Table 2

Measurement	Form A	Form B
Melting Point	176°C	181°C
Heat of Fusion	94.6 J/G	108.4 J/G

Solubility-Water	0.49 mg/mL	0.23 mg/mL
Solubility-Org (EtOH/EtOAc/Tol)	24.5 mg/mL	12.4 mg/mL
Intrinsic Dissolution Rate	0.125 mg/cm ² -min	0.09 mg/cm ² -min
DSC	Single Melting Endotherm 176.1°C	Single Melting Endotherm 181.1°C
TGA	Similar	Similar
X-Ray Powder	12.7°, 16.0°, 18.5°, 20.7°, 22.3° (2θ)	13.3°, 20.8°, 21.6°, 25.0° (2θ)
Raman /IR	1511, 1467 cm ⁻¹	1513, 1449, 1406 cm ⁻¹

As can be seen in Table 2, the two crystalline polymorphs have discernable physical and spectroscopic characteristics. Form B appears to be thermodynamically more stable than form A, contributing to numerous advantages. For example, the increased stability of form B would facilitate manufacturing and purification processes. Form B would also be expected to have better resistance to degradation brought on by, for example, exposure to high temperatures and/or humidity, and have a longer shelf-life than form A or amorphous material.

Bazedoxifene acetate form B can be prepared by, for example, combining bazedoxifene acetate (e.g., form A polymorph or amorphous material) with a solvent containing an alcohol and maintaining the resulting mixture at or above a temperature of about 25 °C (e.g., about 25 to about 35 °C or about 30 °C) for a time sufficient to produce form B (e.g., more than about 1 hour, more than about 2 hours, about 1 to about 48 hours, about 1 to about 24 hours, or about 1 to about 12 hours). The mixture can optionally be cooled to a temperature below about 25 °C (e.g., about -5 to about 25 °C, about -5 to about 15, about -5 to about 10, or about 0 °C, to induce further precipitation. Form B seed crystals, obtained from a previous preparation, can be optionally added during the cooling process. Solvent can be provided in an amount sufficient to dissolve substantially all or less than all of the bazedoxifene acetate starting material forming homogenous or heterogenous mixtures, respectively. Weight ratio of total solvent to amount of bazedoxifene acetate can be, for example, about 5:1, about 3:1, about 2:1, or about 1:1.

Bazedoxifene acetate containing form A can be prepared by, for example, deprotecting hexamethylene benzyloxyindole (preparation provided in, e.g., U.S. Pat. No.

5,998,402) by hydrogenolysis in a solvent containing an alcohol in the presence of a hydrogenation catalyst (e.g., 10% palladium on charcoal; Pd/C 10%). Hydrogenolysis can be carried out for any length of time and is typically carried out until the reaction is substantially complete as can be monitored by HPLC or any other suitable technique. The catalyst can be subsequently removed by filtration and an antioxidant (e.g., ascorbic acid) added to inhibit possible oxidative degradation of the hydrogenated product. Example suitable weight ratios of solvent to hexamethylene benzyloxyindole include, for example, about 10:1 to about 2:1, about 8:1 to about 4:1, or about 6:1 to about 7:1.

Acetic acid can be added to the hydrogenated product (bazedoxifene free base), forming the acetate salt. Suitable amounts of acetic acid are typically sufficient to convert all free base present in the reaction mixture to salt form. Accordingly, one or more equivalents of acetic acid (relative to amount of hexamethylene benzyloxyindole starting material) can be added. In some embodiments, about 1 to about 2 equivalents of acetic acid are added. The full desired amount of acetic acid can be added in one or multiple portions. Crystalline product typically precipitates out of solution upon addition of the acetic acid and can be recrystallized from an alcohol-containing solvent according to routine methods.

The steps involved in the preparation of form A can be carried out at any suitable temperature, such as at or below about 25 °C. For example, hydrogenation can be carried out at ambient temperature such as 25 °C. Addition of acetic acid can be carried out about 20 °C or lower. Reaction mixture containing bazedoxifene acetate can be maintained for any length of time (e.g., at least about 1 hr, at least about 2 hrs, at least about 6 hr, or at least about 12 hrs) at a temperature from about -20 to about 20 °C. In some embodiments, the reaction mixture is held for at least about 2 hours at 20 °C. In some embodiments, the reaction mixture is held for at least about 2 hours at 0 °C.

The present invention is further directed to a process for increasing the proportion of form B in a composition containing a mixture of form A and form B. In some embodiments, form B comprises less than about 10%, less than about 20 %, less than about 30 %, or less than about 40% by weight of total bazedoxifene acetate in the starting composition. Proportion of form B can be increased by combining solvent containing an alcohol with the starting composition and maintaining the resulting mixture at or above a temperature of about 25 °C (e.g., about 25 to about 60, about 25 to about 40, or about 25 to about 30 °C) for a length of time suitable for increasing the proportion of form B in the composition. Solvent can be provided in an amount sufficient to dissolve substantially all

or less than all of the bazedoxifene acetate starting material forming homogenous or heterogenous mixtures, respectively. The solvent can be provided in a weight ratio of total solvent to amount of bazedoxifene starting material of, for example, about 5:1, about 3:1, about 2:1, or about 1:1.

5 Suitable alcohols in connection with any of the processes above include methanol, ethanol, denatured ethanol (e.g., denatured with about 1-10 % toluene, 1-10 % hexane, 1-10% ethyl acetate), isopropanol, mixtures thereof and the like. In some embodiments, the alcohol is ethanol which can be optionally denatured with about 1-10% v/v toluene, about 1-10% v/v hexanes, about 1-10% v/v ethyl acetate, and the like. In further embodiments, 10 the reaction solvent and/or recrystallizing solvent for any of the above processes is ethanol containing 5% (by volume) ethyl acetate. In yet further embodiments, the solvent can be a mixture of ethanol and ethyl acetate in a v/v ratio of about 50:1, about 20:1, about 10:1, about 6:1, about 4:1, or about 3:1. In further embodiments, the solvent is ethanol.

 In some embodiments, the mixture of bazedoxifene acetate and solvent is heated to 15 reflux temperature, such as for several hours (e.g., about 1 to about 3 hours) then slowly cooled in a stepwise fashion. For example, the mixture can be cooled to about 45 to about 55 °C (e.g., about 50 °C) over the course of a first time period and then cooled to about 10 to about 30 °C (e.g., about 20 °C) over the course of a second time period. First, second, and any additional time periods can last for several hours such as from about 1 to about 5 20 hours or about 1 to about 3 hours. In some embodiments, the first time period is about 1 hour and the second time period is about 3 hours. The mixture can further be maintained at the cooled temperature (e.g., about 10 to about 30 °C) for an additional time period sufficient for precipitation of product. The additional time period can be, for example, 2 hours to about 24 hours, about 8 to about 18 hours, or about 13 hours.

25 The methods for preparation of form B provided herein can result in substantially pure form B (e.g., compositions containing less than about 10%, about 5%, or about 3% of form A) as well as mixtures enriched in form B (e.g., greater than about 50% form B relative to form A). Accordingly, the present invention further provides compositions containing form B. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least 30 about 80%, at least about 90%, at least about 95%, at least about 97%, at least about 98%, or at least about 99% by weight of total bazedoxifene acetate in a composition is present as form B. In further embodiments, compositions of the present invention consist essentially of bazedoxifene acetate where at least about 95%, at least about 97%, at least about 98%, or at least about 99% of the bazedoxifene acetate is present in the composition

as form B. Respective amounts of polymorphic forms of bazedoxifene acetate in a composition can be determined by any suitable spectroscopic method, such as X-ray powder diffraction.

5 *Methods*

As described in U.S. Pat. No. 5,998,402, bazedoxifene and salts thereof are selective estrogen agonists with affinity for the estrogen receptor. Unlike other types of estrogen agonists, bazedoxifene and salts thereof are antiestrogenic in the uterus and can antagonize the trophic effects of estrogen agonists in uterine tissues. Accordingly, polymorphs of bazedoxifene acetate and compositions containing the same can find many uses related to treating disease states or syndromes associated with an estrogen deficiency or an excess of estrogen. The polymorph can also be used in methods of treatment for diseases or disorders which result from proliferation or abnormal development, actions or growth of endometrial or endometrial-like tissues.

The present polymorphic form of bazedoxifene acetate has the ability to behave like an estrogen agonist by lowering cholesterol and inhibiting bone loss. Accordingly, the polymorph is useful for treating many maladies which result from estrogen effects and estrogen excess or deficiency including osteoporosis, prostatic hypertrophy, male pattern baldness, vaginal and skin atrophy, acne, dysfunctional uterine bleeding, endometrial polyps, benign breast disease, uterine leiomyomas, adenomyosis, ovarian cancer, infertility, breast cancer, endometriosis, endometrial cancer, polycystic ovary syndrome, cardiovascular disease, contraception, Alzheimer's disease, cognitive decline and other CNS disorders, as well as certain cancers including melanoma, prostate cancer, cancers of the colon, CNS cancers, among others. Additionally, these polymorphs can be used for contraception in pre-menopausal women, as well as hormone replacement therapy in post-menopausal women (such as for treating vasomotor disturbances such as hot flush) or in other estrogen deficiency states where estrogen supplementation would be beneficial. It can also be used in disease states where amenorrhea is advantageous, such as leukemia, endometrial ablations, chronic renal or hepatic disease or coagulation diseases or disorders.

The polymorph of the invention can also be used in methods of inhibiting bone loss. Bone loss often results from an imbalance in an individual's formation of new bone tissues and the resorption of older tissues, leading to a net loss of bone. Such bone depletion results in a range of individuals, particularly in post-menopausal women, women

who have undergone bilateral oophorectomy, those receiving or who have received extended corticosteroid therapies, those experiencing gonadal dysgenesis, and those suffering from Cushing's syndrome. Special needs for bone, including teeth and oral bone, replacement can also be addressed using these polymorphs in individuals with bone fractures, defective bone structures, and those receiving bone-related surgeries and/or the implantation of prosthesis. In addition to the problems described above, the polymorph can be used in treatments for osteoarthritis, hypocalcemia, hypercalcemia, Paget's disease, osteomalacia, osteomalacia, osteomalacia, multiple myeloma and other forms of cancer having deleterious effects on bone tissues.

Methods of treating the diseases and syndromes listed herein are understood to involve administering to an individual in need of such treatment a therapeutically effective amount of the polymorph of the invention, or composition containing the same. As used herein, the term "treating" in reference to a disease is meant to refer to preventing, inhibiting and/or ameliorating the disease.

As used herein, the term "individual" or "patient," used interchangeably, refers to any animal, including mammals, preferably mice, rats, other rodents, rabbits, dogs, cats, swine, cattle, sheep, horses, or primates, and most preferably humans.

As used herein, the phrase "therapeutically effective amount" refers to the amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal, individual or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician, which includes one or more of the following:

(1) preventing the disease; for example, preventing a disease, condition or disorder in an individual that may be predisposed to the disease, condition or disorder but does not yet experience or display the pathology or symptomatology of the disease;

(2) inhibiting the disease; for example, inhibiting a disease, condition or disorder in an individual that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease, condition or disorder (i.e., arresting or slowing further development of the pathology and/or symptomatology); and

(3) ameliorating the disease; for example, ameliorating a disease, condition or disorder in an individual that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease, condition or disorder (i.e., reversing the pathology and/or symptomatology).

Dosage and Formulation

The invention also includes pharmaceutical compositions utilizing one or more of the present polymorphs along with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, etc.

5 Formulations of bazedoxifene acetate form B include therapeutically effective amounts that can be given in daily doses ranging from 0.1 mg to 1000 mg to a person in need. Example dose ranges vary from 10 mg/day to about 600 mg/day or from 10 mg/day to about 60 mg/day. The dosing can be either in a single dose or two or more divided doses per day. Such doses can be administered in any manner that facilitates the
10 compound's entry into the bloodstream including orally, via implants, parenterally (including intravenous, intraperitoneal, and subcutaneous injection), vaginally, rectally, and transdermally.

In some embodiments, the formulations can be administered transdermally which includes all administrations across the surface of the body and the inner linings of body
15 passages including epithelial and mucosal tissues. Such administration can be in the form of a lotion, cream, colloid, foam, patch, suspension, or solution.

Oral formulations containing form B can comprise any conventionally used oral forms, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions or solutions. Capsules may contain mixtures of the crystalline form B in the
20 desired percentage together any other polymorph(s) of bazedoxifene acetate or amorphous bazedoxifene acetate. Capsules or tablets of the desired crystalline form of the desired percentage composition may also be combined with mixtures of other active compounds or inert fillers and/or diluents such as the pharmaceutically acceptable starches (e.g. corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses, such as
25 crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc.

Tablet formulations can be made by conventional compression, wet granulation, or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents (fillers), binding agents, lubricants, disintegrants, suspending or stabilizing agents, including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate, microcrystalline
30 cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starches and powdered sugar. Oral formulations used herein can utilize standard delay or time release formulations or spansules. Suppository formulations

can be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppositories melting point, and glycerin. Water soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, can also be used.

5 Example excipient systems suitable for preparing formulations of the present polymorph include one or more fillers, disintegrants, and lubricants.

The filler component can be any filler component known in the art including, but not limited to, lactose, microcrystalline cellulose, sucrose, mannitol, calcium phosphate, calcium carbonate, powdered cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, or xylitol.

10 Disintegrants suitable for use in the present formulations can be selected from those known in the art, including pregelatinized starch and sodium starch glycolate. Other useful disintegrants include croscarmellose sodium, crospovidone, starch, alginic acid, sodium alginate, clays (e.g. veegum or xanthan gum), cellulose floc, ion exchange resins, or effervescent systems, such as those utilizing food acids (such as citric acid, tartaric
15 acid, malic acid, fumaric acid, lactic acid, adipic acid, ascorbic acid, aspartic acid, erythorbic acid, glutamic acid, and succinic acid) and an alkaline carbonate component (such as sodium bicarbonate, calcium carbonate, magnesium carbonate, potassium carbonate, ammonium carbonate, etc.). The disintegrant(s) useful herein can comprise from about 4% to about 40% of the composition by weight, preferably from about 15% to
20 about 35%, more preferably from about 20% to about 35%.

The pharmaceutical formulations can also contain an antioxidant or a mixture of antioxidants, such as ascorbic acid. Other antioxidants which can be used include sodium ascorbate and ascorbyl palmitate, preferably in conjunction with an amount of ascorbic acid. An example range for the antioxidant(s) is from about 0.5% to about 15% by weight,
25 most preferably from about 0.5% to about 5% by weight.

An example oral formulation contains the present polymorph and the following excipient systems:

a) a filler and disintegrant together comprising from about 5% to about 82% by weight (wght) of the total formulation, preferably between about 30% and about 80%
30 of the formulation, wherein from about 4% to about 40% by weight of the total formulation comprises one or more pharmaceutically acceptable disintegrants; and

b) a lubricant comprising from about 0.2% to about 10% of the composition (wght), such as selected from the group of magnesium stearate or other metallic stearates (e.g. calcium stearate or zinc stearate), fatty acid esters (e.g. sodium stearyl fumarate),

00017

fatty acids (e.g. stearic acid), fatty alcohols, glyceryl behenate, mineral oil, paraffins, hydrogenated vegetable oils, leucine, polyethylene glycols, metallic lauryl sulfates and sodium chloride.

A further excipient system can comprise:

- 5 a) filler and disintegrant together comprising from about 5.4% to about 89%, by weight or preferably from about 32.5% to about 87% by weight; and
- b) lubricant comprising from about 0.22% to about 10.9% by weight.

The excipient systems can also optionally utilize pharmaceutically acceptable wetting agents, glidants and antioxidants. Such systems can comprise:

10 a) a filler and disintegrant component together comprising from about 5% to about 82% by weight (wght) of the total formulation, preferably between about 30% and about 80% of the formulation, wherein from about 4% to about 40% by weight of the total formulation comprises one or more pharmaceutically acceptable disintegrants;

 b) optionally, a wetting agent comprising from about 0.2 to about 5% of the
15 composition (wght), such as selected from the group of sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene alkyl ethers, sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycols, polyoxyethylene castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium compounds, sugar esters of fatty acids and glycerides of fatty acids;

20 c) a lubricant comprising from about 0.2% to about 10% of the composition (wght), such as selected from the group of magnesium stearate or other metallic stearates (e.g. calcium stearate or zinc stearate), fatty acid esters (e.g. sodium stearyl fumarate), fatty acids (e.g. stearic acid), fatty alcohols, glyceryl behenate, mineral oil, paraffins, hydrogenated vegetable oils, leucine, polyethylene glycols, metallic lauryl sulfates and
25 sodium chloride; and

 d) optionally, a glidant comprising from about 0.1% to about 10% (wght) of the final composition, the glidant selected from those known in the art, including from the group of silicon dioxide, talc, metallic stearates, calcium silicate, or metallic lauryl sulfates.

30 Further excipient systems, according to the present invention, can include, by weight:

 a) a filler and disintegrant together comprising between about 54% and about 80% of the formulation, with the disintegrant agent(s) therein comprising from about 4% to about 40% by weight of the overall formulation;

b) a wetting agent comprising between about 0.55% and about 2.5% of the formulation;

c) a lubricant comprising between about 0.2% and about 5.5% of the formulation; and

5 d) a glidant comprising between about 0.1% and about 5.0% of the formulation.

The excipient systems above also optionally contain an antioxidant component, e.g., ascorbic acid, at a concentration of from about 0.5% to about 5.0% by weight.

Among further excipient systems of this invention are those comprising:

10 a) a filler and disintegrant, as described above, together comprising between about 50% and about 87% of the formulation, where the disintegrant(s) therein comprises from about 25% to about 35% of the formulation, by weight;

b) a wetting agent comprising between about 0.55% and about 2.7% of the formulation;

15 c) a lubricant comprising between about 0.2% and about 5.5% of the formulation;

d) a glidant comprising between about 0.1% and about 5.5% of the formulation; and

20 e) an antioxidant component, such as ascorbic acid, in an amount of from about 0.5% to about 5.5% by weight.

The percentages listed above for the filler, disintegrant, lubricant and other components are based on final pharmaceutical composition. The remaining percentage of the final composition is comprised of the active pharmacological agent(s) and optionally a pharmaceutically acceptable surface covering, such as a coating or capsule, as described
25 herein. In some embodiments of this invention, the active pharmacological agent(s) comprise from about 0.5% to about 20%, by weight, of the final composition, more preferably from about 1% to about 5%, and the coating or capsule comprises up to about 8%, by weight, of the final composition.

The formulations described herein can be used in an uncoated or non-encapsulated
30 solid form. In some embodiments, the pharmacological compositions are optionally coated with a film coating, for example, comprising from about 0.3% to about 8% by weight of the overall composition. Film coatings useful with the present formulations are known in the art and generally consist of a polymer (usually a cellulosic type of polymer), a colorant and a plasticizer. Additional ingredients such as wetting agents, sugars, flavors,

12

oils and lubricants may be included in film coating formulations to impart certain characteristics to the film coat. The compositions and formulations herein may also be combined and processed as a solid, then placed in a capsule form, such as a gelatin capsule.

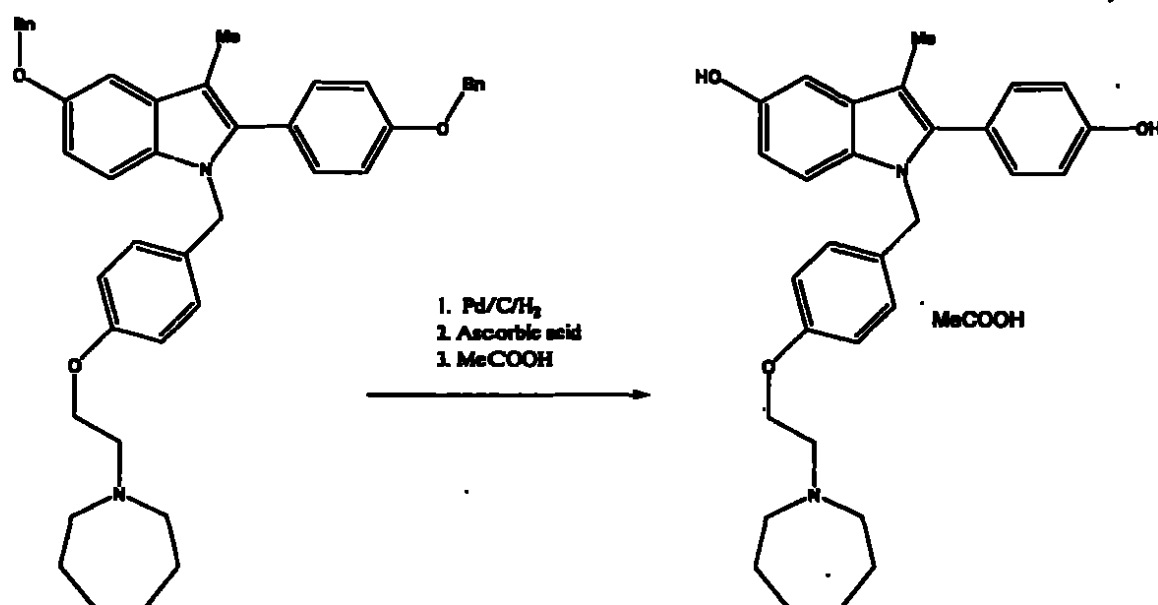
5 Pharmaceutical compositions of bazedoxifene acetate can be formulated with steroidal estrogens, such as conjugated estrogens, USP. The amount of bazedoxifene acetate used in the formulation can be adjusted according to the particular polymorph form or ratio of polymorph forms used, the amount and type of steroidal estrogen in the formulation as well as the particular therapeutic indication being considered. In general,
10 the bazedoxifene acetate of defined polymorphic composition ratio can be used in an amount sufficient to antagonize the effect of the particular estrogen to the level desired. The dose range of conjugated estrogens can be from about 0.3 mg to about 2.5 mg, about 0.3 mg to about 1.25 mg, or about 0.3 mg to about 0.625 mg. An example range for amount of bazedoxifene acetate in a combination formulation is about 10 mg to about 40
15 mg. For the steroidal estrogen mestranol, a daily dosage can be from about 1 μ G to about 150 μ G, and for ethynyl estradiol a daily dosage of from about 1 μ G to 300 μ G can be used. In some embodiments, the daily dose is between about 2 μ G and about 150 μ G.

20 In order that the invention disclosed herein may be more efficiently understood, examples are provided below. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting the invention in any manner.

EXAMPLES

Example 1

25 Preparation of Bazedoxifene Acetate Form A Polymorph



A 2 gal hydrogenation vessel with agitator was charged with hexamethyleneimino benzyloxyindole (250 g, 0.3841 mols; see U.S. Pat. No. 5,998,402 for a preparation), ethanol (denatured with 5% by volume ethyl acetate) (1578 g, 2000 mL), and palladium on carbon 10% (25 g). The reactants were hydrogenated at 25 °C and 50 psi for 20 hours. Reaction progress was monitored by HPLC (Column: CSC-S ODS 2, 25 cm; Mobile phase: 20 % 0.02 M NH₄H₂PO₄ (2 mL TEA/L, pH = 3) and 80 % MeCN; Flow: 2 mL/min; Detector: 220 nm). The reaction was considered complete when less than 1% of either the hexamethyleneimino benzyloxyindole (18.2 min retention time) or mono-debenzylated derivative thereof (5.1 min retention time) was detected.

The mixture was filtered through a cartridge which was subsequently rinsed with ethanol (denatured with 5% by volume ethyl acetate) (2 x 198 g, 2 x 250 mL). The filtrate was transferred to a 5 L multi-neck flask with agitator charged with L-ascorbic acid (2.04 g, 0.0116 mols) under nitrogen. Acetic acid (34.6 g, 0.5762 moles) was added at 20 °C while stirring. The resulting reaction mixture was stirred for 2 hours (pH was about 5 and crystallization began within about 10 minutes of addition of acetic acid). The reaction mixture was then cooled to 0 °C and maintained at this temperature for 2 hours. The resulting solid was collected by filtration on a Buchner funnel and washed with ethanol (denatured with 5% by volume ethyl acetate) (2 x 150 g, 2 x 190 mL) at 0 °C.

The solid product was further purified by charging a 3 L multineck flask (with agitator, thermometer, and condenser under nitrogen) with the filtered solid, ethanol (denatured with 5% by volume ethyl acetate) (1105 g, 1400 mL), and L-ascorbic acid (1.73 g, 0.01 mols). The resulting mixture was heated to 75 °C and cooled to 20 °C over the course of 2 hours. The resulting suspension was further cooled to 0 °C and held at this

temperature for 2 hours. The resulting solid product was collected by filtration with a Buchner funnel and washed with ethanol (denatured with 5% by volume ethyl acetate) (2 x 79 g, 2 x 100 mL) at 0 °C. The product was dried in vacuo at 60 °C, 5 mm Hg for 24 hours giving 151.3 g bazedoxifene acetate form A (74.2 % yield).

5

Example 2

Preparation of Bazedoxifene Acetate Form B from Form A

To a stirred solution of 594 g of ethanol (denatured with 5% of acetone and with 3% of cyclohexane) and 184 g of ethyl acetate, 400 g of pure bazedoxifene acetate form A were added under nitrogen (e.g., see Example 1). The heterogeneous mixture was kept at 30 °C and stirred overnight under nitrogen.

The completion of the crystalline transformation was determined by DSC analysis. The mixture was cooled to 0 °C and stirred for 2 hrs under nitrogen. The product was filtered, washed with a mixture of denatured ethanol and ethyl acetate as above and dried overnight at 60 °C under vacuum giving 391 g (97.7% yield) of bazedoxifene acetate form B polymorph.

A substantially identical result was obtained using absolute ethanol or ethanol denatured with 5% toluene.

20 Example 3

Preparation of Bazedoxifene Acetate Form B from a Mixture of Form A and Form B

Bazedoxifene acetate form A (298 g) and bazedoxifene acetate form B (2 g) were suspended in a degassed mixture of ethyl acetate (400 mL) and ethyl alcohol (2400 mL). The resulting mixture was heated at reflux temperature for 2 hours. The suspension was cooled to 50 °C over the course of 1 hour and then to 20°C over the course of 3 hours. The mixture was maintained at 20 °C for 13 hours and the product was recovered by filtration and washing with ethyl alcohol (78.9 g divided in 2 portions). The wet material was dried under vacuum at 60°C resulting in 276.8 g of bazedoxifene acetate form B.

30 Example 4

X-Ray Powder Diffraction (XRPD)

XRPD analyses (see, e.g., Figure 1) were carried out on a (Scintag X2) X-ray powder diffractometer using Cu K α radiation. The instrument was equipped with tube

power, and amperage was set at 45 kV and 40 mA. The divergence and scattering slits were set at 1° and the receiving slit was set at 0.2 mm. A theta-two theta continuous scan at 3°/min (0.4 sec/0.02° step) from 3 to 40 °2θ was used.

5 Example 5

Infrared (IR) Spectroscopy

IR spectra (see, e.g., Figure 2) were acquired as follows. Samples were prepared as potassium bromide (KBr) discs (or pellets). A small amount of each sample (about 3 mg) was ground in a hard surface mortar until glossy in appearance. One half gram (0.5 g) of KBr was added to the sample and the mixture was continuously ground until well mixed. The mixture was then transferred to a die and pressed into a disc using a hydraulic press.

The IR spectrum was obtained using a DIGILAB EXCALIBUR Series FTS-4000 FT-IR Spectrometer operated at 4 cm⁻¹ resolution and 16 scans between 400 – 4000 cm⁻¹.

15

Example 6

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC measurements (see, e.g., Figures 3 and 4) were carried out in both sealed pan and vented pan at a scan rate of 10 °C/min from 25 °C to 200 °C under nitrogen purge using a Pyris 1 DSC from Perkin-Elmer.

20

Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims. Each reference cited in the present application is incorporated herein by reference in its entirety.

25

What is claimed is:

1. A crystalline polymorph (form B) of bazedoxifene acetate having a powder X-ray diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 13.3° and about 20.8° .
2. The polymorph of claim 1 wherein said powder X-ray diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 21.6° and about 25.0° .
3. The polymorph of claim 1 wherein said powder X-ray diffraction pattern comprises at least 5 characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from about 12.1° , about 13.3° , about 13.4° , about 14.5° , about 15.6° , about 15.9° , about 16.9° , about 18.8° , about 19.4° , about 20.8° , about 21.6° , about 22.7° , about 22.8° , about 24.2° , about 25.0° , about 26.0° , about 29.9° , about 30.5° , and about 34.2° .
4. The polymorph of claim 1 having a powder X-ray diffraction pattern substantially as shown in Figure 1.
5. The polymorph of claim 1 having an infrared spectrum in KBr comprising one or more characteristic peaks selected from about 1513 , about 1449 , about 1406 , and about 1242 cm^{-1} .
6. The polymorph of claim 1 having an infrared spectrum in KBr substantially as shown in Figure 2.
7. The polymorph of claim 1 having a differential scanning calorimetry trace showing a maximum at about 181°C .
8. The polymorph of claim 1 having a differential scanning calorimetry trace substantially as shown in Figure 3.
9. A composition comprising the polymorph of any one of claims 1 to 8.
10. The composition of claim 9 wherein at least about 50% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.

11. The composition of claim 9 wherein at least about 70% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
12. The composition of claim 9 wherein at least about 80% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
13. The composition of claim 9 wherein at least about 90% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
14. The composition of claim 9 wherein at least about 95% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
15. The composition of claim 9 wherein at least about 97% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
16. The composition of claim 9 wherein at least about 98% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
17. The composition of claim 9 wherein at least about 99% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
18. A composition comprising the polymorph of any one of claims 1 to 8 and a pharmaceutically acceptable carrier.
19. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 95% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.
20. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 97% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

21. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8 .
22. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8 .
23. A composition comprising the polymorph of any one of claims 1 to 8 and one or more steroidal estrogens.
24. A composition according to claim 23 wherein said steroidal estrogen component comprises conjugated estrogens.
25. A process for preparing the polymorph of any one of claims 1 to 8 comprising combining bazedoxifene acetate with a solvent comprising ethanol to form a mixture, wherein said mixture is maintained at or above a temperature of about 25 °C for a time and under conditions suitable for forming said polymorph.
26. The process of claim 25 wherein said mixture is a heterogeneous mixture.
27. The process of claim 25 wherein said mixture is maintained at or above a temperature of about 25 °C for more than about 2 hours.
28. The process of claim 25 wherein said mixture is maintained at a temperature of about 25 to about 35 °C.
29. The process of claim 25 further comprising cooling said mixture to a temperature of below about 25 °C.
30. The process of claim 25 wherein said solvent further comprises ethyl acetate.
31. A process for increasing the proportion of bazedoxifene acetate form B in a composition comprising a mixture of form A and form B, said process comprising

combining solvent comprising ethanol with said composition to form a mixture, wherein said mixture is maintained at or above a temperature of about 25 °C for a time and under conditions suitable for increasing the proportion of Form B in said composition.

32. The process of claim 31 wherein said mixture is maintained at a temperature of about 25 to about 60 °C.

33. The process of claim 31 wherein form B forms less than 10% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition.

34. The process of claim 31 wherein said solvent further comprises ethyl acetate.

35. The process of claim 31 wherein said mixture is heated at reflux temperature for a time period of from about 1 to about 3 hours, cooled to a temperature of from about 40 to about 60 °C over the course of about 1 hour, cooled to about 15 to about 25°C over the course of about 3 hours, and maintained at a temperature of about 15 to about 25°C for a time period of from about 8 to about 18 hours.

36. A method of treating a mammal having a disease or syndrome associated with estrogen deficiency or excess of estrogen comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a polymorph of any one of claims 1 to 8.

37. A method of treating a mammal having a disease or disorder associated with proliferation or abnormal development of endometrial tissues comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a polymorph of any one of claims 1 to 8.

38. A method of lowering cholesterol in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a polymorph of any one of claims 1 to 8.

39. A method of inhibiting bone loss in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a polymorph of any one of claims 1 to 8.

40. A method of treating breast cancer in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a polymorph of any one of claims 1 to 8.
41. A method of treating a postmenopausal woman for one or more vasomotor disturbances comprising administering to said postmenopausal woman a therapeutically effective amount of a polymorph of any one of claims 1 to 8.
42. The method of claim 41 wherein the vasomotor disturbance is hot flush.
43. The crystalline polymorph form B of bazedoxifene acetate prepared by the method of claim 25.
44. The polymorph of any one of claims 1 to 8 prepared by the method comprising combining bazedoxifene acetate with a solvent comprising ethanol to form a mixture, wherein said mixture is maintained at or above a temperature of about 25 °C for a time and under conditions suitable for forming said polymorph.
45. The use of a polymorph of any one of claims 1 to 8 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or syndrome associated with estrogen deficiency or excess of estrogen, a disease or disorder associated with proliferation or abnormal development of endometrial tissues, lowering cholesterol, inhibiting bone loss, treating breast cancer, or treating a postmenopausal woman for one or more vasomotor disturbances.

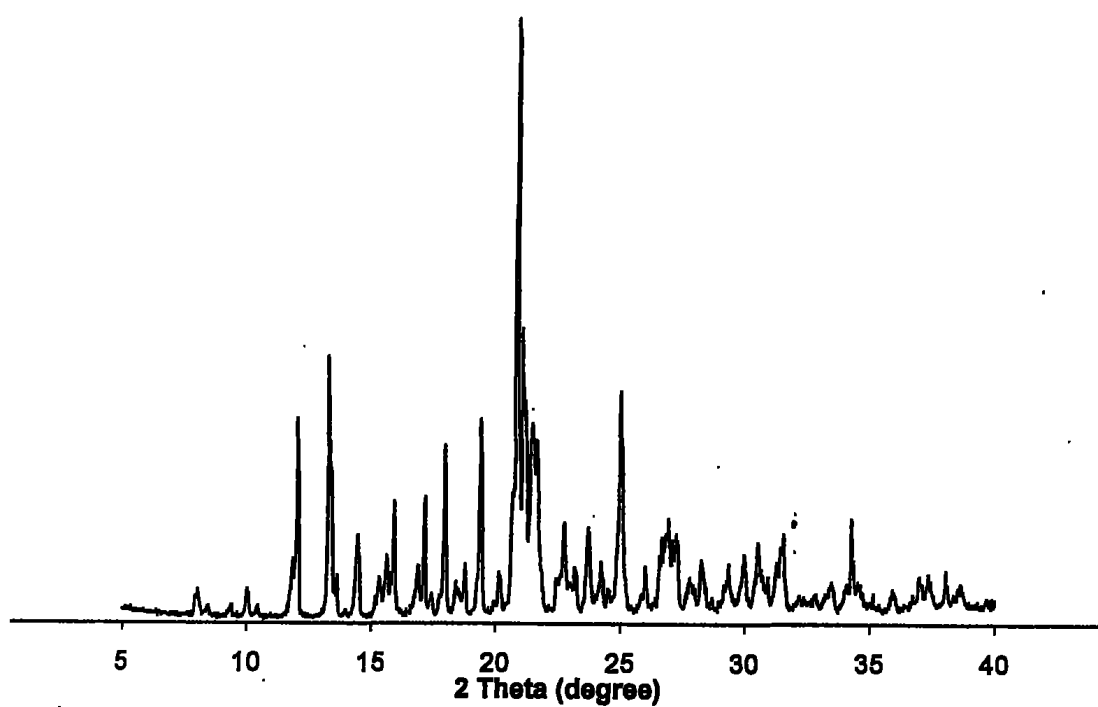


Figure 1

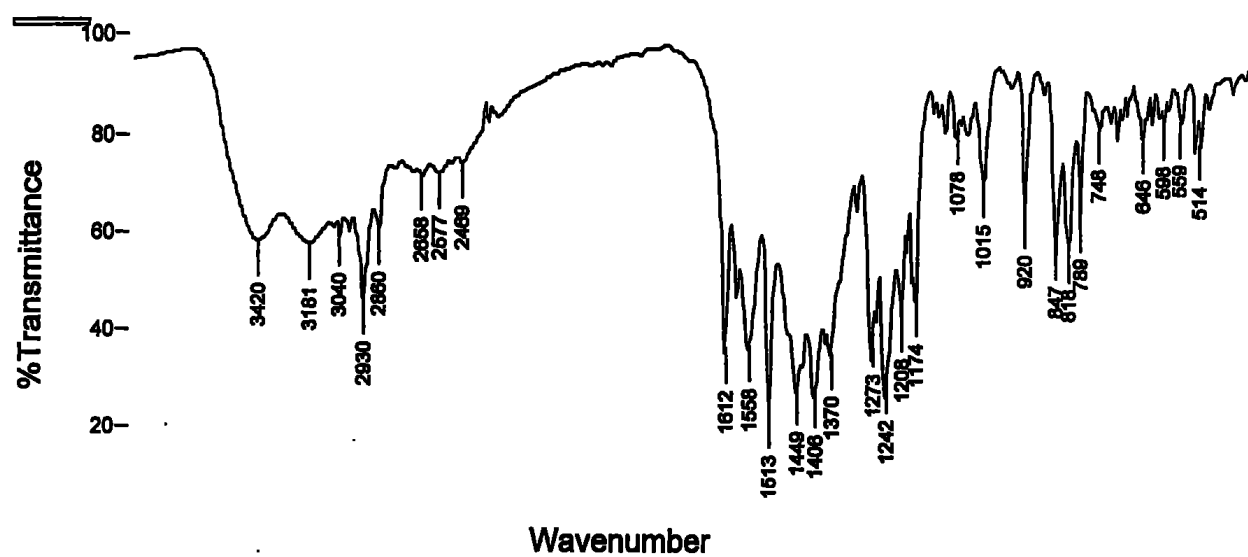


Figure 2

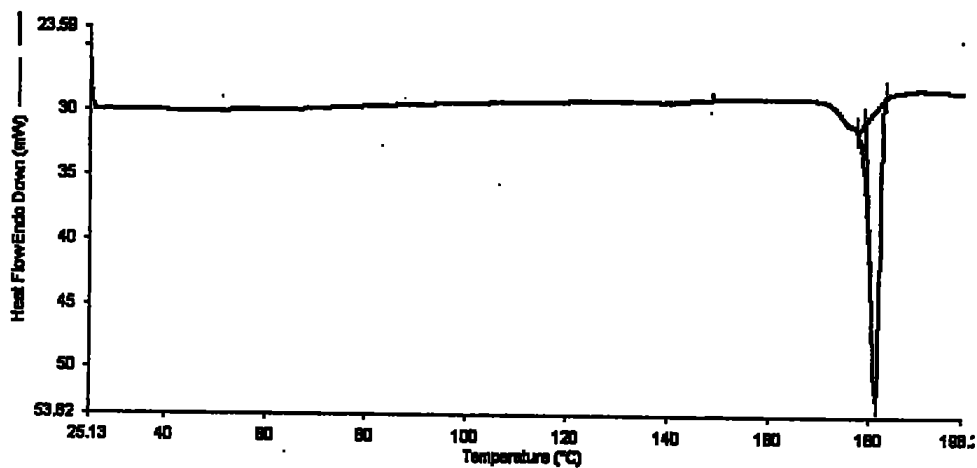


Figure 3

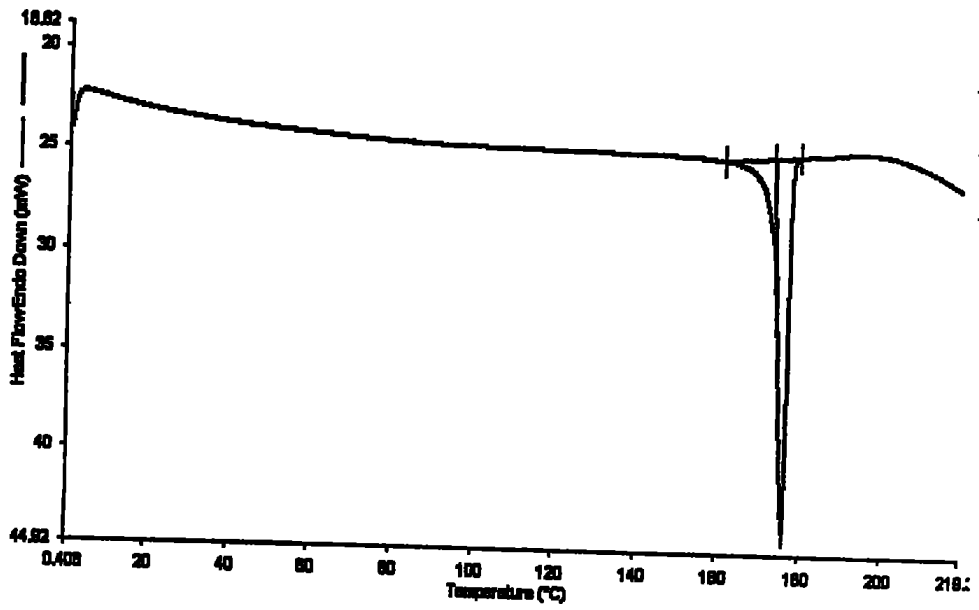


Figure 4

P LIMORF CRISTALINO DE ACETAT DE BAZEDOXIFENO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un polimorfo cristalino, designado forma B, del modulador de receptor de estrógeno selectivo ácido 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-olacético (acetato de bazodoxifeno).

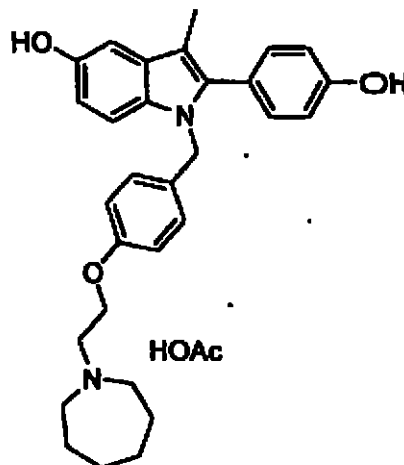
10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Acetato de bazodoxifeno (ácido 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1-H-indol-5-olacético), que tiene la fórmula química mostrada a continuación:

15

20



25

pertenece a la clase de fármacos típicamente referidos como moduladores de receptor de estrógeno selectivos (SERMs). Consistente con su clasificación, el bazodoxifeno demuestra afinidad para receptores de estrógeno (ER) pero muestra efectos estrogénicos selectivos. Por ejemplo, acetato de bazodoxifeno demuestra poca o ninguna estimulación de respuesta uterina en modelos preclínicos de estimulación uterina. Por el contrario, el acetato de bazodoxifeno demuestra un efecto similar al agonista de estrógeno en la prevención de pérdida de hueso y reducción de colesterol en un modelo de

rata ovariectomizada de osteopenia. En una línea de células MCF-7 (línea de
 células de cáncer de mama humana), el acetato de bazedoxifeno se comporta
 como un antagonista de estrógeno. Estos datos demuestran que el acetato de
 bazedoxifeno es estrogénico sobre parámetros de lípido de hueso y
 5 cardiovascular y antiestrogénico sobre tejido uterino y de mama y por lo tanto
 tiene el potencial para tratar un número de enfermedades diferentes o estados
 similares a enfermedades en donde el receptor de estrógeno está implicado.
 Las patentes de E.U.A. Nos. 5,998,402 y 6,479,535 reportan la preparación de
 acetato de bazedoxifeno y caracterizan la sal como aquella que tiene un punto
 10 de fusión de 174-178°C. La preparación sintética de acetato de bazedoxifeno
 también ha aparecido en la literatura general. Véase, por ejemplo, Miller et al,
J Med. Chem., 2001, 44, 1654-1657, que reporta la sal como un sólido
 cristalino que tiene un punto de fusión de 170.5-172.5°C. Una descripción
 adicional de la actividad biológica del fármaco también ha aparecido en la
 15 literatura general (v.gr. Miller, et al. *Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117-121).
 Es bien sabido que la forma de polimorfo cristalino de un fármaco particular
 es a menudo un determinante importante de la facilidad de preparación del
 fármaco, estabilidad, solubilidad, estabilidad al almacenamiento, facilidad de
 formulación y farmacología *in vivo*. Ocurren formas polimórficas en donde la
 20 misma composición de material se cristaliza en una disposición de retícula
 diferente dando por resultado diferentes propiedades termodinámicas y
 estabildades específicas para la forma polimórfica particular. En casos en
 donde se pueden producir dos o más sustancias polimórficas, es deseable
 tener un método para hacer ambos polimorfos en forma pura. Al decidir qué
 25 polimorfo es preferible, se deben comparar las numerosas propiedades de los
 polimorfos y el polimorfo preferido escogido con base en las muchas variables
 de propiedad física. Es completamente posible que una forma de polimorfo
 pueda ser preferible en algunas circunstancias en donde ciertos aspectos
 tales como la facilidad de preparación, estabilidad, etc., se consideran críticas.

En otras situaciones, un polimorfo diferente puede ser preferido para mayor solubilidad y/o farmacocinética superior.

Debido a que consistentemente se buscan formulaciones de fármaco mejoradas, que muestren, por ejemplo, mejor biodisponibilidad o mejor
5 estabilidad, hay una necesidad actual de formas nuevas o más puras de moléculas de fármaco existentes. El polimorfo cristalino de acetato de bazedoxifeno aquí descrito ayuda a satisfacer estas y otras necesidades.

10

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo de forma B de acetato de bazedoxifeno, en donde el ángulo de difracción varía de 5° a 40° con un paso de 0.02°.

15 La figura 2 ilustra un espectro de IR del polimorfo de forma B de acetato de bazedoxifeno en comprimidos de KBr.

La figura 3 ilustra una traza de calorimetría de escudriñamiento diferencial (DSC) de polimorfo de forma B de bazedoxifeno.

La figura 4 ilustra una traza de calorimetría de escudriñamiento diferencial
20 (DSC) de polimorfo de forma de bazedoxifeno como una comparación.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee un polimorfo cristalino (forma B) de acetato de bazedoxifeno caracterizado de conformidad con los datos de difracción de
25 rayos X en polvo, datos de IR y datos de DSC aquí provistos.

La presente invención provee además composiciones que contienen forma B de acetato de bazedoxifeno.

La presente invención provee además un procedimiento para preparar un polimorfo cristalino B que comprende combinar acetato de bazedoxifeno con

un solvente que comprende etanol para formar una mezcla, en donde la mezcla se mantiene en o por arriba de una temperatura de aproximadamente 25°C durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para formar una forma B de polimorfo.

- 5 La presente invención provee además un procedimiento para incrementar la proporción de forma B de acetato de bazedoxifeno en una composición que comprende una mezcla de forma A y forma B, en donde el procedimiento implica combinar solvente que comprende etanol con la composición para formar una mezcla, en donde la mezcla se mantiene a o por arriba de una
- 10 temperatura de aproximadamente 25°C durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para incrementar la proporción de la forma B.

La presente invención además provee un método para tratar a un mamífero que tiene una enfermedad o síndrome asociado con deficiencia de estrógeno o exceso de estrógeno que comprende administrar a dicho mamífero una

15 cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo de forma B de acetato de bazedoxifeno.

La presente invención además provee un método para tratar a un mamífero que tiene una enfermedad o trastorno asociado con proliferación o desarrollo anormal de tejidos endometriales que comprende administrar a dicho

20 mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva o polimorfo de forma B polimorfo de acetato de bazedoxifeno.

La presente invención además provee un método para reducir colesterol en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de polimorfo de forma B de acetato de

25 bazedoxifeno.

La presente invención además provee un método para inhibir pérdida de hueso o cáncer de mama en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de polimorfo de forma B de acetato de bazedoxifeno.

postmenopáusica para una o más perturbaciones vasomotoras, tales como rubor caliente, que comprende administrar a la mujer postmenopáusica una cantidad terapéuticamente efectiva de polimorfo de forma B de acetato de bazedoxifeno.

5 La presente invención además provee la forma B de polimorfo cristalino de acetato de bazedoxifeno preparada por cualquiera de los métodos aquí descritos.

La presente invención además provee el polimorfo cristalino de la invención para usarse en terapia.

10 La presente invención además provee el uso del polimorfo cristalino de la invención para la preparación de un medicamento.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee, entre otras cosas, un polimorfo cristalino no solvatado anhidro de acetato de bazedoxifeno, referido aquí como forma B, que puede ser identificado por uno o más métodos analíticos de estado sólido. Por ejemplo, la forma B puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X en polvo que se provee en la figura 1. Los datos de difracción de rayos X en polvo consistentes con la forma B se provee en el cuadro 1 siguiente.

20

CUADRO 1

25

Grado (2θ)	Intensidad Conteos por segundo (CPS)
12.1	1530
13.3	3174
13.4	1758
14.5	1034
15.6	814
15.9	1249
16.9	710
18.8	700
19.4	1605
20.8	6982
21.6	2193
22.7	1225
22.8	1045
24.2	756
25.0	1809
26.0	705
29.9	833
30.5	994
34.2	1269

En algunas modalidades, la forma B de polimorfo cristalino de acetato de bazedoxifeno se caracteriza como aquella que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos, en términos de 2θ , a aproximadamente 13.3° y aproximadamente 20.8° . En algunas modalidades, el patrón de difracción de rayos X en polvo incluye además picos característicos, en términos de 2θ , a aproximadamente 21.6° y aproximadamente 25.0° . En algunas modalidades, la forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene 5 o más picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de aproximadamente 12.1° , aproximadamente 13.3° , aproximadamente 13.4° , aproximadamente 14.5° , aproximadamente 15.6° , aproximadamente 15.9° , aproximadamente 16.9° , aproximadamente 18.8° , aproximadamente 19.4° , aproximadamente 20.8° , aproximadamente 21.6° , aproximadamente 22.7° , aproximadamente 22.8° , aproximadamente 24.2° , aproximadamente 25.0° , aproximadamente 26.0° , aproximadamente 29.9° , aproximadamente 30.5° , y aproximadamente 34.2° . En modalidades adicionales, la forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 1. Las intensidades relativas de los picos puede variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra e instrumento particular utilizado. Más aún, la variación de instrumentos y otros factores pueden afectar los valores de 2θ . Por lo tanto, las asignaciones de pico XRPD pueden variar por más o menos aproximadamente 0.2° .

La forma B también puede ser identificada por espectroscopia de IR tal como se provee en la figura 2. Por ejemplo, la forma B se puede caracterizar por un espectro de infrarrojo en KBr que tiene uno o más picos característicos seleccionados de aproximadamente 1513 , aproximadamente 1449 , aproximadamente 1406 , y aproximadamente 1242 cm^{-1} . En modalidades adicionales, la forma B se caracteriza como aquella que tiene un espectro de

infrarrojo en KBr sustancialmente como se muestra en la figura 2.

La forma B también puede ser identificada por su traza de escudriñamiento de calorimetría diferencial característico (DSC) tal como se muestra en la figura 3. En algunas modalidades, la forma B se caracteriza por una traza de DSC que muestra un máximo a aproximadamente 181°C. Para DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la tasa de cambio de temperatura así como de la técnica de preparación de la muestra y el instrumento particular utilizado. Por lo tanto, los valores aquí reportados en relación con termogramas de DSC pueden variar por más o menos aproximadamente 4°C.

La forma B polimórfica de acetato de baxedoxifeno es fácilmente distinguible de otros polimorfo cristalinos, tales como la forma A termodinámicamente menos estable. Los datos de la muestra para varias propiedades físicas se comparan para los polimorfos de forma A y forma B a continuación en el cuadro 2.

CUADRO 2

	Medición	Forma A	Forma B
	Punto de fusión	176°C	181°C
	Calor de fusión	94.6 J/G	108.4 J/G
20	Solubilidad-agua	0.49 mg/ml	0.23 mg/ml
	Solubilidad-orgánico (EtOG/EtAc/Tol)	24.5 mg/ml	12.4 mg/ml
	Velocidad de disolución intrínseca	0.125 mg/cm ² -min	0.09 mg/cm ² -min
	DSC	Endoterma de fusión individual	Endoterma de fusión individual
		176.1°C	181.1°C
	TGA	Similar	Similar
25	Rayos X en polvo	12.7°, 16.0°, 18.5°, 20.7°, 22.3° (2θ)	13.3°, 20.8°, 21.6°, 25.0° (2θ)
	Raman/IR	1511, 1467 cm ⁻¹	1513, 1449, 1406 cm ⁻¹

Como se puede ver en el cuadro 2, los dos polimorfo cristalinos tienen características físicas y espectroscópicas discernibles. La forma B parece ser

termodinámicamente más estable que la forma A, que contribuye a numerosas ventajas. Por ejemplo, la estabilidad incrementada de la forma B facilitaría los procesos de fabricación y purificación. También se esperaría que la forma B tuviera mejor resistencia a la degradación llevada a cabo, por ejemplo, por la exposición a altas temperaturas y/o humedad, y tuviera una vida de anaquel más larga que la forma A o material amorfo.

La forma B de acetato de bazedoxifeno se puede preparar, por ejemplo, combinando acetato de bazedoxifeno (v.gr., polimorfo de forma A o material amorfo) con un solvente que contiene un alcohol y manteniendo la mezcla resultante a o por arriba de una temperatura de aproximadamente 25°C (v.gr., aproximadamente 25 a aproximadamente 35°C o aproximadamente 30°C) durante un tiempo suficiente para producir la forma B (v.gr., más que aproximadamente 1 hora, más que aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas). La mezcla puede ser opcionalmente enfriada a una temperatura por debajo de aproximadamente 25°C (v.gr., aproximadamente -5 a aproximadamente 25°C, aproximadamente -5 a aproximadamente 15, aproximadamente -5 a aproximadamente 10, o aproximadamente 0°C, para inducir precipitación adicional. Los cristales de siembra de la forma B, obtenidos de una preparación previa, se pueden añadir opcionalmente durante el procedimiento de enfriamiento. El solvente se puede proveer en una cantidad suficiente para disolver sustancialmente todo o menos que todo el material de partida de acetato de bazedoxifeno formando mezclas homogéneas o heterogéneas, respectivamente. La relación en peso de solvente total a cantidad de acetato de bazedoxifeno puede ser, por ejemplo, aproximadamente 5:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1:1.

El acetato de bazedoxifeno que contiene la forma A se puede preparar, por

ejemplo, por desprotección de hexametilenbenciloxiindol (preparación provista, v.gr., en la patente de E.U.A. No. 5,998,402) por hidrogenólisis en un solvente que contiene un alcohol en presencia de un catalizador de hidrogenación (v.gr., 10% de paladio sobre carbón; 10% de Pd/C). La
5 hidrogenólisis se puede llevar a cabo para cualquier duración y típicamente se lleva a cabo hasta que la reacción es sustancialmente completa como puede ser monitoreada por CLAR o cualquier otra técnica adecuada. El catalizador puede ser subsecuentemente removido por filtración y un antioxidante (v.gr., ácido ascórbico) añadido para inhibir la posible degradación oxidativa del
10 producto hidrogenado. Las relaciones en peso adecuadas de ejemplo del solvente a hexametilenbenciloxiindol incluyen, por ejemplo, aproximadamente 10:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 4:1, o aproximadamente 6:1 a aproximadamente 7:1.

El ácido acético se puede añadir al producto hidrogenado (base libre de
15 bazodoxifeno), que forma la sal de acetato. Cantidades adecuadas de ácido acético son típicamente suficientes para convertir toda la base libre presente en la mezcla de reacción a la forma de sal. Por consiguiente, se puede añadir uno o más equivalentes de ácido acético (en relación con la cantidad de material de partida de hexametilenbenciloxiindol). En algunas modalidades, se
20 añade aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes de ácido acético. La cantidad deseada completa de ácido acético se puede añadir en una o múltiples porciones. El producto cristalino típicamente se precipita de la solución con la adición del ácido acético y se puede recrystalizar de un solvente que contiene alcohol de conformidad con los métodos de rutina.

25 Los pasos implicados en la preparación de la forma A se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada, tal como a o por debajo de aproximadamente 25°C. Por ejemplo, la hidrogenación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente tal como 25°C. La adición de ácido acético se puede llevar a cabo a aproximadamente 20°C o menor. La mezcla de reacción que

contiene acetato de bazedoxifeno puede ser mantenida para cualquier longitud de tiempo (v.gr., por lo menos aproximadamente 1 hr, por lo menos aproximadamente 2 hr, por lo menos aproximadamente 6 hr, o por lo menos aproximadamente 12 hr) a una temperatura de aproximadamente -20 a 5 aproximadamente 20°C. En algunas modalidades, la mezcla de reacción se mantiene por lo menos durante aproximadamente 2 horas a 20°C. En algunas modalidades, la mezcla de reacción se mantiene durante por lo menos aproximadamente 2 horas a 0°C.

La presente invención está además dirigida a un procedimiento para 10 incrementar la proporción de la forma B en una composición que contiene una mezcla de forma A y forma B. En algunas modalidades, la forma B comprende menos que aproximadamente 10%, menos que aproximadamente 20%, menos que aproximadamente 30%, o menos que aproximadamente 40% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición de partida. La 15 proporción de la forma B se puede incrementar combinando el solvente que contiene un alcohol con la composición de partida y manteniendo la mezcla resultante a o por arriba de una temperatura de aproximadamente 25°C (v.gr., aproximadamente 25 a aproximadamente 60, aproximadamente 25 a aproximadamente 40, o aproximadamente 25 a aproximadamente 30°C) para 20 una longitud de tiempo adecuada para incrementar la proporción de la forma B en la composición. El solvente se puede proveer en una cantidad suficiente para disolver sustancialmente todo o menos que todo el material de partida de acetato de bazedoxifeno formando mezclas homogéneas o heterogéneas, respectivamente. El solvente se puede proveer en una relación en peso de 25 solvente total a cantidad de material de partida de bazedoxifeno de, por ejemplo, aproximadamente 5:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1:1.

Los alcoholes adecuados en conexión con cualquiera de los procedimientos anteriores incluyen metanol, etanol, etanol desnaturalizado (v.gr.,

desnaturalizado con aproximadamente 1-10% de tolueno, 1-10% de hexano, 1-10% de acetato de etilo), isopropanol, mezclas de los mismos y similares. En algunas modalidades, el alcohol es etanol que puede ser opcionalmente desnaturalizado con aproximadamente 1-10% v/v de tolueno, aproximadamente 1-10% v/v de hexanos, aproximadamente 1-10% v/v de acetato de etilo, y similares. En modalidades adicionales, el solvente de reacción y/o el solvente de recristalización para cualquiera de los procedimientos anteriores es etanol que contiene 5% (en volumen) acetato de etilo. En modalidades adicionales, el solvente puede ser una mezcla de etanol y acetato de etilo en una relación v/v de aproximadamente 50:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 4:1, o aproximadamente 3:1. En modalidades adicionales, el solvente es etanol.

En algunas modalidades, la mezcla de acetato de bazedoxifeno y solvente se calienta a temperatura de reflujo, tal como durante varias horas (v.gr., aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas) después se enfría lentamente de una manera por pasos. Por ejemplo, la mezcla se puede enfriar a aproximadamente 45 a aproximadamente 55°C (v.gr., aproximadamente 50°C) durante el curso de un primer período y después enfriar a aproximadamente 10 a aproximadamente 30°C (v.gr., aproximadamente 20°C) durante el curso de un segundo período. El primer, segundo, y cualesquiera períodos adicionales pueden variar durante muchas horas tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas o aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas. En algunas modalidades, el primer período es aproximadamente 1 hora y el segundo período es aproximadamente 3 horas. La mezcla se puede mantener además a la temperatura enfriada (v.gr., aproximadamente 10 a aproximadamente 30°C) durante un período adicional suficiente para la precipitación del producto. El período adicional puede ser, por ejemplo, 2 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 8 a

aproximadamente 18 horas, o aproximadamente 13 horas.

Los métodos para la preparación de la forma B aquí provista puede dar por resultado la forma B sustancialmente pura (v.gr., composiciones que contienen menos que aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, o aproximadamente 3% de la forma A) así como mezclas enriquecidas en la forma B (v.gr., mayor que aproximadamente 50% de la forma B en relación con la forma A). Por consiguiente, la presente invención además provee composiciones que contiene la forma B. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97%, por lo menos aproximadamente 98%, o por lo menos aproximadamente 99% en peso de acetato de bazedoxifeno total en una composición está presente como forma B. En modalidades adicionales, las composiciones de la presente invención consisten esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97%, por lo menos aproximadamente 98%, o por lo menos aproximadamente 99% del acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como forma B. Cantidades respectivas de formas polimórficas de acetato de bazedoxifeno en una composición pueden ser determinadas por cualquier método espectroscópico adecuado, tal como difracción de rayos X en polvo.

Métodos

Como se describe en la patente de E.U.A. No. 5,998,402, bazedoxifeno y sales del mismo son agonistas de estrógeno selectivos con afinidad para el receptor de estrógeno. A diferencia de otros tipos de agonistas de estrógeno, bazedoxifeno y sales del mismo son antiestrogénicos en el útero y pueden antagonizar los efectos tróficos de agonistas de estrógeno en tejidos uterinos. Por consiguiente, polimorfos de acetato de bazedoxifeno y composiciones que

contienen los mismos pueden encontrar muchos usos relacionados con el tratamiento de estados de enfermedad o síndromes asociados con una deficiencia de estrógeno o un exceso de estrógeno. El polimorfo También se puede usar en métodos de tratamiento para enfermedades o trastornos que
5 resultan de proliferación o desarrollo anormal, acciones o crecimiento de tejido endométrico o similar al endométrico.

La presente forma polimórfica de acetato de bazedoxifeno tiene la capacidad para comportarse como un agonista de estrógeno al reducir el colesterol e inhibir la pérdida de hueso. Por consiguiente, el polimorfo es útil para tratar
10 muchos padecimientos que resultan de efectos de estrógeno y exceso o deficiencia de estrógeno incluyendo osteoporosis, hipertrofia prostática, calvicie de patrón masculino, atrofia vaginal y de la piel, acné, sangrado uterina disfuncional, pólipos endometrícos, enfermedad de mama benigna, leiomiomas uterinos, adenomiosis, cáncer de ovario, infertilidad, cáncer de
15 mama, endometriosis, cáncer del endometrio, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, contracepción, enfermedad de Alzheimer, declinación cognitiva y otros trastornos del SNC, así como ciertos cánceres incluyendo melanoma, cáncer de próstata, cáncer de colon, cánceres del SNC, entre otros. Además, estos polimorfos se pueden usar para
20 contracepción en mujeres pre-menopáusicas, así como terapia de reemplazo de hormonas en mujeres postmenopáusicas (tales como para tratar perturbaciones vasomotoras tales como rubor caliente) o en otros estados de deficiencia de estrógeno en donde sería benéfica la complementación de estrógeno. También se puede usar en estados de enfermedad en donde la
25 amenorrea es ventajosa, tales como leucemia, ablación endométrica, enfermedad renal o hepática crónica o enfermedades o trastornos de coagulación.

El polimorfo de la invención también se puede usar en métodos de inhibición de pérdida de hueso. La pérdida de hueso a menudo resulta de un

Como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en respuesta a un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u

otro médico de clínica, que incluye uno o más de los siguientes:

- 5 (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero aún no experimenta o despliega la patología o sintomatología de la enfermedad;
- (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o desplegando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener o hacer más lento el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología); y
- 10 (3) aliviar la enfermedad; por ejemplo, aliviar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o desplegando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, revirtiendo la patología y/o sintomatología).

15 Dosificación y formulación

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que utilizan uno o más de los presentes polimorfos junto con uno o más vehículos, excipientes, etc., farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones de forma B de acetato de bazedoxifeno incluyen cantidades

20 terapéuticamente efectivas que se pueden dar en dosis diarias que varían de 0.1 mg a 1000 mg a una persona que las necesita. Los intervalos de dosis de ejemplo varían de 10 mg/día a aproximadamente 600 mg/día o de 10 mg/día a aproximadamente 60 mg/día. La dosificación puede ser ya sea en una sola dosis o dos o más dosis divididas por día. Dichas dosis se pueden administrar

25 de cualquier manera que facilite la entrada del compuesto al torrente sanguíneo incluyendo administración oral, por implantes, parenteral (incluyendo inyección intravenosa, intraperitoneal y subcutánea), vaginal, rectal y transdérmica.

En algunas modalidades, las formulaciones se pueden administrar por vía

transdérmica que incluye todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de pasajes corporales incluyendo tejidos epitelial y de la mucosa. Dicha administración puede ser en forma de una loción, crema, coloide, espuma, parche, suspensión o solución.

- 5 Las formulaciones orales que contienen la forma B pueden comprender cualesquiera formas orales convencionalmente usadas, incluyendo tabletas, cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas y líquidos orales, suspensiones o soluciones. Las cápsulas pueden contener mezclas de la forma B cristalina en el porcentaje deseado junto con cualquier otro polimorfo(s) de acetato de
- 10 bazedoxifeno o acetato de bazedoxifeno amorfo. Las cápsulas o tabletas de la forma cristalina deseada del porcentaje de la composición deseado también se pueden combinar con mezclas de otros compuestos activos o llenadores y/o diluyentes inertes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (v.gr. almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes
- 15 artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalina y microcristalina, harinas, gelatinas, gomas, etc.

Las formulaciones de tableta se pueden hacer por métodos de compresión convencional, granulación en húmedo o granulación en seco y utilizar diluyentes (llenadores) farmacéuticamente aceptables, agentes aglutinantes,

20 lubricantes, disintegrantes, agentes de suspensión o estabilizadores, incluyendo, pero sin limitarse a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma de acacia, goma de xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina,

25 sacarosa, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolina, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo. Los formulaciones orales usadas aquí pueden utilizar formulaciones de liberación retardada o liberada con el tiempo estándares o spansules (cápsulas de liberación sostenida). Las formulaciones de supositorio se pueden hacer de

materiales tradicionales, incluyendo manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión de los supositorios, y glicerina. También se pueden usar bases de supositorio solubles en agua, tales como polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

- 5 Sistemas de excipiente de ejemplo adecuados para preparar formulaciones del presente polimorfo incluyen uno o más llenadores, desintegrantes y lubricantes.

El componente llenador puede ser cualquier componente llenador conocido en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, lactosa, celulosa microcristalina, 10 sacarosa, manitol, fosfato de calcio, carbonato de calcio, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón o xilitol.

Los desintegrantes adecuados para usarse en las presentes formulaciones se pueden seleccionar de aquellos conocidos en la técnica, incluyendo almidón pregelatinizado y glicolato de almidón de sodio. Otros desintegrantes útiles 15 incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, ácido algínico, alginato de sodio, arcillas (v.gr. Veegum o goma de xantano), flóculo de celulosa, resinas de intercambio de iones o sistemas efervescentes, tales como aquellos que utilizan ácidos alimenticios (tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido adípico, ácido 20 ascórbico, ácido aspártico, ácido eritórlico, ácido glutámico y ácido succínico) y un componente de carbonato alcalino (tal como bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de potasio, carbonato de amonio, etc.). Los desintegrantes útiles aquí pueden comprender de aproximadamente 4% a aproximadamente 40% de la composición en peso, 25 preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, muy preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 35%.

Las formulaciones farmacéuticas también pueden contener un antioxidante o una mezcla de antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Otros antioxidantes que se pueden usar incluyen ascorbato de sodio y palmitato de ascorbilo,

preferiblemente junto con una cantidad de ácido ascórbico. Un intervalo de ejemplo para el antioxidante(s) es de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 15% en peso, muy preferiblemente de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso.

5 Una formulación oral de ejemplo contiene el presente polimorfo y los siguientes sistemas de excipiente:

a) un llenador y desintegrante juntos que comprenden de aproximadamente 5% a aproximadamente 82% en peso (p) de la formulación total, preferiblemente entre aproximadamente 30% y aproximadamente 80% de la
10 formulación, en donde de aproximadamente 4% a aproximadamente 40% en peso de la formulación total comprende uno o más desintegrantes farmacéuticamente aceptables; y

b) un lubricante que comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 10% de la composición (p), tal como aquel seleccionado del
15 grupo de estearato de magnesio u otros estearatos metálicos (v.gr. estearato de calcio o estearato de zinc), ésteres de ácido graso (v.gr., estearilfumarato de sodio), ácidos grasos (v.gr., ácido esteárico), alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceites vegetales hidrogenados, leucina, polietilenglicoles, laurilsulfatos metálicos y cloruro de sodio.

20 Un sistema de excipiente adicional puede comprender:

a) un llenador y desintegrante juntos que comprenden de aproximadamente 5.4% a aproximadamente 89%, en peso o preferiblemente de aproximadamente 32.5% a aproximadamente 87% en peso; y

b) lubricante que comprende de aproximadamente 0.22% a aproximadamente
25 10.9% en peso.

Los sistemas de excipiente también pueden utilizar opcionalmente agentes humectantes, resbalantes y antioxidantes farmacéuticamente aceptables.

Dichos sistemas pueden comprender:

a) un componente de llenador y desintegrante juntos que comprenden de

aproximadamente 5% a aproximadamente 82% en peso (p) de la formulación total, preferiblemente entre aproximadamente 30% y aproximadamente 80% de la formulación, en donde de aproximadamente 4% a aproximadamente 40% en peso de la formulación total comprende uno o más desintegrantes farmacéuticamente aceptables;

b) opcionalmente, un agente humectante que comprende de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 5% de la composición (p), tal como aquel seleccionado del grupo de laurilsulfato de sodio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitán, polietilenglicoles, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, docusato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos;

c) un lubricante que comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 10% de la composición (p), tal como aquel seleccionado del grupo de estearato de magnesio u otros estearatos metálicos (v.gr., estearato de calcio o estearato de zinc), ésteres de ácido graso (v.gr., estearilfumarato de sodio), ácidos grasos (v.gr., ácido esteárico), alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceites vegetales hidrogenados, leucina, polietilenglicoles, laurilsulfatos metálicos y cloruro de sodio; y

d) opcionalmente, un resbalante que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% (p) de la composición final, el resbalante seleccionado de aquellos conocidos en la técnica, incluyendo el grupo de dióxido de silicio, talco, estearatos metálicos, silicato de calcio o laurilsulfatos metálicos.

Sistemas de excipientes adicionales, de conformidad con la presente invención, pueden incluir, en peso:

a) un llenador y desintegrante juntos que comprenden entre aproximadamente 54% y aproximadamente 80% de la formulación, con el agente(s) desintegrante(s) en el mismo comprendiendo de aproximadamente 4% a aproximadamente 40% en peso de la formulación global;

- b) un agente humectante que comprende entre aproximadamente 0.55% y aproximadamente 2.5% de la formulación;
- c) un lubricante que comprende entre aproximadamente 0.2% y aproximadamente 5.5% de la formulación; y
- 5 d) un resbalante que comprende entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 5.0% de la formulación.

Los sistemas de excipiente anteriores también opcionalmente contienen un componente antioxidante, v.gr., ácido ascórbico, a una concentración de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5.0% en peso.

- 10 Entre los sistemas de excipiente adicionales de esta invención están aquellos que comprenden:

- a) un llenador y desintegrante, como se describió antes, juntos que comprenden entre aproximadamente 50% y aproximadamente 87% de la formulación, en donde el disintegrante(s) en el mismo comprende de
- 15 aproximadamente 25% a aproximadamente 35% de la formulación, en peso;
- b) un agente humectante que comprende entre aproximadamente 0.55% y aproximadamente 2.7% de la formulación;
- c) un lubricante que comprende entre aproximadamente 0.2% y aproximadamente 5.5% de la formulación;
- 20 d) un resbalante que comprende entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 5.5% de la formulación; y
- e) un componente antioxidante, tal como ácido ascórbico, en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5.5% en peso.

- Los porcentajes anteriormente listados para el llenador, disintegrante,
- 25 lubricante y otros componentes se basan en la composición farmacéutica final.

El porcentaje restante de la composición final está compuesto del agente(s) farmacológico(s) activo(s) y opcionalmente una cubierta de superficie farmacéuticamente aceptable, tal como un revestimiento o cápsula, como se describe aquí. En algunas modalidades de esta invención, el agente(s)

farmacológico activo comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 20%, en peso, de la composición final, muy preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, y el revestimiento o cápsula comprende hasta aproximadamente 8%, en peso, de la composición final.

- 5 Las formulaciones aquí descritas se pueden usar en una forma sólida no revestida o no encapsulada. En algunas modalidades, las composiciones farmacológicas son opcionalmente revestidas con un revestimiento de película, por ejemplo, que comprende de aproximadamente 0.3% a aproximadamente 8% en peso de la composición global. Los revestimientos
- 10 de película útiles con las presentes formulaciones se conocen en la técnica y generalmente consisten de un polímero (usualmente un tipo celulósico de polímero), un colorante y un plastificante. Ingredientes adicionales tales como agentes humectantes, azúcares, sabores, aceites y lubricantes pueden ser incluidos en formulaciones de revestimiento de película para impartir ciertas
- 15 características al revestimiento de película. Las composiciones y formulaciones aquí también se pueden combinar y procesar como un sólido, después colocar en una forma de cápsula, tal como una cápsula de gelatina. Composiciones farmacéuticas de acetato de bazedoxifeno se pueden formular con estrógenos esteroideos, tales como estrógenos conjugados, USP. La
- 20 cantidad de acetato de bazedoxifeno usado en la formulación se puede ajustar de conformidad con la forma de polimorfo particular o relación de formas de polimorfo usadas, la cantidad y tipo de estrógeno esteroideo en la formulación así como la indicación terapéutica particular que se considera. En general, el acetato de bazedoxifeno de relación de composición polimórfica definida se
- 25 puede usar en una cantidad suficiente para antagonizar el efecto del estrógeno particular al nivel deseado. El intervalo de dosis de estrógenos conjugados puede ser de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.25 mg o aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 0.625 mg. Un intervalo de

ejemplo para cantidad de acetato de bazedoxifeno en una formulación de combinación es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 15 mg. Para el estrógeno esteroideo mestranol, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 1 μg a aproximadamente 150 μg , y para etinilestradiol se puede usar una dosis diaria de aproximadamente 1 μg a 300 μg . En algunas modalidades, la dosis diaria es entre aproximadamente 2 μg y aproximadamente 150 μg .

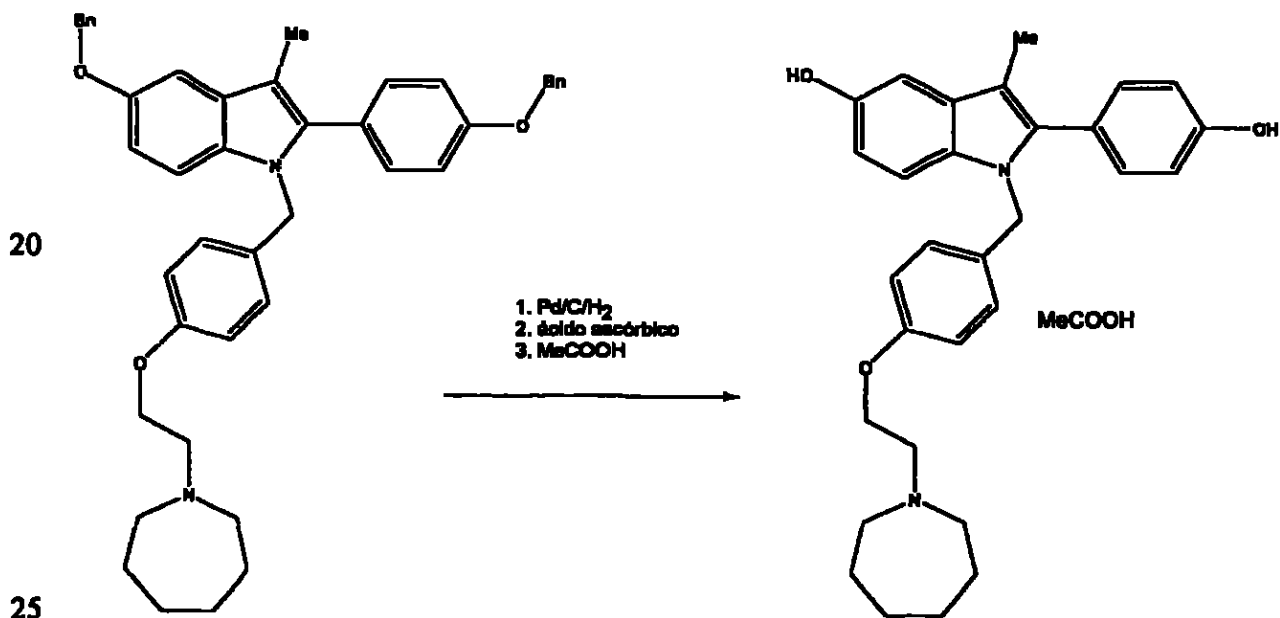
Para que la invención aquí descrita se entienda de manera más eficiente, a continuación se dan ejemplos. Cabe entender que estos ejemplos son para propósitos ilustrativos únicamente y no deben considerarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

15

EJEMPLO 1

Preparación de polimorfo de forma A de acetato de bazedoxifeno



Un recipiente de hidrogenación de 7.56 litros con agitador se cargó con hexametenimino benciloxiindol (250 g, 0.3841 moles; véase patente de E.U.A. No. 5,998,402 para una preparación), etanol (desnaturalizado con 5% en volumen de acetato de etilo) (1578 g, 2000 ml), y 10% de paladio sobre

carbón (25 g). Los reactivos se hidrogenaron a 25°C y 3.5 kg/cm² durante 20 horas. El progreso de reacción se monitoreó por CLAR (Columna: CSC-S ODS 2, 25 cm; fase móvil: 20% NH₄H₂PO₄ 0.02 M (2 ml de TEA/L, pH = 3) y 80% de MeCN; Flujo: 2 ml/min; Detector: 220 nm). La reacción se consideró
5 completa cuando se detectó menos que 1% del hexametenimino benciloxiindol (18.2 min de tiempo de retención) o derivado mono-desbencilado del mismo (5.1 min de tiempo de retención).

La mezcla se filtró a través de un cartucho que se enjuagó subsecuentemente con etanol (desnaturalizado con 5% en volumen de acetato de etilo) (2 x 198
10 g, 2 x 250 ml). El filtrado se transfirió a un matraz de cuellos múltiples de 5 litros con agitador cargado con ácido L-ascórbico (2.04 g, 0.0116 moles) bajo nitrógeno. Se añadió ácido acético (34.6 g, 0.5762 moles) a 20°C mientras se agitaba. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas (el pH fue de aproximadamente 5 y la cristalización empezó dentro de aproximadamente
15 10 minutos de adición de ácido acético). La mezcla de reacción se enfrió después a 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por filtración en un embudo de Buchner y se lavó con etanol (desnaturalizado con 5% en volumen de acetato de etilo) (2 x 150 g, 2 x 190 ml) a 0°C.

20 El producto sólido se purificó adicionalmente cargando un matraz de cuellos múltiples de 3 litros (con agitador, termómetro y condensador bajo nitrógeno) con el sólido filtrado, etanol (desnaturalizado con 5% en volumen de acetato de etilo) (1105 g, 1400 ml), y ácido L-ascórbico (1.73 g, 0.01 moles). La mezcla resultante se calentó a 75°C y se enfrió a 20°C durante el curso de 2
25 horas. La suspensión resultante se enfrió adicionalmente a 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. El producto sólido resultante se recogió por filtración con un embudo de Buchner y se lavó con etanol (desnaturalizado con 5% en volumen de acetato de etilo) (2 x 79 g, 2 x 100 ml) a 0°C. el producto se secó bajo vacío a 60°C, 5 mm Hg durante 24 horas dando 151.3 g

de forma A de acetato de bazedoxifeno (74.2% de rendimiento).

EJEMPLO 2

Preparación de la forma B de acetato de bazedoxifeno a partir de la

forma A

A una solución agitada de 594 g de etanol (desnaturalizado con 5% de acetona y con 3% de ciclohexano) y 184 g de acetato de etilo, 400 g de acetato puro de forma A de bazedoxifeno se añadieron bajo nitrógeno (v.gr., véase ejemplo 1). La mezcla heterogénea se mantuvo a 30°C y se agitó durante la noche bajo nitrógeno.

La conclusión de la transformación cristalina se determinó por análisis de DSC. La mezcla se enfrió a 0°C y se agitó durante 2 hr bajo nitrógeno. El producto se filtró, se lavó con una mezcla de etanol desnaturalizado y acetato de etilo como antes y se secó durante la noche a 60°C bajo vacío dando 391 g (97.7% de rendimiento) de polimorfo de forma B de acetato de bazedoxifeno.

Un resultado sustancialmente idéntico se obtuvo usando etanol absoluto o etanol desnaturalizado con tolueno al 5%.

20

EJEMPLO 3

Preparación de la forma B de acetato de bazedoxifeno a partir de una

mezcla de la forma A y la forma B

25

La forma A de acetato de bazedoxifeno (298 g) y la forma B de acetato de bazedoxifeno (2 g) se suspendieron en una mezcla desgasificada de acetato de etilo (400 ml) y alcohol etílico (2400 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. La suspensión se enfrió a 50°C

durante el curso de 1 hora y después a 20°C durante el curso de 3 horas. La mezcla se mantuvo a 20°C durante 13 horas y el producto se recuperó por filtración y lavando con alcohol etílico (78.9 g dividido en 2 porciones). El material húmedo se secó bajo vacío a 60°C dando por resultado 276.8 g de
5 forma B de acetato de bazedoxifeno.

EJEMPLO 4

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

10 Se llevaron a cabo análisis de XRPD (véase, v.gr., figura 1) en un difractómetro de rayos X en polvo (Scintag X2) usando radiación de Cu K α . El instrumento se equipó con polvo de tubo, y el amperaje se fijó a 45 kV y 40 mA. Las ranuras de divergencia y dispersión se fijaron a 1° y la ranura receptora se fijó a 0.2 mm. Se usó un escudriñamiento continuo teta-dos teta
15 a 37 min (0.4 seg/0.02° paso) de 3 a 40 °2 θ .

EJEMPLO 5

Espectroscopía de infrarrojo (IR)

Se adquirieron espectros de IR (véase, v.gr., figura 2) como sigue. Se
20 prepararon muestras como discos de bromuro de potasio (o comprimidos) (BCBr). Una pequeña cantidad de cada muestra (aproximadamente 3 mg) se molió en un mortero de superficie dura hasta una apariencia brillante. Medio gramo (0.5 g) de KBr se añadió a la muestra y la mezcla se molió continuamente hasta mezclarse bien. La mezcla después se transfirió a un
25 dado y se prensó en un disco usando una prensa hidráulica.

El espectro de IR se obtuvo usando un espectrómetro DIGILAB EXCALIBUR Serie FTS-4000 FT-IR operado a una resolución de 4 cm⁻¹ y 16 escudriñamientos entre 400 - 4000 cm⁻¹.

EJEMPL 6**Calorimetría de escudriñamiento diferencial (DSC)**

Se llevaron a cabo mediciones de DSC (véase, v.gr., figuras 3 y 4) tanto en
5 charola sellada como en charola ventilada a una velocidad de
escudriñamiento de 10°C/min de 25°C a 200°C bajo purga de nitrógeno
usando un Pyris 1 DSC de Perkin-Elmer.

Varias modificaciones de la invención, además de aquellas descritas aquí,
serán evidentes para los expertos en la técnica de la descripción anterior.

10 También se pretende que dichas modificaciones caigan dentro del alcance de
las reivindicaciones anexas. Cada referencia citada en la presente solicitud se
incorpora aquí por referencia en su totalidad.

NOVEDAD DE LA INVENCION

15

REIVINDICACIONES

1.- Un polimorfo cristalino (forma B) de acetato de bazedoxifeno que tiene un
patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos,
20 en términos de 2θ , a aproximadamente 13.3° y aproximadamente 20.8°.

2.- El polimorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además
porque el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además picos
característicos, en términos de 2θ , a aproximadamente 21.6° y
aproximadamente 25.0°.

25 3.- El polimorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además
porque el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende por lo menos 5
picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de aproximadamente
12.1°, aproximadamente 13.3°, aproximadamente 13.4°, aproximadamente
14.5°, aproximadamente 15.6°, aproximadamente 15.9°, aproximadamente

16.9°, aproximadamente 18.8°, aproximadamente 19.4°, aproximadamente 20.8°, aproximadamente 21.6°, aproximadamente 22.7°, aproximadamente 22.8°, aproximadamente 24.2°, aproximadamente 25.0°, aproximadamente 26.0°, aproximadamente 29.9°, aproximadamente 30.5°, y aproximadamente 34.2°.

4.- El polimorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene a patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 1.

5.- El polimorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene un espectro de infrarrojo en KBr que comprende uno o más picos característicos seleccionados de aproximadamente 1513, aproximadamente 1449, aproximadamente 1406, y aproximadamente 1242 cm^{-1} .

6.- El polimorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene un espectro de infrarrojo en KBr sustancialmente como se muestra en la figura 2.

7.- El polimorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene una traza de calorimetría de escudriñamiento diferencial que muestra un máximo a aproximadamente 181°C.

8.- El polimorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene una traza de calorimetría de escudriñamiento diferencial sustancialmente como se muestra en la figura 3.

9.- Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 50% en peso de total acetato de bazedoxifeno en la composición está presente como el polimorfo.

11.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 70% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

- 12.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 80% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 13.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada
5 además porque por lo menos aproximadamente 90% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 14.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 95% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 10 15.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 97% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 16.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 98% en peso de acetato de
15 bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 17.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 99% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 18.- A composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 19.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 95% en peso del acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 25 20.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 97% en peso del acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
21. Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno

en donde por lo menos 98% en peso del acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

22.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno
5 en donde por lo menos 99% en peso del acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

23.- Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más estrógenos esteroideos.

10 24.- La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque el componente de estrógeno esteroideo comprende estrógenos conjugados.

25.- Un procedimiento para preparar el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende combinar acetato de bazedoxifeno con
15 un solvente que comprende etanol para formar una mezcla, en donde dicha mezcla se mantiene en o por arriba de una temperatura de aproximadamente 25°C durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para formar el polimorfo.

26.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado
20 además porque la mezcla es una mezcla heterogénea.

27.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque dicha mezcla se mantiene en o por arriba de una temperatura de aproximadamente 25°C durante más de aproximadamente 2 horas.

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado
25 además porque dicha mezcla se mantiene en o por arriba de una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 35°C.

29.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque comprende enfriar la mezcla a una temperatura por debajo de aproximadamente 25°C.

30.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el solvente comprende además acetato de etilo.

31.- Un procedimiento para incrementar la proporción de la forma B de acetato de bazedoxifeno en una composición que comprende una mezcla de la forma A y la forma B, dicho procedimiento comprendiendo combinar solvente que comprende etanol con la composición para formar una mezcla, en donde dicha mezcla se mantiene en o por arriba de una temperatura de aproximadamente 25°C durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para incrementar la proporción de forma B en la composición.

32.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque dicha mezcla se mantiene en o por arriba de una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 60°C.

33.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque la forma B forma menos que 10% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición.

34.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque el solvente comprende además acetato de etilo.

35.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 31, en donde la mezcla se calienta a una temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas, se enfría a una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 60°C durante el curso de aproximadamente 1 hora, se enfría a aproximadamente 15 a aproximadamente 25°C durante el curso de aproximadamente 3 horas, y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 25°C durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 horas.

36.- Un método para tratar a un mamífero que tiene una enfermedad o síndrome asociado con deficiencia de estrógeno o exceso de estrógeno que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente

efectiva de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

37.- Un método para tratar a un mamífero que tiene una enfermedad o trastorno asociado con proliferación o desarrollo anormal de tejidos endometriales que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

38.- Un método para reducir colesterol en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10 39.- Un método para inhibir pérdida de hueso en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

40.- Un método para tratar cáncer de mama en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un
15 polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

41.- Un método para tratar a mujeres postmenopáusicas para una o más perturbaciones vasomotoras que comprende administrar a dichas mujeres postmenopáusicas una cantidad terapéuticamente efectiva de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

20 42.- El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque la perturbación vasomotora es rubor caliente.

43.- La forma B de polimorfo cristalino de acetato de bazedoxifeno preparada por el método de la reivindicación 25.

44.- El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,
25 caracterizado además porque es preparado por el método que comprende combinar acetato de bazedoxifeno con un solvente que comprende etanol para formar una mezcla, en donde dicha mezcla se mantiene en o por arriba de una temperatura de aproximadamente 25°C durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para formar el polimorfo.

45.- El uso de un polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o síndrome asociado con deficiencia de estrógeno o exceso de estrógeno, una enfermedad o trastorno asociado con proliferación o desarrollo anormal de tejidos endometriales, reducción de colesterol, inhibición de pérdida de hueso, tratamiento de cáncer de mama, o tratamiento de una mujer postmenopáusica para una o más perturbaciones vasomotoras.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un polimorfo cristalino de acetato de
bazedoxifeno, composiciones que contienen el mismo, preparaciones del
5 mismo y usos del mismo.

LEYENDAS DE FIGURAS

Figura 1

2Theta (degree) – 2Teta (grado)

Figura 2

5 % transmitanse – % de transmitancia

Wavenumber – Número de onda

Figura 3

Heat Flow Endo Down (mW) – Flujo de calor endotérmico descendente
(mW)

10 temperature (°C) – temperatura (°C)

Figura 4

Heat Flow Endo Down (mW) – Flujo de calor endotérmico descendente
(mW)

temperature (°C) – temperatura (°C)

15

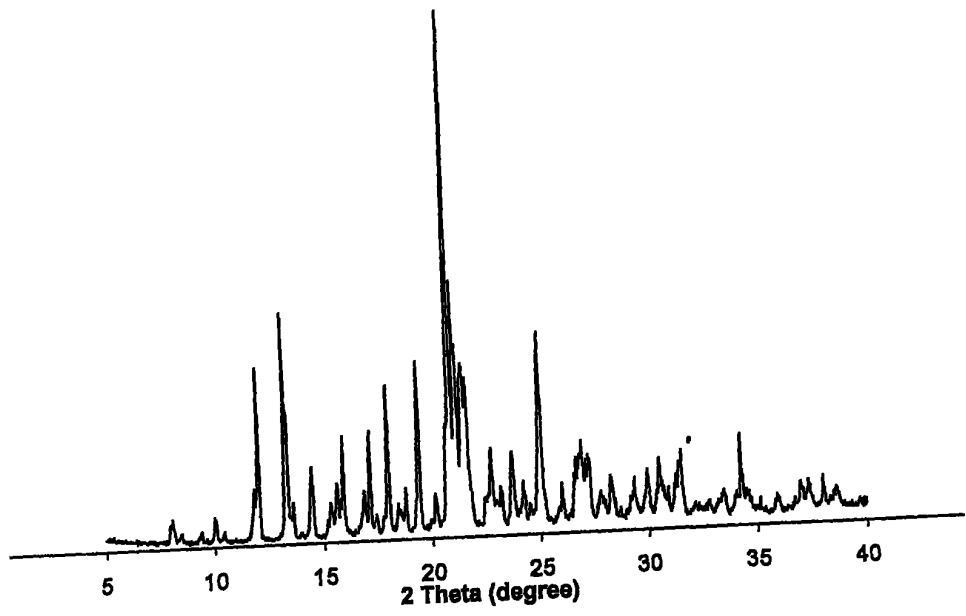
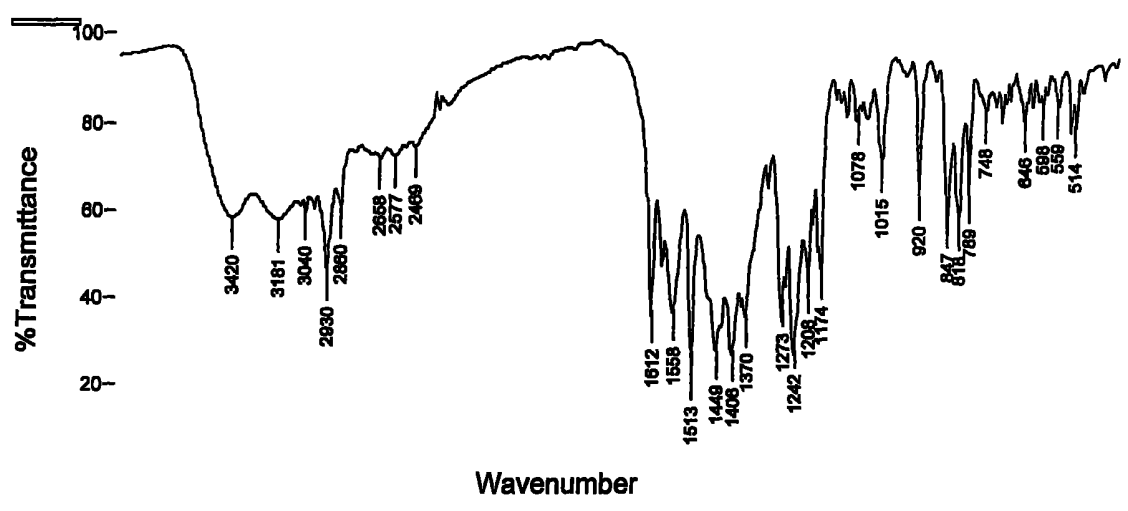


Figure 1



Wavenumber

Figure 2

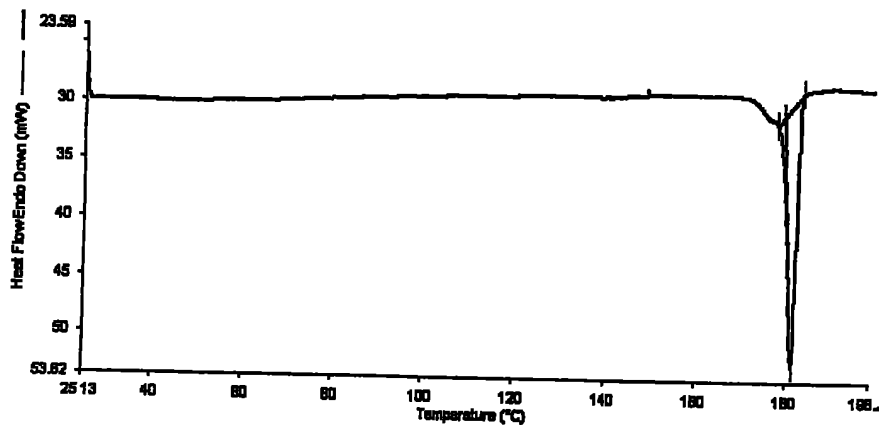


Figure 3

8

NON-9

4/4

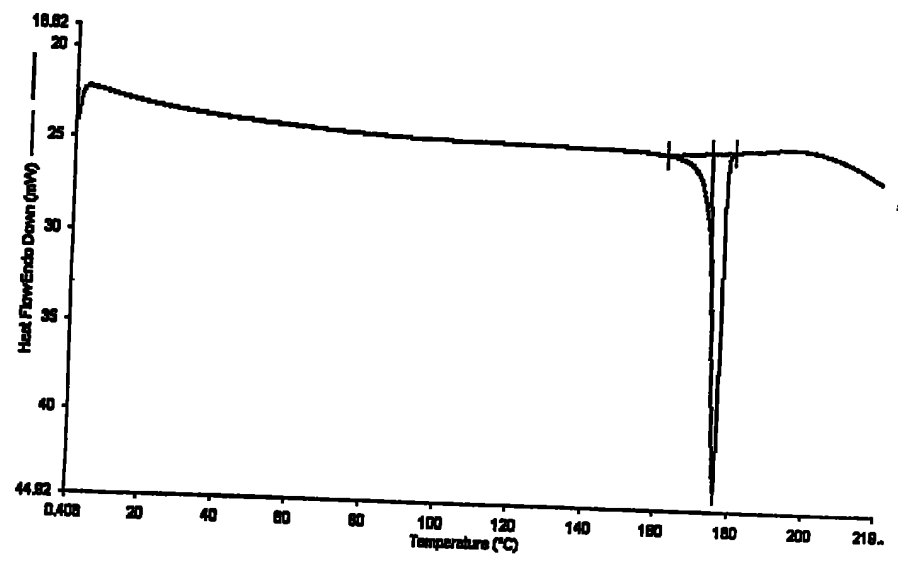


Figure 4

PATENT COOPERATION TREATY

WPH0049-500 (161220)

MP5/CAG
59

00028

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY AM1201381PCTPCT

To:

COZEN O'CONNOR
Attn. Goddard, Christine A.
1900 Market Street
Philadelphia, Pennsylvania 19103
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED
COZEN IP DEPT.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

AUG 19 2005

DUE DATE 9-11-05

Date of mailing
(day/month/year)

11/08/2005

Applicant's or agent's file reference
AM101381 PCT

MAP DATE

10-11-05

DOCKETED BY

11-11

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US2005/011423

11-11

International filing date

(day/month/year)

06/04/2005

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Federico Bonomelli

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

100071

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 20, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 18 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101381 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/011423	International filing date (day/month/year) 06/04/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/04/2004
Applicant WYETH		

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 5 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 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 II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box 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:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 35.2(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. _____

☐ 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

Intern. Application No.
PCT/US2005/011423

000000

63

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/12 A61K31/404 A61K31/55 A61P5/30

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)

IPC 7 C07D 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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Bazedoxifene Acetate, Selective Estrogen Receptor Modulator, Treatment and Prevention of Osteoporosis" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 27, no. 2, 2002, pages 117-121, XP009050960 the whole document	1-45
X	MILLER, CHRIS P. ET AL: "Design, Synthesis, and Preclinical Characterization of Novel, Highly Selective Indole Estrogens" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 44(11), 1654-1657 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2001, XP002337303 cited in the application the whole document	1-45
-/-		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 July 2005

Date of mailing of the international search report

11/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5016 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gregoire, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/011423

00025

64

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/19293 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 22 April 1999 (1999-04-22) Scheme VIII page 33	1-45
X	US 6 479 535 B1 (PICKAR, JAMES HARRISON ET AL) 12 November 2002 (2002-11-12) cited in the application example 98	1-45
X	US 5 998 402 A (MILLER, CHRIS P. ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) cited in the application example 98	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. tional application No.

PCT/US2005/01142

65
Annex

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 36-43 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 dependant 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:

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.:
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/011423

000077

66

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9919293	A	22-04-1999	US 6005102 A	21-12-1999
			AU 757630 B2	27-02-2003
			AU 1083199 A	03-05-1999
			BR 9813069 A	22-08-2000
			CA 2306343 A1	22-04-1999
			CN 1281429 A	24-01-2001
			EA 3937 B1	30-10-2003
			EE 200000225 A	15-06-2001
			EP 1025077 A1	09-08-2000
			HU 0004419 A2	30-07-2001
			ID 24417 A	20-07-2000
			JP 2001519410 T	23-10-2001
			NO 20001938 A	07-06-2000
			NZ 503793 A	25-10-2002
			PL 339908 A1	15-01-2001
			SK 5372000 A3	07-11-2000
			TR 200001012 T2	21-09-2000
			WO 9919293 A1	22-04-1999
			ZA 9809435 A	17-04-2000
			US 6242605 B1	05-06-2001
			US 6268504 B1	31-07-2001
US 6479535	B1	12-11-2002	US 2003203883 A1	30-10-2003
US 5998402	A	07-12-1999	AT 206701 T	15-10-2001
			AU 710149 B2	16-09-1999
			AU 1892097 A	23-10-1997
			CA 2203078 A1	04-10-1998
			CN 1170719 A ,C	21-01-1998
			CY 2325 A	14-11-2003
			CZ 9701175 A3	12-11-1997
			DE 69707189 D1	15-11-2001
			DE 69707189 T2	20-06-2002
			DK 802183 T3	04-02-2002
			EA 1448 B1	23-04-2001
			EP 0802183 A1	22-10-1997
			ES 2162198 T3	16-12-2001
			HK 1002863 A1	15-02-2002
			HU 9700777 A2	28-06-1999
			JP 10036346 A	10-02-1998
			NO 971815 A	20-10-1997
			NZ 314601 A	29-09-1999
			PT 802183 T	28-03-2002
			SI 802183 T1	31-12-2001
			SK 47297 A3	05-11-1997
			US 2003130274 A1	10-07-2003
			US 6127404 A	03-10-2000
			US 6326367 B1	04-12-2001
			US 6232307 B1	15-05-2001
			US 6225308 B1	01-05-2001
			US 2004110823 A1	10-06-2004
			US 2004229932 A1	18-11-2004
			US 2004110824 A1	10-06-2004
			US 2001021719 A1	13-09-2001
			US 2005026905 A1	03-02-2005

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/011423

International filing date (day/month/year)
08.04.2005

Priority date (day/month/year)
07.04.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D209/12, A61K31/404, A61K31/55, A61P5/30

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523659 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Gregoire, A

Telephone No. +49 89 2369-2994



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2005/011423

. 00029

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/011423

00028

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 36-43

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 36-43 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/011423

11/14/05

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-45
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-45
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-35, 44-45
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 36-43 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1) Reference is made to the following documents :

- D1: "Bazedoxifene Acetate, Selective Estrogen Receptor Modulator, Treatment and Prevention of Osteoporosis" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 27, no. 2, 2002, pages 117-121, XP009050960
- D2: MILLER, CHRIS P. ET AL: "Design, Synthesis, and Preclinical Characterization of Novel, Highly Selective Indole Estrogens" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 44(11), 1654-1657 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2001, XP002337303
- D3: WO 99/19293 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 22 April 1999 (1999-04-22)
- D4: US-B1-6 479 535 (PICKAR JAMES HARRISON ET AL) 12 November 2002 (2002-11-12)
- D5: US-A-5 998 402 (MILLER ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07)

2) Novelty (Art. 33 (1) and (2) PCT) :

D1 is a report on bazedoxifene acetate, a selective estrogen receptor modulator useful for the treatment and prevention of osteoporosis. Its synthesis is illustrated on scheme 1 of said document, which corresponds to the synthetic pathway mentioned in D2 as indicated by the reference to that document (see endnote 1). D1 also indicates an alternative convergent synthesis reported in D3 (see endnote 2). Although no physical data are

mentioned in D2 and D3, it appears from D1 that the crystalline solid obtained by these methods has a melting point of 170.5-172.5 °C.

D4 and D5 (example 98, method 7) disclose two possible hydrogenation steps leading to the free salt of the desired compound which is then transformed into the desired acetate salt having a melting point of 174-178 °C.

Since the applicant has mentioned on page 5 of the present application that the claimed crystalline form has a melting point of 181 °C, the novelty of the present crystalline form can be acknowledged.

Present claims 1-45 do thus comply with Art. 33(2) PCT.

3) Inventive Step (Art. 33 (1) and (3) PCT) :

The presence of at least two crystalline forms of bazedoxifene acetate is already known from D1 and D4 as indicated above.

The technical problem underlying the present application is the provision of a new crystalline form of bazedoxifene acetate possessing better properties over those already known.

The present application does not contain enough data showing the presence of such better properties. The comparative data disclosed concern the claimed form B and a form A which appears to be that disclosed in D4/D5 since it has the same melting point. The advantage obtained by the form B over the known form A seems to be hypothetical (line 4-8 page 6) and has not yet been shown. No comparative data are moreover provided re the crystalline form disclosed in D1.

In the absence of clear comparative data over the known crystalline forms, the presence of an inventive can not be acknowledged for the present application.

4) Industrial applicability (Art. 33(1) and (4) PCT) :

For the assessment of the present claims 36-43 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

~~000000~~
International application No.

PCT/US2005/011423

manufacture of a medicament for a new medical treatment.

From the INTERNATIONAL BUREAU

mgs/cag

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

GODDARD, Christine, A.
Cozen O'Connor, P.C.
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE74
RECEIVED
COZEN IP DEPT.

JUN 13 2005

DUE DATE 2/18
MAX DATE
DOCKETED BY A.T.

Date of mailing (day/month/year)

31 May 2005 (31.05.2005)

Applicant's or agent's file reference

International application No.
PCT/US05/011423

International publication date (day/month/year)

Applicant

WYETH et al

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
06 April 2005 (06.04.2005)Priority date (day/month/year)
07 April 2004 (07.04.2004)

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

07 April 2004 (07.04.2004)

80/580,584

US

09 May 2005 (09.05.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Olaiz Alicia

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Telephone No. +41 22 338 9288

Folios 87 y 88
Tegulas limitadas

Folio 86
Extracto Pubhensis

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: MICHELLE L MC GOWAN
3. Actuando en su capacidad de Notario Público de New Jersey
4. Tiene el sello/estampilla de , MICHELLE L MC GOWAN, NOTARIO

Certificado en

5. En Trenton, New Jersey
6. el día 22 de Septiembre de 2006
7. Por Bradley Abelow, TESORERO DE NEW JERSEY
8. No. A271723
9. Sello/Estampilla ESTADO DE NEW JERSEY – SELLO DEL ESTADO
10. Firmado por Bradley Abelow

Resolución
6894/78
Minjusticia

Clemencia Parades Legum
TRADUCTORA OFICIAL

ENGLISH - FRANÇAIS - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

AM101381 Colombia

Rasibeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10-62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 800.088.840-3

Tel: +57 1 6341600 Fax: +57 1 378 2211 www.bakernet.com

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o

OLGA GEORGETTE OTERO y/o

RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA

Todos miembros de la firma de abogados Rasibeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, para tan largo como ellos se quedan miembros de dijo el bufete de abogados, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2005/011423 y titulada "POLIMORFO CRISTALINO DEL ACETATO DE BAZEDOXIFENO", y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades 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 la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

Firmado por
WYETH William H. Calnan; Assistant Secretary
Firma de la persona que firma el poder

Resolución
6694/78
Minjusticia

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL

ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los 21 días del mes de Septiembre
de 2006 el suscrito Notario

DA FE

1. Que William H. Calman

mayor y domiciliado en
Five Giralda Farms, Madison, New Jersey, 07490 Estados Unidos de América
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Subsecretario de la persona jurídica WYETH

4. Que la persona jurídica WYETH

con sede en Five Giralda Farms, Madison, New Jersey, 07490 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de Reunión de la Junta Directiva de fecha abril 27 de 2006

Firmado por Michelle L Mc Gowan
El Notario Público

Sello Impreso: MICHELLE L MCGOWAN
Notario Público, Estado de New Jersey
No. 2108903
Calificado en Morris County
Comisión expira en Febrero 9, 2011

Sello en alto relieve:
MICHELLE L MCGOWAN
NOTARIO PÚBLICO
NEW JERSEY

Resolución
6884/78
Minjuecia

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

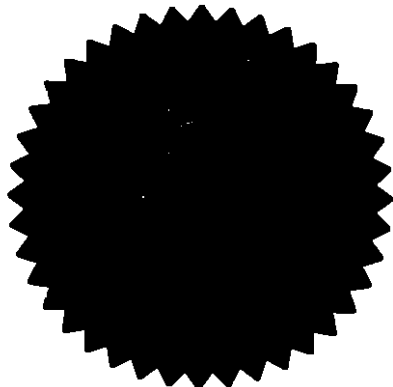
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 22ND DAY OF SEPTEMBER 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A271723
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

11/20/06
7401311

Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 8th Floor
Bogotá, Colombia

nnnng

NIT: 860.088.840-3
Tel: +57 1 834 1800
Fax: +57 1 378 2211
www.bakamet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

All members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2005/011423 and entitled "CRYSTALLINE POLYMORPH OF BAZEDOXIFENE ACETATE" and to obtain patent protection therefor, 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 a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 21st day of September of 2006

WYETH


William R. Callan; Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, para tan largo como ellos se quedan miembros de dijo el bufete de abogados, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2005/011423 y titulada "CRYSTALLINE POLYMORPH OF BAZEDOXIFENE ACETATE", y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades 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 la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 21 días del mes de SEPTIEMBRE de 2006

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 21st day of September
2006, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That William H. Calnan
of legal age and located at
Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 U.S.A.
set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source: The minutes from the Board of Directors Meeting dated April 27, 2006.

Michelle L. McGowan
MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
affiliated in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 21 días del mes de Septiembre
de 2006, el suscrito Notario

DA FE

1. Que William H. calnan
mayor y domiciliado en
Five giralda Farms, Madison, New Jersey
07940 Estados Unidos de América
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4. Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Acta de la reunión de la Junta

Directiva de fecha abril 27 de 2006.

El Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 410/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 29 de septiembre de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión de Patente a la compañía WYETH. Certificación de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y legalizaciones subsiguientes.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODO AQUEL QUE VIERE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

30 de agosto de 2006

POR EL PRESENTE SE CERTIFICA QUE ADJUNTA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL TOMADA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 17 de marzo de 2005.

Por autoridad del

**Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**(Sello de la Oficina de
Patentes y Marcas de los
Estados Unidos de América)**

(Fdo.) T. Wallace

**T. WALLACE
Funcionario Certificador**

MANA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



CUBIERTA DE FORMULARIO DE REGISTRO
SÓLO PATENTES

WYTH0049-001

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la(s) parte(s) que efectúa(n) el traspaso:

Kadum A. ALI
Malama K. CHIBWE
Shridhar G. GANGOLLI
Carl E. LONGFELLOW

Fecha(s) de Otorgamiento 08/09/04; 09/16/04; 08/10/04; 08/09/04

Se adjunta(n) nombre(s) adicional(es)
de parte(s) que efectúe(n) el traspaso? [] Si [X] No

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) receptora(s):

Nombre: Wyeth

Dirección: Five Giralda Farms

Ciudad: Madison

Estado: Nueva Jersey

País: Estados Unidos Zip: 07940

Se adjunta(s) nombre(s) y dirección(es) adicional(es): [] Si [X] No

3. Naturaleza del traspaso:

- [X] Nueva Cesión [] Fusión
[] Acuerdo de Garantía [] Contrato de Licencia
[] Cambio de Nombre [] Otro
[] Referencia cruzada de Cesión presentada en la Solicitud de los Estados Unidos No.

4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente.

[] Este documento se está presentando junto con una nueva solicitud.

A. Solicitud de patente No.
60/560,584 presentada 04/07/04

B. No.(s) de Patente

Números adicionales adjuntos ☐ Sí ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a la cual se deberá enviar la correspondencia relativa al documento:

Nombre: Christine A. Goddard, Ph.D.
 COZEN O'CONNOR
 1900 Market Street
 Philadelphia, Pennsylvania 19103-3508 Zip: 19103
 215.665.2000
 FAX: 215-665-2013
 Correo Electrónico: cgoddard@cozen.com

6. Número total de solicitudes y patentes Incluidas: Una

7. Derechos totales (37 CFR 1.21(h) & 3.41) US\$ 40.00

- ☐ Autorización para cargarlos a tarjeta de crédito
☒ Autorización para cargarlos a la cuenta de depósito
☐ Adjuntos
☐ No requeridos (Interés gubernamental no afecta el título)
-

8. Información de Pago

a. Tarjeta de Crédito Últimos 4 números _____
 Fecha de vencimiento _____

b. Número de Cuenta de Depósito 50-1275

Nombre de Usuario Autorizado Janet S. Jullanti-Cozen O'Connor

9. **Firma:** (Fdo.) Janet S. Jullanti
 Firma

Marzo 17 de 2005
 Fecha

Janet S. Jullanti

Nombre de la persona que firma

Número total de páginas, Incluyendo cubierta, anexos y documentos: 9

Expediente No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patente

Cesión de Invento

En consideración al pago por la CESIONARIA al CEDENTE de una contraprestación válida y onerosa, el recibo de la cual se reconoce por el presente, el CEDENTE:

(1) Nombre completo del Inventor: Kadum A. ALI
Residencia: 32 Massachusetts Avenue, Congers, Nueva York 10920
Ciudadanía: Irak

(2) Nombre completo del Inventor: Malama K. CHIBWE
Residencia: 911 Brooke Drive, Royersford, Pennsylvania 19468
Ciudadanía: Estados Unidos

(3) Nombre completo del Inventor: Shridhar G. GANGOLLI
Residencia: 280 Prospect Avenue, Park Ridge, Nueva Jersey 07656
Ciudadanía: Estados Unidos

(4) Nombre completo del Inventor: Carl E. LONGFELLOW
Residencia: 128 Little York Road, Warwick, Nueva York 10990
Ciudadanía: Estados Unidos

por el presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Geralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el Invento titulado:

POLIMORFO CRISTALINO DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO

e inventado por el CEDENTE y los siguientes Inventores adicionales, en caso de haberlos:

ARMIA TERESA LARA P.
TRADUCTORA ESPECIAL
INTERPRETE DE LENGUAJES
DE SIGNOS

Pietro ALLEGRINI, Aldo BELLI, Roberto BRESCELLO, Vincenzo CANNATA, Livius COTARCA, Giorgio SORIATO, y Massimo VERZINI

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/560,584 presentada el: 7 de abril de 2004

[marcar también si se está(n) cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

debiendo insertarse arriba la fecha de presentación y el número de dicha solicitud de los E.U., cuando se conozcan, incluido el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que se obtengan para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma presentada posteriormente, y en cuanto a Patentes, cualquier reexpedición o reexamen de las mismas.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA EN EL
DE MEXICO

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha efectuado ni se efectuará ni se celebrará ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de los antedichos países en su propio nombre, o a nombre del CEDENTE, a su discreción.

El CEDENTE pacta y acuerda otorgar y obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que se pueda expedir para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier Interferencia, litigio o proceso relacionado con ello y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o

cualquier Patente que se pueda otorgar para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, otorgar cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y respecto de Patentes y la reexpedición o reexamen de las mismas, o cualesquiera otras solicitudes adicionales de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualquier Patente que se expida al respecto son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todos los actos lícitos requeridos para obtener los mismos, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 07000
18 JUNIO 2004

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para el antedicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

(Fdo.) Kadum A. Ali
Kadum A. ALI

09 de agosto de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 09 días del mes de agosto de 2004, compareció personalmente ante mí Kadum A. ALI, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO - ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH6052604
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

Malama K. CHIBWE

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de _____ }
ss:
Condado de _____ }

A los ____ días del mes de _____ de 2004, compareció personalmente ante
mi Malama K. CHIBWE, a quien conozco como la misma persona descrita y quien
otorgó el Instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia
voluntad y para los propósitos allí señalados.

Notario Público

(Fdo.) Shridhar G. GANGOLLI
Shridhar G. GANGOLLI

10 de agosto de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 10 días del mes de agosto de 2004, compareció personalmente ante mi
Shridhar G. GANGOLLI, a quien conozco como la misma persona descrita y quien
otorgó el Instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia
voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Roseann D. Jastrow

TERESA L. R.
TRANSLADORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1700
DE EJECUTIVA

Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6086816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Carl E. LONGFELLOW
Carl E. LONGFELLOW

09 de agosto de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 09 días del mes de agosto de 2004, compareció personalmente ante mí
Carl E. LONGFELLOW, a quien conozco como la misma persona descrita y quien
otorgó el Instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia
voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO - ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH6052604
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

Expediente No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patente

Cesión de Invento

En consideración al pago por la CESIONARIA al CEDENTE de una
contraprestación válida y onerosa, el recibo de la cual se reconoce por el presente,
el CEDENTE:

(1) Nombre completo del Inventor: Kadum A. ALI

MARIA TERESA LUNA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RECONOCIDA POR EL GOBIERNO
DE LOS ESTADOS UNIDOS

Residencia: 32 Massachusetts Avenue, Congers, Nueva York 10920
Ciudadanía: Irak

(2) Nombre completo del Inventor: Malama K. CHIBWE 135 Buckwalter Rd
Residencia: ~~911 Brooke Drive~~, Royersford, Pennsylvania 19468
Ciudadanía: Estados Unidos
09/16/04

(3) Nombre completo del Inventor: Shridhar G. GANGOLLI
Residencia: 280 Prospect Avenue, Park Ridge, Nueva Jersey 07656
Ciudadanía: Estados Unidos

(4) Nombre completo del Inventor: Carl E. LONGFELLOW
Residencia: 128 Little York Road, Warwick, Nueva York 10990
Ciudadanía: Estados Unidos

por el presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Germalda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

POLIMORFO CRISTALINO DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO

e inventado por el CEDENTE y los siguientes Inventores adicionales, en caso de haberlos:

Pietro ALLEGRINI, Aido BELLI, Roberto BRESCELLO, Vincenzo CANNATA, Livius COTARCA, Giorgio SORIATO, y Massimo VERZINI

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/560,584 presentada el: 7 de abril de 2004

[marcar también si se está(n) cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

ANITA TERESA LARA E.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA EN EL
MEXICO

debiendo insertarse arriba la fecha de presentación y el número de dicha solicitud de los E.U., cuando se conozcan, incluido el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que se obtengan para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma presentada posteriormente, y en cuanto a Patentes, cualquier reexpedición o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha efectuado ni se efectuará ni se celebrará ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de los antedichos países en su propio nombre, o a nombre del CEDENTE, a su discreción.

El CEDENTE pacta y acuerda otorgar y obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que se pueda expedir para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier Interferencia, litigio o proceso relacionado con ello y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que se pueda otorgar para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, otorgar cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y respecto de Patentes y la reexpedición o reexamen de las mismas, o cualesquiera otras solicitudes adicionales de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualquier Patente que se expida al respecto

MARIA TERESA LABA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA EN EL
MINISTERIO DE INTERIOR

son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todos los actos lícitos requeridos para obtener los mismos, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para el antedicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

Kadum A. ALI

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de _____ }
ss:
Condado de _____ }

A los __ días del mes de _____ de 2004, compareció personalmente ante mí Kadum A. ALI, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el Instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

Notario Público

(Fdo.) Malama K. CHIBWE
Malama K. CHIBWE

16 de septiembre de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania }
ss:
Condado de Montgomery }

MARIA TERESA LABA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 070104
DE NOTARIADO

A los ____ días del mes de _____ de 2004, compareció personalmente ante mi Carl E. LONGFELLOW, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0707
DE MINISTERIA

5. en Washington, D.C.
6. el día primero de septiembre de 2006
7. por la *Oficial de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*
8. No. 06032910-3
9. Sello/Timbre
10. Firma

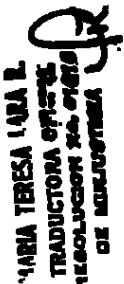
(Fdo.) Joan C. Hampton
Joan C. Hampton

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

APOSTILLE

nn 204

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by T. Wallace

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U. S. Patent and Trademark Office, Department of Commerce

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the first of September, 2006

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 06032910-3

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Joan C. Hampton

Teresa Lara R.
TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
JE MINJUTIBA 410/06

A 1818247



THE UNITED STATES OF AMERICA

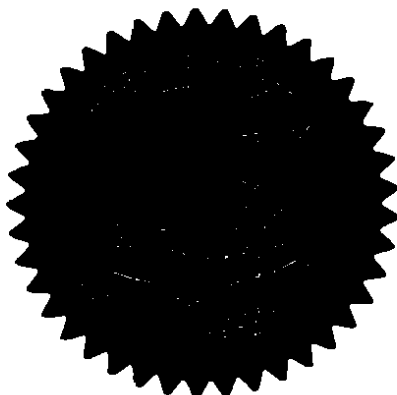
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

August 30, 2006

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
March 17, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



L. Wallace
T. WALLACE
Certifying Officer

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY WYTH0049-001

To the Director of the U.S. Patents and Trademark Office: Please record the attached documents or the new address(es) below.

1. Name of conveying party(ies)/Execution Date(s):

Kadum A. ALI
Malama K. CHIBWE
Shridhar G. GANGOLLI
Carl E. LONGFELLOWExecution Date(s) 08/09/04; 09/16/04; 08/10/04 and
08/09/04Additional name of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Government Interest Assignment
☐ Executive Order 6424, Confirmatory License
☐ Other _____

2. Name and address of receiving party(ies)

Name: Wyeth

Internal Address: _____

Street Address: Five Girarde Farms

City: Madison

State: New Jersey

Country: U.S.A.

Zip: 07840

Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)
00/500,584 filed 04/07/04☐ This document is being filed together with a new application.

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning this document should be mailed:

Name: Christine A. Goddard, Ph.D.

Internal Address: _____

Street Address: Cozen O'Connor

1000 Market Street

City: Philadelphia

State: Pennsylvania

Zip: 19103

Phone Number: 215-865-2000

Fax Number: 215-865-2013

Email Address: cgoddard@cozen.com

6. Total number of applications and patents involved: One

7. Total fee (37 CFR 1.21(h) & 3.41)

\$ 40

- ☐ Authorized to be charged by credit card
☒ Authorized to be charged to deposit account
☐ Enclosed
☐ None required (government interest not affecting title)

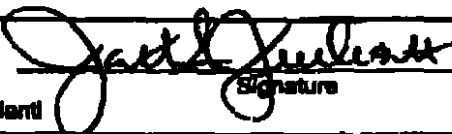
8. Payment Information

a. Credit Card Last 4 Numbers _____
Expiration Date _____

b. Deposit Account Number 50-1275

Authorized User Name Janet S. Jullanti-Cozen
O'Connor

9. Signature:



Janet S. Jullanti

Signature

March 17, 2005

Date

Name of Person Signing

Total number of pages including cover
sheet, attachments, and documents

9

700162752

PATENT
REEL: 015913 FRAME: 0962

nn112 99

Docket No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patent**Assignment of Invention**

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Kadum A. ALI
Residence: 32 Massachusetts Avenue, Congers, New York 10820
Citizenship: Iraq

(2) Full Name of Inventor: Melama K. CHIBWE
Residence: 911 Brooke Drive, Royersford, Pennsylvania 18468
Citizenship: United States of America

(3) Full Name of Inventor: Shridhar G. GANGOLLI
Residence: 280 Prospect Avenue, Park Ridge, New Jersey 07659
Citizenship: United States of America

(4) Full Name of Inventor: Carl E. LONGFELLOW
Residence: 128 Little York Road, Warwick, New York 10980
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Glaxia Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
CRYSTALLINE POLYMORPH OF BAZEDOXIFENE ACETATE

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:
Pietro ALLEGRI, Aldo BELLI, Roberto BRESCELLO, Vincenzo GANNATA, Livius GOTARCA, Giorgio SORIATO, and Massimo VERZINI

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/560,584 filed on: April 7, 2004

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country.

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional,

AssignmentNewApp-Provisional.txt - Rev 2004

Page 1 of 4

Assignment of Invention

Provisional Application

PATENT
REEL: 016913 FRAME: 0963

Docket No: WYTH0048-001(AM101381 L1)
Patent

renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any release or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and release or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

Docket No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patent

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Kadum A. Ali
Kadum A. Ali

9. August, 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 9 day of Aug. 2004, Kadum A. Ali personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-29-2006

Janice P. Sklar
Notary Public

Melama K. GHISWE

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On the _____ day of _____ 2004, Melama K. GHISWE personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Docket No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patent

Shridhar G. GANGOLLI
Shridhar . GANGOLLI

10 Aug 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 10th day of August 2004, Shridhar G. GANGOLLI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROBERT D. JASTROW
NO. 0114088218
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-08-07

Robert D. Jastrow
Notary Public

Carl E. Longfellow
Carl E. LONGFELLOW

09 Aug 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 9 day of Aug. 2004, Carl E. LONGFELLOW personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 0114088218
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-30-06

Janice A. White
Notary Public

Docket No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Kadum A. ALI
Residence: 32 Massachusetts Avenue, Congers, New York 10820
Citizenship: Iraq

(2) Full Name of Inventor: Malama K. CHIBWE 135 Buckwalter Rd
Residence: 811 Brooke Drive, Royersford, Pennsylvania 19468
Citizenship: United States of America
ma 09/16/04

(3) Full Name of Inventor: Shridhar G. GANGOLLI
Residence: 280 Prospect Avenue, Park Ridge, New Jersey 07656
Citizenship: United States of America

(4) Full Name of Inventor: Carl E. LONGFELLOW
Residence: 128 Little York Road, Warwick, New York 10980
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Glenside Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
CRYSTALLINE POLYMORPH OF BAZEDOXIFENE ACETATE

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:
Pietro ALLEGORNI, Aldo BELLI, Roberto BRESCELLO, Vincenzo CANNATA, Livius COTARCA, Giorgio SORIATO, and Massimo VERZINI

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/580,584 filed on: April 7, 2004

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country.

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional,

PATENT
REEL: 016913 FRAME: 0967

Docket No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patent

renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

Docket No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patent

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Kadum A. ALI

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____

ss:

County of _____

On the _____ day of _____ 2004, Kadum A. ALI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Malama K. Chibwe

Malama K. CHIBWE

16 sep 04

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of PENNSYLVANIA

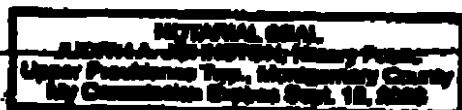
ss:

County of MONTGOMERY

On the 16 day of SEPT. 2004, Malama K. CHIBWE personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Judith A. Johnston

Notary Public



Docket No: WYTH0048-001(AM101381 L1)
Patent

Shridhar G. GANGOLI

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On the _____ day of _____ 2004, Shridhar G. GANGOLI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Carl E. LONGFELLOW

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On the _____ day of _____ 2004, Carl E. LONGFELLOW personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 408/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de septiembre de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión de Patente a la compañía WYETH. Certificación de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y legalizaciones subsiguientes.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODO AQUEL QUE VIERE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

05 de septiembre de 2006

POR EL PRESENTE SE CERTIFICA QUE ADJUNTA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL TOMADA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 25 de marzo de 2005.

Por autoridad del

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos

(Sello de la Oficina de
Patentes y Marcas de los
Estados Unidos de América)

(Fdo.) H. L. Jackson

H. L. Jackson
Funcionario Certificador

MARIA TERESA LARA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE 02/10/1998



~~100121~~ 108

**CUBIERTA DE FORMULARIO DE REGISTRO
SÓLO PATENTES**

WYTH0049-001

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la(s) parte(s) que efectúa(n) el traspaso:

Pietro ALLEGRINI
Aldo BELLI
Roberto BRESCELLO
Vincenzo CANNATA

Fecha(s) de Otorgamiento 02/08/05; 03/16/05; 09/20/04; 01/16/05

Se adjunta(n) nombre(s) adicional(es)
de parte(s) que efectúe(n) el traspaso? ☒ Si ☐ No

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) receptora(s):

Nombre: Zambon Group S.p.A

Dirección: Via Lillo del Duca, 10

Cludad: 20091 Bresso (MI)

Estado: _____

Condado: ITALIA **Zip: _____**

Se adjunta(s) nombre(s) y dirección(es) adicional(es): ☐ SI ☒ No

3. Naturaleza del traspaso:

[X] Nueva Cesión **[] Fusión**

[] Acuerdo de Garantía **[] Contrato de Licencia**

[] Cambio de Nombre **[] Otro**

[] Referencia cruzada de Cesión presentada en la Solicitud de los Estados Unidos No.

4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente.

[] Este documento se está presentando junto con una nueva solicitud.

**A. Solicitud de patente No.
60/560,584 presentada 04/07/04**

B. No.(s) de Patente

• MARIA TERESA (A) R.
TRADUCTION CHIEF
RESOLUTION NO. 110-
DE MINISTRE

Números adicionales adjuntos [] Sí [X] No

000022

5. Nombre y dirección de la parte a la cual se deberá enviar la correspondencia relativa al documento:

Nombre: Christine A. Goddard, Ph.D.
 COZEN O'CONNOR
 1900 Market Street
 Philadelphia, Pennsylvania 19103-3508 Zip: 19103
 215.665.2000
 FAX: 215-665-2013
 Correo Electrónico: cgoddard@cozen.com

6. Número total de solicitudes y patentes incluidas: Una

7. Derechos totales (37 CFR 1.21(h) & 3.41) US\$ 40.00

- [] Autorización para cargarlos a tarjeta de crédito
 [X] Autorización para cargarlos a la cuenta de depósito
 [] Adjuntos
 [] No requeridos (Interés gubernamental no afecta el título)

8. Información de Pago

a. Tarjeta de Crédito Últimos 4 números _____
 Fecha de vencimiento _____

b. Número de Cuenta de Depósito 50-1275

Nombre de Usuario Autorizado Janet S. Jullanti-Cozen O'Connor

9. Firma: (Fdo.) Janet S. Jullanti
 Firma

Marzo 25 de 2005
 Fecha

Janet S. Jullanti

Nombre de la persona que firma

Número total de páginas, Incluyendo cubierta, anexos y documentos: 9

ANITA TERESA LARA P
 TRADUCTORA ESPECIAL
 RESOLUCION No. 4700-
 DE MEXICO

no 123

Expediente No: WYTH0049-001(AM101381 L1)

N.S. 60/560,584

HOJA ADICIONAL CON RELACIÓN DE PARTES CEDENTES PARA N.S. 60/560,584
PRESENTADA ABRIL 7, 2004

Livius COTARCA/Septiembre 22 de 2004
Quinto Cedente/Fecha de Otorgamiento

Giorgio SOTIATO/Septiembre 20 de 2004
Sexto Cedente/Fecha de Otorgamiento

Massimo VERZINI/Septiembre 20 de 2004
Séptimo Cedente/Fecha de Otorgamiento

Cesión de Invento

En consideración al pago por la CESIONARIA al CEDENTE de una
contraprestación válida y onerosa, el recibo de la cual se reconoce por el presente,
el CEDENTE:

- (1) Nombre completo del Inventor: Pietro ALLEGRINI
Residencia: Via Gorizia, 1-20097 San Donato Milanese (MI), ITALIA
Ciudadanía: Italia

- (2) Nombre completo del Inventor: Aldo BELLI
Residencia: Via Quadri, 2-20040 Cornata d'Adda (MI), ITALIA
Ciudadanía: Italia

- (3) Nombre completo del Inventor: Roberto BRESCELLO
Residencia: Via S. Giovanni Bosco, 15-35031 Abano Terme (PD), ITALIA
Ciudadanía: Italia

- (4) Nombre completo del Inventor: Vincenzo CANNATA
Residencia: Via Annibale Clò, 12-40044 Borgonuovo de SassoMarconi (BO),
ITALIA
Ciudadanía: Italia

- (5) Nombre completo del Inventor: Livius COTARCA
Residencia: Via Mercato, 18-33052 Cervignano del Friuli (UD), ITALIA
Ciudadanía: Italia

MANUA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 170-03-0000000
DE INDUSTRIA

00124

- (6) Nombre completo del Inventor: Giorgio SORIATO
Residencia: Via Terme, 22-37042 Caldiero (VR), ITALIA
Ciudadanía: Italia

-
- (7) Nombre completo del Inventor: Massimo VERZINI
Residencia: Via Terme, 10-3742 Caldiero (VR), ITALIA
Ciudadanía: Italia
-

por el presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Zambon Group S.p.A.
via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (Milán)
ITALIA

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

POLIMORFO CRISTALINO DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO

e Inventado por el CEDENTE y los siguientes Inventores adicionales, en caso de haberlos:

Kadum A. ALI, Malama K. CHIBWE, Shridhar G. GANGOLLI, y Carl E. LONGFELLOW
y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/560,584
presentada el: 7 de abril de 2004

[marcar también si se está(n) cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

debiendo insertarse arriba la fecha de presentación y el número de dicha solicitud de los E.U., cuando se conozcan, incluido el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que se obtengan para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier

MARIA TERESA
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 408/06
DE MINISTROS

solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma presentada posteriormente, y en cuanto a Patentes, cualquier reexpedición o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha efectuado ni se efectuará ni se celebrará ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho Invento en cualquiera de los antedichos países en su propio nombre, o a nombre del CEDENTE, a su discreción.

El CEDENTE pacta y acuerda otorgar y obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que se pueda expedir para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier Interferencia, litigio o proceso relacionado con ello y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que se pueda otorgar para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, otorgar cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y respecto de Patentes y la reexpedición o reexamen de las mismas, o cualesquiera otras solicitudes adicionales de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualquier Patente que se expida al respecto son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todos los actos lícitos requeridos para obtener los mismos, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA EN EL
DE MINISTROS

(Fdo.) Pietro ALLEGRINI
Pietro ALLEGRINI

Febrero 8 de 2005
Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGO

Me encontraba personalmente presente y vi a Pietro ALLEGRINI suscribir la cesión anterior. Lo conozco personalmente como la persona descrita en el documento.

(1) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 08 de febrero de 2005

(2) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 08 de febrero de 2005

(Fdo.) Aldo BELLI
Aldo BELLI

16 de marzo de 2005
Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGO

Me encontraba personalmente presente y vi a Aldo BELLI suscribir la cesión anterior. Lo conozco personalmente como la persona descrita en el documento.

(1) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 16 de marzo de 2005

(2) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 16 de marzo de 2005

“MARIA TERESA LARA Y
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 010-
DE MINISTERIO

(Fdo.) Roberto Brescello
Roberto BRESCELLO

20/09/04
Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGO

Me encontraba personalmente presente y vi a Roberto Brescello suscribir la cesión anterior. Lo conozco personalmente como la persona descrita en el documento.

(1) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 20 de septiembre de 2004

(2) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 20 de septiembre de 2004

(Fdo.) Vincenzo CANNATA
Aldo BELLI

16 de enero de 2005
Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGO

Me encontraba personalmente presente y vi a Vincenzo CANNATA suscribir la cesión anterior. Lo conozco personalmente como la persona descrita en el documento.

(1) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 16 de enero de 2005

(2) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 16 de enero de 2005

(Fdo.) Livius COTARCA
Livius COTARCA

22 de septiembre de 2004
Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGO

Me encontraba personalmente presente y vi a Livius COTARCA suscribir la cesión anterior. Lo conozco personalmente como la persona descrita en el documento.

(1) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 22 de septiembre de 2004

(2) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 22 de septiembre de 2004

(Fdo.) Giorgio Sorlato
Giorgio SORIATO

20 de septiembre de 2004
Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGO

Me encontraba personalmente presente y vi a Giorgio SORIATO suscribir la cesión anterior. Lo conozco personalmente como la persona descrita en el documento.

(1) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 20 de septiembre de 2004

(2) Fdo. (Firma ilegible)

Fecha: 20 de septiembre de 2004

115
001778

(Fdo.) Massimo VERZINI
Massimo VERZINI

20 de septiembre de 2004
Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGO

Me encontraba personalmente presente y vi a Massimo VERZINI suscribir la cesión anterior. Lo conozco personalmente como la persona descrita en el documento.

(1) Fdo. (Firma ilegible) Fecha: 20 de septiembre de 2004

(2) Fdo. (Firma ilegible) Fecha: 20 de septiembre de 2004

A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*

Este documento público

2. ha sido firmado por H. L. Jackson

3. actuando en calidad de Funcionario Certificador

4. lleva el sello/timbre de Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el día siete de septiembre de 2006

7. por la *Oficial de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8. No. 06033519-1

9. Sello/Timbre

10. Firma

(Fdo.) Sonya N. Johnson
Sonya N. Johnson

=====

TERESA LARA P
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 010-
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia


MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by H. L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

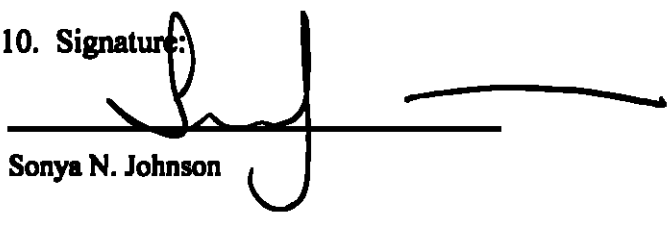
6. the seventh of September, 2006

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 06033519-1

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

Fressalval.
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIA 408/06

A 1510248



THE UNITED STATES OF AMERICA

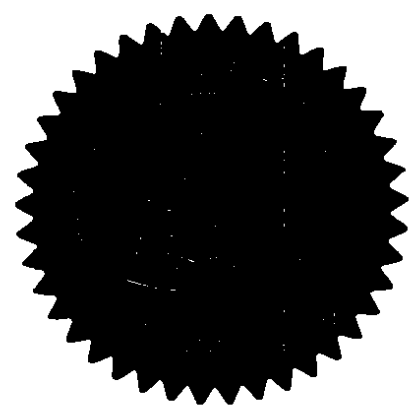
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

September 05, 2006

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
March 25, 2005**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

By: COZEN OCONNOR;

215 885 2013;

25 Mar '05 5:12PM; Job 518; Page 2/8

Form PTO-1288 (Rev. 07/04)
OMB No. 5010-0007 (Rev. 09/2003)

U.S. Department of COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

WYTH0049-001

PATENTS ONLY

To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached documents or the new address(es) below.

1. Name of conveying party(ies)/Execution Date(s):

Pietro ALLEGRI
Aldo BELL
Roberto BRESCELLO
Vincenzo CANNATA

Execution Date(s) 02/08/05; 03/16/05; 08/20/04;
01/16/05

Additional name of conveying party(ies) attached? ☒ Yes ☐ No

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Government Interest Assignment
☐ Executive Order 9424, Confirmatory License
☐ Other _____

2. Name and address of receiving party(ies)

Name: Zambon Group S.p.A.

Internal Address: _____

Street Address: via Lillo del Duca 10

City: 20091 Bresso (MI)

State: _____

Country: ITALY

Zip: _____

Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)
80/580,584 FILED 04/07/04

☐ This document is being filed together with a new application.

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning this document should be mailed:

Name: Christine A. Goddard, Ph.D.

Internal Address: _____

Street Address: Cozen O'Connor

1800 Market Street

City: Philadelphia

State: Pennsylvania

Zip: 19103

Phone Number: 215-885-2000

Fax Number: 215-885-2013

Email Address: cgoddard@cozen.com

6. Total number of applications and patents involved: ☒ One

7. Total fee (37 CFR 1.21(h) & 3.41)

\$ 80

- ☐ Authorized to be charged by credit card
☒ Authorized to be charged to deposit account
☐ Enclosed
☐ None required (government interest not affecting title)

8. Payment Information

a. Credit Card Last 4 Numbers _____
Expiration Date _____

b. Deposit Account Number 50-1275

Authorized User Name Janet S. Julianti-Cozen
O'Connor

9. Signature:

Janet S. Julianti

Signature

March 25, 2005

Date

Total number of pages including cover
sheet, attachments, and documents

8

Name of Person Signing

700166298

PATENT
REEL: 015961 FRAME: 0767

WYTH0049-001/AM1013811.1)

S.N. 60/560,584

**ADDITIONAL SHEET LISTING CONVEYING PARTIES FOR S.N. 60/560,584 FILED
APRIL 7, 2004**

Livius COTARCA / September 22, 2004
Fifth Assignor / Date of Execution

Giorgio SORIATO / September 20, 2004
Sixth Assignor / Date of Execution

Massimo VERZINI / September 20, 2004
Seventh Assignor / Date of Execution

Docket No: WYTH0049-001(AM101361 L1)
Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

- (1) Full Name of Inventor: **Pietro ALLEGRI**
Residence: **Via Gorizia, 1-20097 San Donato Milanese (MI), ITALY**
Citizenship: **Italy**

- (2) Full Name of Inventor: **Aldo BELLI**
Residence: **Via Quadri, 2-20040 Cornate d'Adda (MI), ITALY**
Citizenship: **Italy**

- (3) Full Name of Inventor: **Roberto BRESCELLO**
Residence: **Via S. Giovanni Bosco, 15-35031 Abano Terme (PD), ITALY**
Citizenship: **Italy**

- (4) Full Name of Inventor: **Vincenzo CANNATA**
Residence: **Via Annibale Chi, 12-40044 Borgonuovo di Sassomarcioni (BO), ITALY**
Citizenship: **Italy**

- (5) Full Name of Inventor: **Livius COTARCA**
Residence: **Via Mercato, 18-33062 Cervignano del Friuli (UD), ITALY**
Citizenship: **Italy**

- (6) Full Name of Inventor: **Giorgio SORIATO**
Residence: **Via Terme, 22-37042 Caldiero (VR), ITALY**
Citizenship: **Italy**

- (7) Full Name of Inventor: **Massimo VERZINI**
Residence: **Via Terme, 10-3742 Caldiero (VR), ITALY**
Citizenship: **Italy**

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Zambon Group S.p.A
via Lirio del Duca, 10
20091 Bresso (Milan)
ITALY

PATENT
REEL: 015961 FRAME: 0769

Docket No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patent

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
CRYSTALLINE POLYMORPH OF BAZEDOXIFENE ACETATE

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:
Kadum A. ALI, Malama K. CHISWE, Shridher G. GANGOLLI, and Carl E.
LONGFELLOW

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/580,584 filed on: April 7, 2004

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any release or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and release or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

Docket No: WYTH0048-001(AM101381 L1)
Patent

Pietro Allegri February 8th, 2005
Pietro ALLEGRI L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES

I was personally present and did see Pietro ALLEGRI execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) [Signature] Date: February 8th, 2005

(2) [Signature] Date: February 8th, 2005

Aldo Belli March 16th, 2005
Aldo BELLI L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES

I was personally present and did see Aldo BELLI execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) [Signature] Date: March 16th, 2005

(2) [Signature] Date: March 16th, 2005

Docket No: WYTH0040-001(AM101381 L1)
Patent

Roberto Brescello 20/09/04
Roberto BRESCELLO L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES

I was personally present and did see Roberto BRESCELLO execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) Sara Napoli Date: 10-9-04

(2) Stefano Napoli Date: 20-9-04

Vincenzo Cannata 16-01-05
Vincenzo CANNATA L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES

I was personally present and did see Vincenzo CANNATA execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) Stefano Cannata Date: 16-01-05

(2) Vincenzo Cannata Date: 16-01-05

Docket No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patent

L. Cotarca 22/09/2004
Livius COTARCA L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES

I was personally present and did see Livius COTARCA execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) Seni Kipato Date: 22-9-04

(2) Reisa Nelson Date: 22/09/2004

Giorgio Soriato 20/09/2004
Giorgio SORIATO L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES

I was personally present and did see Giorgio SORIATO execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) Seni Kipato Date: 22-9-04

(2) Reisa Nelson Date: 22/09/04

Docket No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patent

Massimo Verzin 20/09/05
Massimo VERZIN L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES

I was personally present and did see Massimo VERZIN execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) *Sami Negato* Date: 20-9-05

(2) *Enzo Nello* Date: 20/09/05

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 409/06 de un documento escrito en Inglés, el cual para su Identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de septiembre de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión de Patente a la compañía WYETH. Certificación de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y legalizaciones subsiguientes.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODO AQUEL QUE VIERE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

05 de septiembre de 2006

POR EL PRESENTE SE CERTIFICA QUE ADJUNTA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL TOMADA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 25 de marzo de 2005.

Por autoridad del

**Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**(Sello de la Oficina de
Patentes y Marcas de los
Estados Unidos de América)**

(Fdo.) H. L. Jackson

**H. L. Jackson
Funcionario Certificador**

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTICIA

**CUBIERTA DE FORMULARIO DE REGISTRO
SÓLO PATENTES**

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la(s) parte(s) que efectúa(n) el traspaso:

Zambon Group S.p.A.

Fecha(s) de Otorgamiento 09 de marzo de 2005

Se adjunta(n) nombre(s) adicional(es)
de parte(s) que efectúe(n) el traspaso? [] SI [X] No

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) receptora(s):

Nombre: Wyeth

Dirección: Five Giralda Farms

Ciudad: Madison

Estado: New Jersey

Condado: U.S.A. Zip: 07940

Se adjunta(s) nombre(s) y dirección(es) adicional(es): [] SI [X] No

3. Naturaleza del traspaso:

[X] Nueva Cesión [] Fusión

[] Acuerdo de Garantía [] Contrato de Licencia

[] Cambio de Nombre [] Otro

[] Referencia cruzada de Cesión presentada en la Solicitud de los Estados Unidos No.

4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente.

[] Este documento se está presentando junto con una nueva solicitud.

A. Solicitud de patente No.
60/560,584 presentada 04/07/04

B. No.(s) de Patente

TERESA LARA R.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 419-
DE MINISTERIO

129
00142

Nombre: Christine A. Goddard, Ph.D.
COZEN O'CONNOR
1900 Market Street
Philadelphia, Pennsylvania 19103-3508
215.665.2000
FAX: 215-665-2013
Correo Electrónico: cgoddard@cozen.com

7. Derechos totales (37 CFR 1.21(h) & 3.41) US\$ 40.00

- ☐ Autorización para cargarlos a tarjeta de crédito
- ☒ Autorización para cargarlos a la cuenta de depósito
- ☐ Adjuntos
- ☐ No requeridos (interés gubernamental no afecta el título)

a. Tarjeta de Crédito Últimos 4 números _____
 Fecha de vencimiento _____

b. Número de Cuenta de Depósito 50-1275

Nombre de Usuario Autorizado Janet S. Julianti-Cozen O'Connor

Marzo 25 de 2005
Fecha

Janet S. Jiullanti
Nombre de la persona que firma

Número total de páginas, incluyendo cubierta, anexos y documentos: 7

MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 REGISTRO NACIONAL DE
 25 MARZO 1984

Expediente No: WYTH0049-001(AM101381 L1)
Patente

Cesión de Invento

CONSIDERANDO QUE, **Zambon Group S.p.A.**, en adelante denominado el CEDENTE, con domicilio principal en **via Lillo del Duca, 10, 20091 Bresso (Milan) ITALIA**, es el propietario de ciertos Inventos o mejoras para los cuales se ha presentado una solicitud de Patente, identificada con el No. de Serie **60/560,584** presentada el 07 de abril de 2004, titulada **POLIMORF CRISTALINO DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO**; y

CONSIDERANDO que **Wyeth**, en adelante denominada la CESIONARIA, con domicilio principal en **Five Giralda Fams. Madison, Nueva Jersey 07940**, sociedad constituida en el estado de Delaware, desea adquirir todo derecho, título e Interés en y sobre la citada Propiedad de Patente en todos y cada uno de los países;

AHORA, POR TANTO, por contraprestación válida y onerosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, la CEDENTE ha vendido, cedido, traspasado y transferido, y por la presente vende, cede, traspasa y transfiere a la antedicha CESIONARIA, todo derecho, título e Interés en y sobre dicha Propiedad de Patente y todas y cada una de las continuaciones, divisiones y renovaciones y sustitutos de dicha Propiedad de Patente y a y según todas y cada una de las Patentes adicionales que puedan otorgarse sobre o como resultado de ello en los Estados Unidos y todos y cada uno de los demás países, y cualquier reexpedición o reexpediciones o prórroga o prórrogas de tales Patentes, y el pleno derecho a demandar y recuperar todas las utilidades y perjuicios recuperables por pasadas violaciones de las mismas, y a ceder y autorizar a dicha CESIONARIA para que presente solicitudes de Patente en todos los países, para que sean mantenidas y disfrutadas por dicha CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios, designados o representantes legales, hasta el final del término o los términos por los cuales dichas Patentes puedan ser respectivamente otorgadas, reexpedidas o prorrogadas, tan plena y totalmente como las mismas habrían sido mantenidas y disfrutadas por la CEDENTE en caso de no haberse efectuado esta cesión, venta y traspaso.

JANA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA EN EL
DE MINISTROS

Por la presente se pacta que la CEDENTE tiene pleno derecho a traspasar todo el interés que por la presente se traspasa, y que la CEDENTE no ha celebrado ni celebrará ningún acuerdo que esté en conflicto con la presente, y la CEDENTE pacta y acuerda además que cada vez que se le solicite y sin demora indebida, otorgará y entregará todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicha Propiedad de Patente en cabeza de dicha cesionaria, sus sucesores, cesionarios, designados o representantes legales, y la CEDENTE conviene comunicar a dicha CESIONARIA o a su designado todos los hechos conocidos respecto de dicha Propiedad de Patente, testificar en cualquier proceso judicial, firmar todos los documentos legales, otorgar todas las negaciones y solicitudes divisionales, continuas, reexpedidas y extranjeras, otorgar todos los juramentos lícitos, y en general hacer todo lo posible por asistir a dicha CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios, designados y representantes legales para que obtengan y hagan valer para su beneficio o el de ellos una protección de patente adecuada para dichos inventos o mejoras en todos y cada uno de los países, todo ello por cuenta, no obstante, de dicha CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios, designados o representantes legales.

Y la CEDENTE por la presente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y a cualquier funcionario de cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos cuya función sea expedir patentes según solicitudes como se indicó anteriormente, expedir a dicha CESIONARIA, como cesionaria de todo derecho, título e Interés, todas y cada una de las Patentes para Propiedad de Patente, Incluidas todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos que puedan expedirse y otorgarse según o como resultado de cualquier solicitud incluida en dicha Propiedad de Patente, de acuerdo con los términos de esta cesión.

EN CONSTANCIA DE LO CUAL, la suscrita, estando debidamente autorizada para otorgar esta cesión, coloca aquí su firma y sello.

Zambon Group SpA

Por : (Fdo.) Alessandra Longoni
Alessandra Longoni

Su: Gerente de Propiedad Intelectual

TERESA LUNA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 170-94
DE MINISTERIO

Fecha: 08 de marzo de 2005

DECLARACIÓN DE TESTIGO

Me encontraba personalmente presente y vi a Alexandra Longoni suscribir la cesión anterior. Lo conozco personalmente como la persona descrita en el documento.

(1) Fdo. (Firma ilegible) Fecha: 09 de marzo de 2005

(2) Fdo. (Firma ilegible) Fecha: 09 de marzo de 2005

ANITA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 170-
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: *Estados Unidos de América*
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por *H. L. Jackson*
- 3. actuando en calidad de *Funcionario Certificador*
- 4. lleva el sello/timbre de *Oficina de Patentes y Marcas*

Certificado

- 5. en *Washington, D.C.*
- 6. el día siete de septiembre de 2006
- 7. por la *Oficial de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*
- 8. No. *06033519-2*
- 9. Sello/Timbre
- 10. Firma
(Fdo.) Sonya N. Johnson
Sonya N. Johnson

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by H. L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

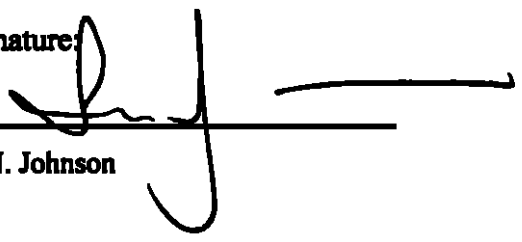
5. at Washington, D.C.

6. the seventh of September, 2006

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 06033519-2

9. Seal/Stamp:

10. Signature: 

Sonya N. Johnson

Desolauel.
"A TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N.º 000000
DE REGISTRO 409/06

135

00178

A 1510249



THE UNITED STATES OF AMERICA

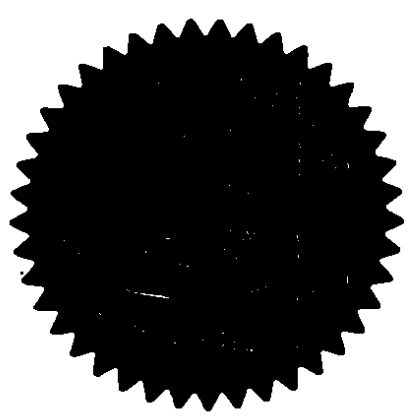
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

September 05, 2006

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
March 25, 2005**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached documents or the new address(es) below.

1. Name of conveying party(ies)/Execution Date(s):
Zambon Group S.p.A.Execution Date(s) March 9, 2005Additional name of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Government Interest Assignment
☐ Executive Order 9424, Confirmatory License
☐ Other _____

2. Name and address of receiving party(ies)

Name: Wyeth

Internal Address: _____

Street Address: Five Glaxo FarmsCity: MadisonState: New JerseyCountry: U.S.A.Zip: 07940Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)
60/560,584 filed 04/07/04☐ This document is being filed together with a new application.

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning this document should be mailed:

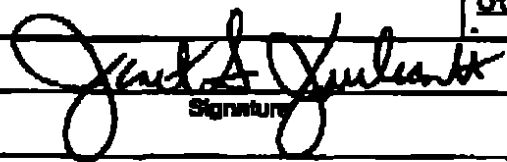
Name: Christine A. Goddard, Ph.D.

Internal Address: _____

Street Address: Cozen O'Connor1800 Market StreetCity: PhiladelphiaState: PennsylvaniaZip: 19103Phone Number: 215-865-2000Fax Number: 215-865-2013Email Address: cgoddard@cozen.com6. Total number of applications and patents involved: One7. Total fee (37 CFR 1.21(h) & 3.41) \$ 40

- ☐ Authorized to be charged by credit card
☒ Authorized to be charged to deposit account
☐ Enclosed
☐ None required (government interest not affecting title)

8. Payment Information

a. Credit Card Last 4 Numbers _____
Expiration Date _____b. Deposit Account Number 80-1275Authorized User Name Janet S. Jullanti-Cozen
O'Connor9. Signature: 

March 25, 2005

Janet S. Jullanti

Signature

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments, and documents

3

Name of Person Signing

Documents to be recorded (including cover sheet) should be filed in (753) 305-5555, or mailed to:
Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the USPTO, P.O. Box 1484, Alexandria, VA 22313-1484

700165308

PATENT
REEL: 016961 FRAME: 0884

WYTH0049-001(AM101381 L1)

PROVISIONAL

ASSIGNMENT

WHEREAS, Zambon Group S.p.A., hereinafter referred to as the ASSIGNOR, having its principal place of business at via Lillo del Daga, 10, 20091 Bresso (Milan), ITALY, is the owner of certain inventions or improvements for which applications for Letters Patent have been made, identified as Serial No. 60/560,584 filed April 7, 2004, entitled **CRYSTALLINE POLYMORPH OF BAZEDOXIFENE ACETATE**; and

WHEREAS, Wyeth, hereinafter referred to as the ASSIGNEE, having its principal place of business at Eleo Garalde Farm, Madison, New Jersey 07940, a corporation of Delaware, is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to the said Patent Property in any and all countries;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR has sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over to said ASSIGNEE, the entire right, title and interest in and to said Patent Property and any and all continuations, divisions and renewals of and substitutes for said Patent Property and to and under any and all additional Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in the United States and any and all other countries, and any reissue or reissues or extension or extensions of said Letters Patent, and the full right to sue for and recover all profits and damages recoverable for past infringement of the same, and assign to and authorize said ASSIGNEE to file applications for Letters Patent in all countries, to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns, nominees or legal representatives, to the full end of the term or terms for which said Letters Patent respectively may be granted, reissued or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by ASSIGNOR had this assignment, sale and transfer not been made.

It is hereby covenanted that ASSIGNOR has full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR has not executed and will not execute any agreement in conflict herewith, and ASSIGNOR further covenants and agrees that it will each time request is made and without undue delay, execute and deliver all such papers as may be necessary or desirable to perfect the title to said Patent Property in said assignee, its successors, assigns, nominees, or legal representatives, and ASSIGNOR agrees to communicate to said ASSIGNEE or to its nominee all known facts respecting said Patent Property, to testify in any legal proceedings, to sign all lawful papers to execute all disclaimers and divisional, continuing, reissue and foreign applications, to make all rightful oaths, and generally to do everything possible to aid said ASSIGNEE, its successors, assigns, nominees and legal representatives to obtain and enforce for its or their own benefit proper patent protection for said inventions or improvements in any and all countries, all at the expense, however, of said ASSIGNEE, its successors, assigns, nominees or legal representatives.

AND ASSIGNOR hereby authorizes and requests the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any country or countries foreign to the United States whose duty it is to issue patents on applications as aforesaid, to issue to said ASSIGNEE, as assignee of the entire right, title and interest, any and all Letters Patent for Patent property, including any and all Letters Patent of the United States which may be issued and

PATENT
REEL: 015961 FRAME: 0885

WYTH0049-001(AM101381 L1)

PROVISIONAL

granted on or as a result of any applications included in said Patent Property, in accordance with the terms of this assignment.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned, being properly authorized to execute this Assignment, hereunto sets their hand and seal.

Zambon Group SpA

By: Alessandra LongoniIts: Intellectual Property ManagerDate: March 9, 2005**STATEMENT OF WITNESSES**

I was personally present and did see Alessandra Longoni execute the above assignment, and she is personally known to me to be the person described in this document.

(1) Marychela PerezDate: March 9, 2005(2) Renzo PoggioneDate: March 9, 2005

RECORDED: 03/25/2005

PATENT
REEL: 015961 FRAME: 0886



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

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

06 OCT. 2006

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

140

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio-133

2020
Bogotá D.C.,

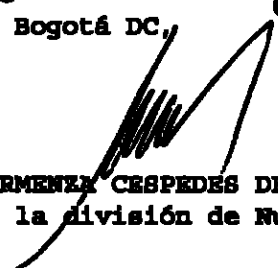
Doctor(a)
CORREA ORDÓÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	6 101173
	Solicitud internacional	PCT/US2005/011423
	Fecha inicio fase nacional	07/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2094
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

05 DIC. 2006


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado