



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

af

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-101180

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO " POLIMORFO CRISTALINO DE UN ACETATO
DE BAZEDOXIFENO "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/04 ; 31/11
C04D 209/12
A61 P 5/20

71. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO

ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P. 20281

22. BOGOTÁ, D. C., OCTUBRE 6, 2006

55

PETITORIO

00001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-101180- -00000-0000

Fec: 2006-10-06 16:31:14 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTE/II

Eve: 378 FASENACIONAL

Act: 411 PRESENTACION

Folios: 150

de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☒

Capítulo I.

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda 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
APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-82 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
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DEMERSON, Christopher; IERA, Silvio y ALI, Kadum A.

Dirección: 19 Gervais Street, Kirkland Quebec H9H 4Z9, Canadá; 10815 Rancourt, Montreal, H2B 2P4 Quebec, Canadá y 32
Massachusetts Avenue, Congers, NY 10820, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense, canadiense e iraquí, respectivamente.

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/011724

Fecha 06/04/2005

Publicación Internacional No. WO 2005/100316

Fecha 27/10/2005

⑥

Título (54)

POLIMORFO CRISTALINO DE UN ACETATO DE BAZEDOXIFENO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 209/12

A61K

31/404

31/55

A61P

1/30

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

07/04/2004

10/03/2005

(31) Número de Solicitud

60/560,582

60/560,178

⑨

Comprobante de pago No. 6-64871

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 acredite 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 acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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 CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143.388 de Bogotá T.P. 20.281

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-101180-00000-0000
Fee: 2006-10-08 16:31:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 150

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 64,871
FECHA : AGOSTO 24 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ANTONIO 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		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA EN CARATOL AL EXPEDIENTE 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 2005/100316 A1

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

(21) International Application Number:
PCT/US2005/011724

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/560,582 7 April 2004 (07.04.2004) US
60/660,178 10 March 2005 (10.03.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEMERSON,
Christopher [CA/CA]; 19 Gervais Street, Kirkland,
Quebec H9H 4Z9 (CA). IERA, Silvio [CA/CA]; 10615
Rancourt, Montreal, H2B 2P4 Quebec (CA). ALL,
Kadum, A. [IQ/US]; 32 Massachusetts Avenue, Congers,
NY 10920 (US).

(74) Agent: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor,
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, GR, 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, MY, 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
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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.

(34) Title: CRYSTALLINE POLYMORPH OF A 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 2005/100316 A1

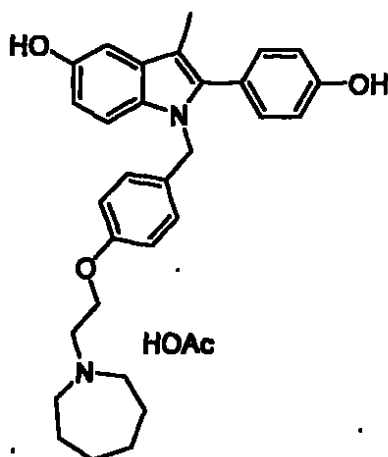
00005

CRYSTALLINE POLYMORPH OF BAZEDOXIFENE ACETATE**FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to a crystalline polymorph, designated form A, 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 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 bazedoxifene acetate form A polymorph, where the diffraction angle (2 θ) ranges from 5° to 40° with a step of 0.02°.

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

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

Figure 4 depicts a DSC trace of bazedoxifene acetate form B polymorph as a comparison.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a crystalline polymorph (form A) 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 A of bazedoxifene acetate.

The present invention further provides a method of preparing bazedoxifene acetate polymorphic form A comprising:

a) reacting hexamethyleneimino benzyloxyindole with a hydrogenating reagent in a solvent and optionally in the presence of a hydrogenation catalyst for a time and under conditions suitable for forming a reaction mixture comprising bazedoxifene free base;

b) treating the reaction mixture with acetic acid for a time and under conditions suitable for forming bazedoxifene acetate polymorphic form A.

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 A polymorph of bazedoxifene acetate.

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 A polymorph of bazedoxifene acetate.

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

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

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

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

10 DETAILED DESCRIPTION

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

Table 1

Degree (2 θ)	Intensity, Counts Per Second (CPS)
9.8	180
12.7	3111
15.2	683
16.0	1347
17.1	591
17.4	220
18.5	1964
18.8	970
19.6	482
20.4	894
20.7	1440
22.3	1373
23.5	822
24.9	145
25.6	231
26.1	346
27.4	147
28.0	152
28.7	153
29.6	202
29.9	307
30.7	268

In some embodiments, the crystalline polymorph (form A) of bazedoxifene acetate is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 12.7° and about 18.5° . In further embodiments, the powder X-ray diffraction pattern further includes characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.0° , about 20.7° , and about 22.3° . In further embodiments, the powder X-ray diffraction pattern of form A includes 5 or more characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from about 9.8° , about 12.7° , about 15.2° , about 16.0° , about 17.1° , about 17.4° , about 18.5° , about 18.8° , about 19.6° , about 20.4° , about 20.7° , about 22.3° , about 23.5° , about 24.9° , about 25.6° , about 26.1° , about 27.4° , about 28.0° , about 28.7° , about 29.6° , about 29.9° , and about 30.7° . In yet further embodiments, form A 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 2θ values. Therefore, the XRPD peak assignments can vary by plus or minus about 0.2° .

Form A can also be identified by its characteristic infrared (IR) absorption spectrum such as provided in Figure 2. In some embodiments, form A is characterized by an infrared spectrum in KBr having one or more characteristic peaks selected from about 1511 , about 1467 , and about 1242 cm^{-1} .

Form A can also be identified by its characteristic differential calorimeter scanning (DSC) trace such as shown in Figure 3. In some embodiments, form A is characterized by a DSC trace showing a maximum at about 176°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 A is readily distinguishable from other crystalline polymorphs, such as the less soluble form B. 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 A appears to have higher solubility in aqueous and organic solvent systems than does form B, which is advantageous in particular formulations or doses where the solubility of the particular composition is of concern. For example, higher solubility can contribute to better biological absorption and distribution of the drug, as well as facilitate formulation in liquid carriers.

Form A can be prepared by, for example, deprotecting hexamethylene benzyloxyindole (see, e.g., U.S. Pat. No. 5,998,402) by hydrogenolysis in a solvent containing an alcohol (e.g., ethanol) 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.

Suitable alcohols used in the solvents of the preparation and recrystallization procedures above can include, for example, methanol, ethanol, 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, the reaction solvent and/or recrystallizing solvent is ethanol containing 5% (by volume) ethyl acetate. In further embodiments, the solvent is ethanol.

The steps involved in the preparation of form A can be carried out at any suitable temperature, such as at or below about 25, about 20, or about 15 °C. For example, hydrogenation can be carried out at ambient temperature such as 25 °C. Addition of acetic acid can be carried out at 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 proportion of form B, in a composition containing a mixture of form A and form B, can be increased according to the following methods. For example, form B can comprise 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 heterogeneous 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.

In some embodiments, the mixture of bazedoxifene acetate and solvent is heated to 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 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
5 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.

In some embodiments, form A can be prepared by crystallizing bazedoxifene acetate from a solution comprising an alcohol wherein the solution is maintained at a
10 temperature below about 20 °C, below about 10 °C, or below about 5 °C. The alcohol can comprise methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, mixtures thereof and the like. In some embodiments, the alcohol includes ethanol.

Processes for preparing form A can also include seeding of solutions containing bazedoxifene acetate with form A seed crystals, and processes for preparing form B can
15 also include seeding of solutions containing bazedoxifene acetate with form B seed crystals.

An example preparation of form A is provided in Example 1. An example preparation of form B is provided in Example 2.

The methods for preparation of form A provided herein can result in substantially
20 pure form A (e.g., compositions containing less than about 10%, less than about 5%, or less than about 3% of form B) as well as mixtures enriched in form A (e.g., greater than about 50% form A relative to form B). Accordingly, the present invention further provides compositions containing form A. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, at least about
25 97%, at least about 98.0%, at least about 98.1%, at least about 98.2%, at least about 98.3%, at least about 98.4%, at least about 98.5%, at least about 98.6%, at least about 98.7%, at least about 98.8%, at least about 98.9%, at least about 99.0%, at least about 99.1%, at least about 99.2%, at least about 99.3%, at least about 99.4%, at least about 99.5%, at least about 99.6%, at least about 99.7%, at least about 99.8%, or at least about
30 99.9% by weight of total bazedoxifene acetate in a composition is present as form A. 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 98.0%, at least about 98.1%, at least about 98.2%, at least about 98.3%, at least about 98.4%, at least about 98.5%, at least about 98.6%, at least about 98.7%, at least about 98.8%, at least

nna-13

about 98.9%, at least about 99.0%, at least about 99.1%, at least about 99.2%, at least about 99.3%, at least about 99.4%, at least about 99.5%, at least about 99.6%, at least about 99.7%, at least about 99.8%, or at least about 99.9% by weight of the bazedoxifene acetate is present in the composition as form A. In some embodiments, the remainder
5 bazedoxifene acetate is present as form B or as amorphous material. 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 or DSC.

The present invention further provides compositions comprising the polymorph of the invention (Form A) and Form B. In some embodiments, the composition comprises
10 about 70 to about 90 % by weight of Form A and about 10 to about 30% by weight of Form B, about 75 to about 85 % by weight of Form A and about 15 to about 25% by weight of Form B, 78 to about 92 % by weight of Form A and about 18 to about 22% by weight of Form B, or about 80 % by weight of Form A and about 20% by weight of Form B.

The present invention further provides compositions comprising bazedoxifene acetate wherein about 70% to about 90% by weight of total bazedoxifene acetate in the composition is present as the polymorph of the invention (Form A) and about 10 to about 30% by weight of total bazedoxifene acetate in the composition is present as Form B, or
15 wherein about 75% to about 85% by weight of total bazedoxifene acetate in the composition is present as the polymorph of the invention (Form A) and about 15 to about 25% by weight of total bazedoxifene acetate in the composition is present as Form B, or
20 wherein about 78% to about 82% by weight of total bazedoxifene acetate in the composition is present as the polymorph of the invention (Form A) and about 18 to about 22% by weight of total bazedoxifene acetate in the composition is present as Form B, or
25 wherein about 80% by weight of total bazedoxifene acetate in the composition is present as the polymorph of the invention (Form A) and about 20% by weight of total bazedoxifene acetate in the composition is present as Form B.

The compositions containing Forms A and B can be prepared by any suitable method include admixture of substantially pure Forms A and B made, for example,
30 according to any of the processes provided herein.

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
5 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,
10 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
15 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
20 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
25 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
30 the present polymorphs along with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, etc.

Formulations of bazedoxifene acetate form A 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

00016

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 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 are administered transdermally which includes all methods of administration across the surface of the body and the inner linings of body passages including epithelial and mucosal tissues. Such administration may be in the form of a lotion, cream, colloid, foam, patch, suspension, or solution.

Oral formulations containing the present polymorph 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 A in the 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 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 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.

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.

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 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 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, 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% 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), 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:

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:

- a) a filler and disintegrant together comprising from about 5% to about 82%
5 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
10 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;
- c) a lubricant comprising from about 0.2% to about 10% of the composition
15 (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 sodium chloride; and
- d) optionally, a glidant comprising from about 0.1% to about 10% (wght) of
20 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.

Further excipient systems, according to the present invention, can include, by
25 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
30 formulation;
- c) a lubricant comprising between about 0.2% and about 5.5% of the formulation; and
- d) a glidant comprising between about 0.1% and about 5.0% of the formulation.

The excipient systems above can 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:

5 a) a filler and disintegrant 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;

10 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

15 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
20 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
25 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,
30 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.

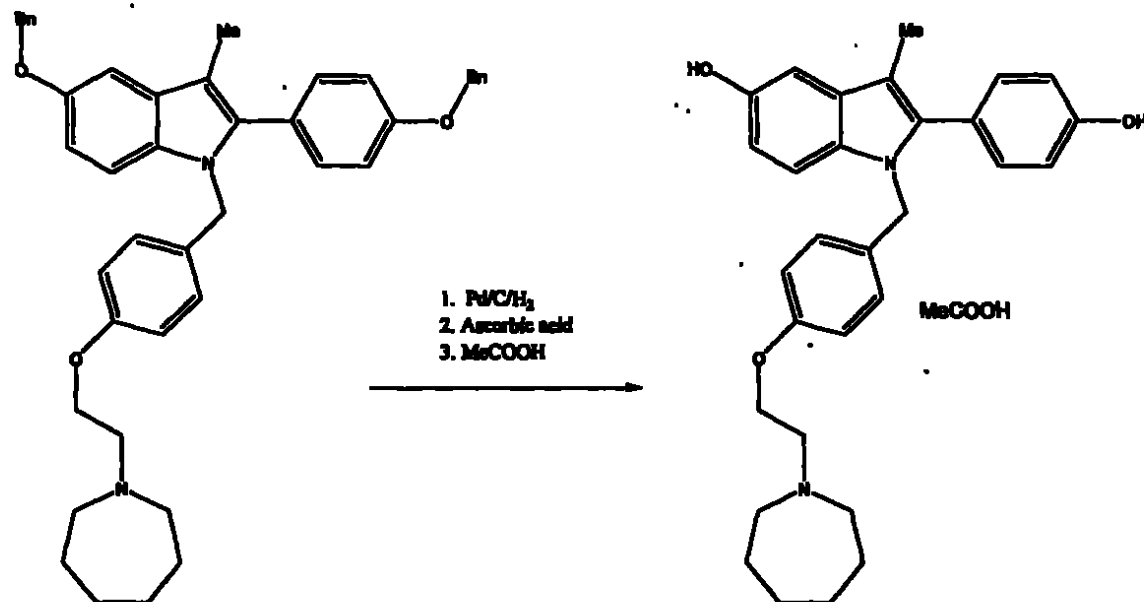
Pharmaceutical compositions of bazedoxifene acetate can be formulated with steroidal estrogens, such as conjugated estrogens, USP. The amount of bazedoxifene acetate used in the formulation can be adjusted according to the particular polymorph form or ratio of polymorph forms used, the amount and type of steroidal estrogen in the formulation as well as the particular therapeutic indication being considered. In general, 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 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.

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.

EXAMPLE

Example 1

Preparation of Bazedoxifene Acetate Form A Polymorph



A 2 gal hydrogenation vessel with agitator was charged with hexamethyleneimino benzyloxyindole (250 g, 0.3841 mol; 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 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (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).

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 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

00002

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.

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

Example 3

X-Ray Powder Diffraction (XRPD)

10 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 °2 θ was used.

15 Example 4

Infrared (IR) Spectroscopy

IR spectra (e.g., see 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 20 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 of Figure 2 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.

25

Example 5

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 30 using a Pyris 1 DSC from Perkin-Elmer.

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.

What is claimed is:

1. A crystalline polymorph (form A) of bazedoxifene acetate having a powder X-ray diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 12.7° and about 18.5° .
2. The polymorph of claim 1 wherein said powder X-ray diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.0° , about 20.7° , and about 22.3° .
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 9.8° , about 12.7° , about 15.2° , about 16.0° , about 17.1° , about 17.4° , about 18.5° , about 18.8° , about 19.6° , about 20.4° , about 20.7° , about 22.3° , about 23.5° , about 24.9° , about 25.6° , about 26.1° , about 27.4° , about 28.0° , about 28.7° , about 29.6° , about 29.9° , and about 30.7° .
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 1511 , about 1467 , 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 176°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 98.0% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
17. The composition of claim 9 wherein at least about 98.1% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
18. The composition of claim 9 wherein at least about 98.2% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
19. The composition of claim 9 wherein at least about 98.3% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
20. The composition of claim 9 wherein at least about 98.4% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
21. The composition of claim 9 wherein at least about 98.5% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.

22. The composition of claim 9 wherein at least about 98.6% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
23. The composition of claim 9 wherein at least about 98.7% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
24. The composition of claim 9 wherein at least about 98.8% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
25. The composition of claim 9 wherein at least about 98.9% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
26. The composition of claim 9 wherein at least about 99.0% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
27. The composition of claim 9 wherein at least about 99.1% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
28. The composition of claim 9 wherein at least about 99.2% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
29. The composition of claim 9 wherein at least about 99.3% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
30. The composition of claim 9 wherein at least about 99.4% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
31. The composition of claim 9 wherein at least about 99.5% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
32. The composition of claim 9 wherein at least about 99.6% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.

33. The composition of claim 9 wherein at least about 99.7% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
34. The composition of claim 9 wherein at least about 99.8% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
35. The composition of claim 9 wherein at least about 99.9% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as said polymorph.
36. A composition comprising said polymorph of any one of claims 1 to 9 (Form A) and Form B.
37. The composition of claim 36 comprising about 70 to about 90 % by weight of Form A and about 10 to about 30% by weight of Form B.
38. The composition of claim 36 comprising about 75 to about 85 % by weight of Form A and about 15 to about 25% by weight of Form B.
39. The composition of claim 36 comprising about 78 to about 92 % by weight of Form A and about 18 to about 22% by weight of Form B.
40. The composition of claim 36 comprising about 80 % by weight of Form A and about 20% by weight of Form B.
41. A composition comprising bazedoxifene acetate wherein about 70% to about 90% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as the polymorph of claim 1 (Form A) and about 10 to about 30% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as Form B.
42. A composition comprising bazedoxifene acetate wherein about 75% to about 85% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as the polymorph of claim 1 (Form A) and about 15 to about 25% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as Form B.

43. A composition comprising bazedoxifene acetate wherein about 78% to about 82% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as the polymorph of claim 1 (Form A) and about 18 to about 22% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as Form B.
44. A composition comprising bazedoxifene acetate wherein about 80% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as the polymorph of claim 1 (Form A) and about 20% by weight of total bazedoxifene acetate in said composition is present as Form B.
45. A composition comprising the polymorph of any one of claims 1 to 8 and a pharmaceutically acceptable carrier.
46. 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.
47. 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.
48. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.0% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.
49. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.1% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.
50. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.2% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

51. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.3% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

52. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.4% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

53. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.5% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

54. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.6% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

55. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.7% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

56. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.8% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

57. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 98.9% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

58. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.0% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

59. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.1% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

60. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.2% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

61. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.3% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

62. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.4% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

63. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.5% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

64. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.6% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

65. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.7% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

66. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.8% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.

67. A composition consisting essentially of bazedoxifene acetate wherein at least 99.9% by weight of said bazedoxifene acetate is present in said composition as the polymorph of any one of claims 1 to 8.
68. A composition comprising the polymorph of any one of claims 1 to 8 and one or more steroidal estrogens.
69. A composition according to claim 68 wherein said steroidal estrogen component comprises conjugated estrogens.
70. A method of preparing bazedoxifene acetate polymorphic form A comprising:
a) reacting hexamethyleneimino benzyloxyindole with a hydrogenating reagent in a solvent and optionally in the presence of a hydrogenation catalyst for a time and under conditions suitable for forming a reaction mixture comprising bazedoxifene free base;
b) treating said reaction mixture with acetic acid for a time and under conditions suitable for forming bazedoxifene acetate polymorph form A.
71. The method of claim 70 wherein said solvent comprises an alcohol.
72. The method of claim 71 wherein said alcohol comprises ethanol.
73. The method of claim 70 or claim 71 wherein said solvent further comprises ethyl acetate.
74. The method of any one of claims 70 to 73 wherein said hydrogenating reagent is H₂.
75. The method of any one of claims 70 to 74 wherein said hydrogenating catalyst is Pd/C.
76. The method of any one of claims 70 to 75 wherein said treating of step b) is carried out in the presence of an antioxidant.
77. The method of claim 76 wherein said antioxidant is ascorbic acid.

78. The method of any one of claims 70 to 77 wherein said treating of step b) is carried out at a temperature of about 25 °C or lower.
79. The method of any one of claims 70 to 78 further comprising maintaining the reaction mixture of step b) at a temperature of about -20 to about 20 °C for at least about 2 hours.
80. The method of any one of claims 70 to 78 further comprising maintaining the reaction mixture of step b) at a temperature of about 20 °C for at least about 2 hours.
81. The method of any one of claims 70 to 78 further comprising maintaining the reaction mixture of step b) at a temperature of about 0 °C for at least about 2 hours.
82. A method of preparing bazedoxifene acetate polymorphic form A comprising crystallizing bazedoxifene acetate from a solution comprising an alcohol wherein said solution is maintained at a temperature below about 20 °C.
83. The method of claim 82 wherein said solution is maintained at a temperature below about 10 °C.
84. The method of claim 82 or 83 wherein said alcohol comprises ethanol.
85. 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.
86. 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.
87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. The method of claim 90 wherein the vasomotor disturbance is hot flush.

92. The crystalline polymorph form A of bazedoxifene acetate prepared by the method of any one of claims 70 to 81.

93. The polymorph of any one of claims 1 to 8 prepared by the method comprising:
a) reacting hexamethyleneimino benzyloxyindole with a hydrogenating reagent in a solvent and optionally in the presence of a hydrogenation catalyst for a time and under conditions suitable for forming a reaction mixture comprising bazedoxifene free base;
b) treating said reaction mixture with acetic acid for a time and under conditions suitable for forming bazedoxifene acetate polymorph form A.

94. The polymorph of any one of claims 1 to 8 prepared by the methods comprising crystallizing bazedoxifene acetate from a solution comprising an alcohol wherein said solution is maintained at a temperature below about 20 °C.

A000000

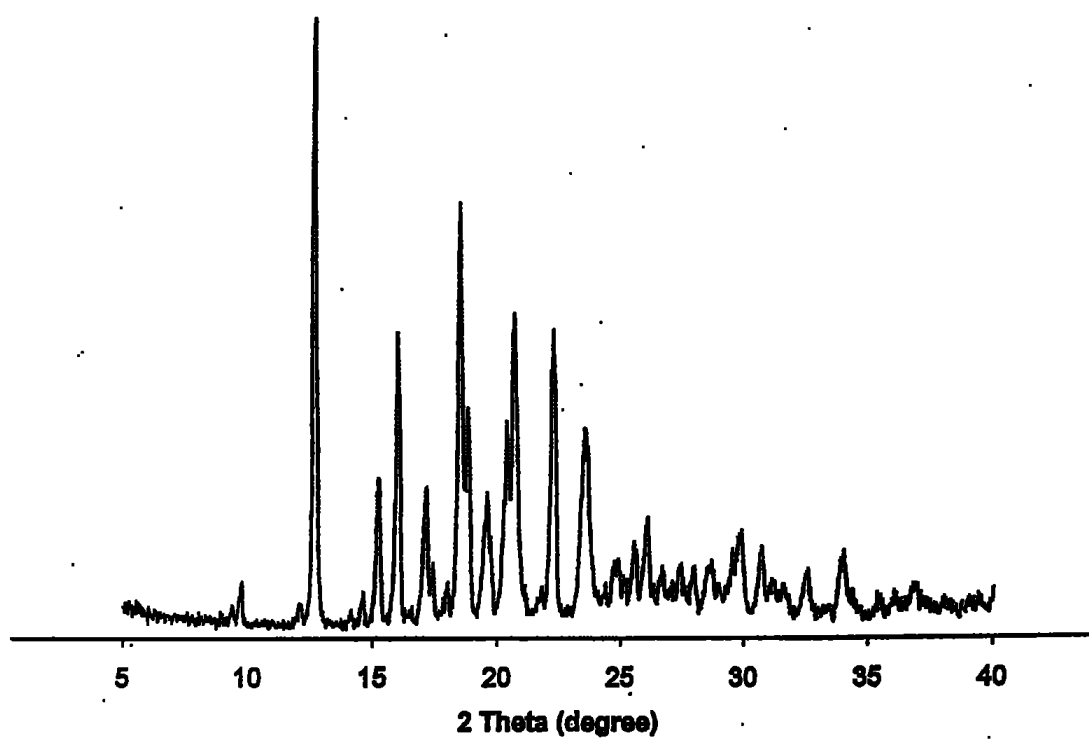


Figure 1

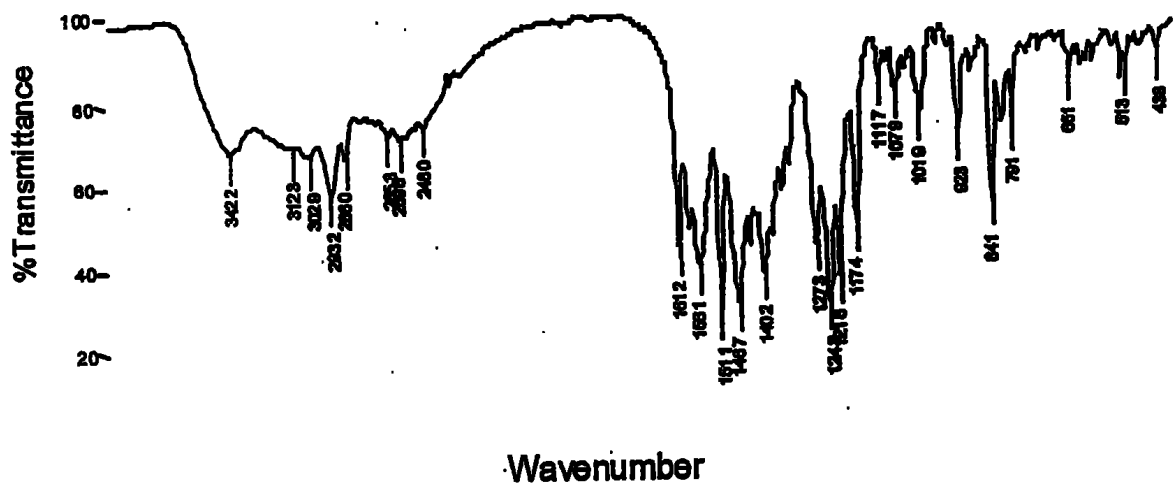


Figure 2

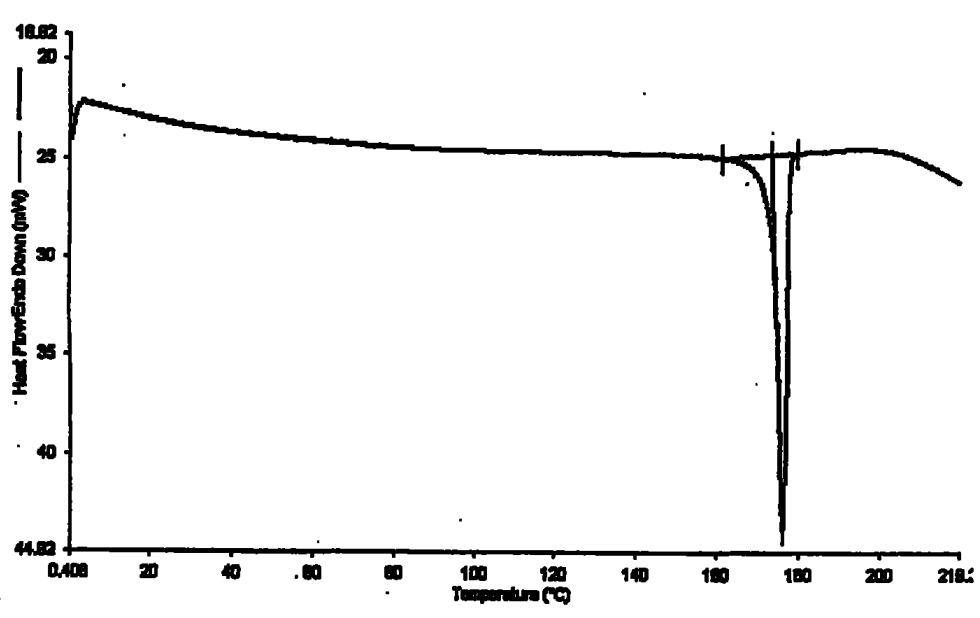


Figure 3

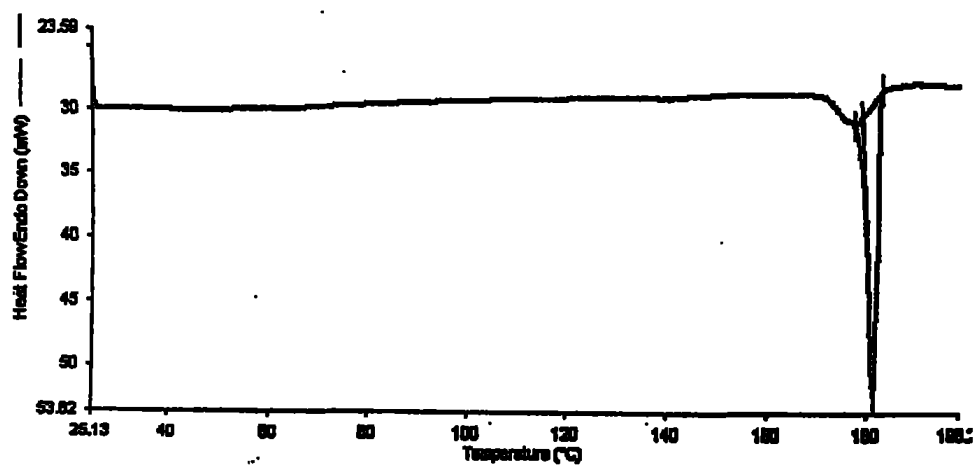


Figure 4

24

✓ . 11-00-93

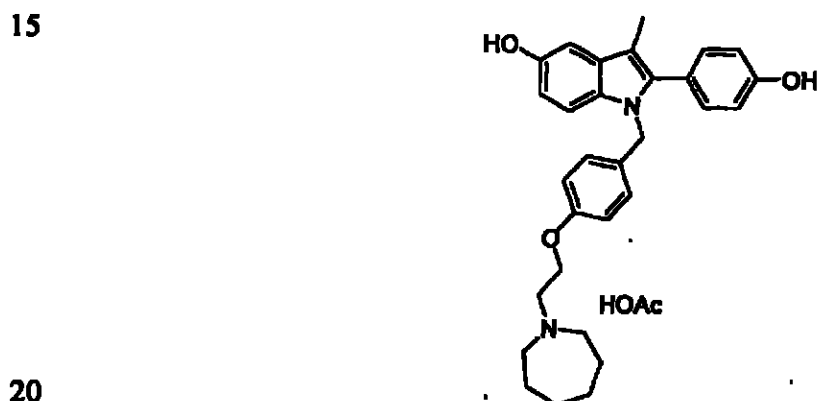
POLIMORFO CRISTALINO DE UN ACETATO DE BAZEDOXIFENO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un polimorfo cristalino, designado forma A, 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 bazedoxifeno).

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El acetato de bazedoxifeno (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:



pertenece a la clase de fármacos típicamente referidos como moduladores de receptor de estrógeno selectivos (SERMs). Consistente con su clasificación, el bazedoxifeno demuestra afinidad para receptores de estrógeno (ER) pero muestra efectos estrogénicos selectivos de tejido. Por ejemplo, el acetato de bazedoxifeno demuestra poca o ninguna estimulación de respuesta uterina en modelos preclínicos de estimulación uterina. Por el contrario, el acetato de bazedoxifeno 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 cardiovascular y antiestrogénico sobre tejido uterino y de mama y por lo tanto

5 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 de fusión de 174-178°C. La preparación sintética de acetato de bazedoxifeno

10 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 literatura general (v.gr. Miller, et al. *Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117-121).

15 Es bien sabido que la forma de polimorfo cristalino de un fármaco particular es a menudo un determinante importante de la facilidad de preparación, estabilidad, solubilidad, estabilidad al almacenamiento, facilidad de formulación y farmacología *in vivo* del fármaco. Ocurren formas polimórficas en donde la misma composición de material se cristaliza en una disposición

20 de retícula diferente dando por resultado diferentes propiedades termodinámicas y estabilidades 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 polimorfo es preferible, se deben comparar las

25 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 estabilidad, hay una necesidad actual de formas nuevas o más puras de moléculas de fármaco existentes. El polimorfo de acetato de bazedoxifeno que aquí se describe ayuda a satisfacer estas y otras necesidades.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

10

La figura 1 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo de forma A de acetato de bazedoxifeno, en donde el ángulo de difracción (2θ) varía de 5° a 40° con un paso de 0.02° .

La figura 2 ilustra un espectro de IR del polimorfo de forma A de acetato de bazedoxifeno en comprimido de KBr.

15

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

La figura 4 ilustra una traza de DSC del polimorfo de forma B de acetato de bazedoxifeno como una comparación.

20

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

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

25

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

La presente invención provee además un método para preparar la forma A

polimórfica de acetato de bazedoxifeno que comprende:

- a) hacer reaccionar hexameteniminobenciloxiindol con un reactivo de hidrogenación en un solvente y opcionalmente en presencia de un catalizador de hidrogenación durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para formar una mezcla de reacción que comprende base libre de bazedoxifeno;
- b) tratar la mezcla de reacción con ácido acético durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para formar la forma A polimórfica de acetato de bazedoxifeno.

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 cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo de forma A 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 mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva o polimorfo de forma A 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 A de acetato de 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 A de acetato de bazedoxifeno.

La presente invención además provee un método para tratar a una mujer 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 A de acetato de bazedoxifeno.

La presente invención además provee la forma A de polimorfo cristalino de acetato de bazedoxifeno preparada por cualquiera de los métodos que aquí se describen.

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

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

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee un polimorfo cristalino no solvatado anhidro de acetato de bazedoxifeno, referido aquí como forma A, que puede ser identificado por uno o más métodos analíticos de estado sólido. Por ejemplo, la forma A 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 A se proveen en el cuadro 1 siguiente.

15

CUADRO 1

20

25

Grado (2θ)	Intensidad Conteos por segundo (CPS)
9.8	180
12.7	3111
15.2	683
16.0	1347
17.1	591
17.4	220
18.5	1964
18.8	970
19.6	482
20.4	894
20.7	1440
22.3	1373
23.5	822
24.9	145
25.6	231
26.1	346
27.4	147
28.0	152
28.7	153
29.6	202
29.9	307
30.7	268

6

En algunas modalidades, la forma A de polimorfo cristalino de acetato de bazedoxifeno se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos, en términos de 2θ , a aproximadamente 12.7° y aproximadamente 18.5° . En modalidades adicionales, el patrón de difracción de rayos X en polvo incluye además picos característicos, en términos de 2θ , a aproximadamente 16.0° , aproximadamente 20.7° y aproximadamente 22.3° . En modalidades adicionales, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A incluye 5 o más picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de aproximadamente 9.8° , aproximadamente 12.7° , aproximadamente 15.2° , aproximadamente 16.0° , aproximadamente 17.1° , aproximadamente 17.4° , aproximadamente 18.5° , aproximadamente 18.8° , aproximadamente 19.6° , aproximadamente 20.4° , aproximadamente 20.7° , aproximadamente 22.3° , aproximadamente 23.5° , aproximadamente 24.9° , aproximadamente 25.6° , aproximadamente 26.1° , aproximadamente 27.4° , aproximadamente 28.0° , aproximadamente 28.7° , aproximadamente 29.6° , aproximadamente 29.9° y aproximadamente 30.7° . En modalidades adicionales, la forma A 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 pueden 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 A también se puede identificar por su espectro de absorción de infrarrojo característico (IR) tal como se provee en la figura 2. En algunas modalidades, la forma A se caracteriza por un espectro de infrarrojo en KBr que tiene uno o más picos característicos seleccionados de aproximadamente 1511 , aproximadamente 1467 y aproximadamente 1242 cm^{-1} .

La forma A 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 A se caracteriza por una traza de DSC que muestra un máximo a aproximadamente 176°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 A polimórfica de acetato de baxedoxifeno es fácilmente distinguible de otros polimorfo cristalinos, tales como la forma B menos soluble. Los datos de 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
Solubilidad-agua	0.49 mg/ml	0.23 mg/ml
Solubilidad-orgánico (EtOH/EtOAc/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 176.1°C	Endoterma de fusión individual 181.1°C
TGA	Similar	Similar
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

tienen características físicas y espectroscópicas discernibles. La forma A parece tener solubilidad más alta en sistemas de solvente acuosos y orgánicos que la forma B, lo cual es ventajoso en formulaciones o dosis particulares en donde la solubilidad de la composición particular es de preocupación. Por ejemplo, la solubilidad más alta puede contribuir a mejor absorción biológica y distribución del fármaco, así como facilitar la formulación

en vehículos líquidos.

La forma A se puede preparar, por ejemplo, por desprotección de hexametilenbenciloxiindol (véase, v.gr., en la patente de E.U.A. No. 5,998,402) por hidrogenólisis en un solvente que contiene un alcohol (v.gr.,
5 etanol) en presencia de un catalizador de hidrogenación (v.gr., 10% de paladio sobre carbón; 10% de Pd/C). La hidrogenólisis se puede llevar a cabo durante cualquier longitud de tiempo 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
10 subsecuentemente removido por filtración y un antioxidante (v.gr., ácido ascórbico) añadido para inhibir la posible degradación oxidativa del 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
15 aproximadamente 6:1 a aproximadamente 7:1.

El ácido acético se puede añadir al producto hidrogenado (base libre de bazedoxifeno), 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
20 uno o más equivalentes de ácido acético (en relación con la cantidad de material de partida de hexametilenbenciloxiindol). En algunas modalidades, se 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
25 solución con la adición del ácido acético y se puede recrystalizar de un solvente que contiene alcohol de conformidad con los métodos de rutina.

Los alcoholes adecuados usados en los procedimientos de preparación y recrystalización pueden incluir, por ejemplo, metanol, etanol, etanol, isopropanol, mezclas de los mismos y similares. En algunas modalidades, el

alcohol es etanol que puede ser opcionalmente desnaturizado 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
5 recristalización es etanol que contiene 5% (en volumen) de acetato de etilo. En modalidades adicionales, el solvente es etanol.

Los pasos implicados en la preparación de la forma A se pueden llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada, tal como a o por debajo de aproximadamente 25, aproximadamente 20 o aproximadamente 15°C. Por
10 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 durante cualquier longitud de tiempo (v.gr., por lo menos aproximadamente 1 hr, por lo menos aproximadamente 2
15 hr, por lo menos aproximadamente 6 hr, o por lo menos aproximadamente 12 hr) a una temperatura de aproximadamente -20 a 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
20 0°C.

La proporción de la forma B, en una composición que contiene una mezcla de la forma A y la forma B, se puede incrementar de conformidad con los siguientes métodos. Por ejemplo, la forma B puede comprender menos que aproximadamente 10%, menos que aproximadamente 20%, menos que
25 aproximadamente 30%, o menos que aproximadamente 40% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición de partida. La 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., de

aproximadamente 25 a aproximadamente 60, de aproximadamente 25 a aproximadamente 40, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 30°C) durante 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 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.

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 tales como de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas o de 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, de 2 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 horas, o de aproximadamente 13 horas.

En algunas modalidades, la forma A se puede preparar cristalizando acetato

de bazedoxifeno a partir de una solución que comprende un alcohol en donde la solución se mantiene a una temperatura por debajo de aproximadamente 20°C, por debajo de aproximadamente 10°C, o por debajo de aproximadamente 5°C. El alcohol puede comprender metanol, etanol, n-
5 propanol, isopropanol, mezclas de los mismos y similares. En algunas modalidades, el alcohol incluye etanol.

Los procedimientos para preparar la forma A también pueden incluir la siembra de soluciones que contienen acetato de bazedoxifeno con cristales de siembra de la forma A, y los procedimientos para preparar la forma B también
10 pueden incluir la siembra de soluciones que contienen acetato de bazedoxifeno con cristales de siembra de la forma B.

Una preparación de ejemplo de la forma A se provee en el ejemplo 1. Una preparación de ejemplo de la forma B se provee en el ejemplo 2.

Los métodos para la preparación de la forma A que se proveen aquí pueden
15 dar por resultado la forma A sustancialmente pura (v.gr., composiciones que contienen menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5% o menos de aproximadamente 3% de la forma B) así como mezclas enriquecidas en la forma A (v.gr., mayor que aproximadamente 50% la forma A en relación con la forma B). Por consiguiente, la presente invención además
20 provee composiciones que contienen la forma A. 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 98.0%, por lo menos aproximadamente 98.1%, por
25 lo menos aproximadamente 98.2%, por lo menos aproximadamente 98.3%, por lo menos aproximadamente 98.4%, por lo menos aproximadamente 98.5%, por lo menos aproximadamente 98.6%, por lo menos aproximadamente 98.7%, por lo menos aproximadamente 98.8%, por lo menos aproximadamente 98.9%, por lo menos aproximadamente 99.0%, por

lo menos aproximadamente 99.1%, por lo menos aproximadamente 99.2%, por lo menos aproximadamente 99.3%, por lo menos aproximadamente 99.4%, por lo menos aproximadamente 99.5%, por lo menos aproximadamente 99.6%, por lo menos aproximadamente 99.7%, por lo menos aproximadamente 99.8%, o por lo menos aproximadamente 99.9% en peso de acetato de bazedoxifeno total en una composiciones está presente como la forma A. 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 98.0%, por lo menos aproximadamente 98.1%, por lo menos aproximadamente 98.2%, por lo menos aproximadamente 98.3%, por lo menos aproximadamente 98.4%, por lo menos aproximadamente 98.5%, por lo menos aproximadamente 98.6%, por lo menos aproximadamente 98.7%, por lo menos aproximadamente 98.8%, por lo menos aproximadamente 98.9%, por lo menos aproximadamente 99.0%, por lo menos aproximadamente 99.1%, por lo menos aproximadamente 99.2%, por lo menos aproximadamente 99.3%, por lo menos aproximadamente 99.4%, por lo menos aproximadamente 99.5%, por lo menos aproximadamente 99.6%, por lo menos aproximadamente 99.7%, por lo menos aproximadamente 99.8%, o por lo menos aproximadamente 99.9% en peso del acetato de bazedoxifeno está presente en la composiciones como la forma 1A. En algunas modalidades, el acetato de bazedoxifeno restante está presente como la forma B o como material amorfo. Cantidades respectivas de formas polimórficas de acetato de bazedoxifeno en una composición se pueden determinar por cualquier método espectroscópico adecuado, tal como difracción de rayos X en polvo o DSC.

La presente invención además provee composición que comprenden el polimorfo de la invención (la forma A) y la forma B. En algunas modalidades, la composición comprende de aproximadamente 70 a aproximadamente 90%

en peso de la forma A y de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en peso de la forma B, de aproximadamente 75 a aproximadamente 85% en peso de la forma A y de aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en peso de la forma B, de 78 a aproximadamente 92% en peso de la forma A y de aproximadamente 18 a aproximadamente 22% en peso de la forma B, o de aproximadamente 80% en peso de la forma A y de aproximadamente 20% en peso de la forma B.

La presente invención además provee composición que comprenden acetato de bazedoxifeno en donde de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso del acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo de la invención (la forma A) y de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como la forma B, o en donde de aproximadamente 75% a aproximadamente 85% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo de la invención (la forma A) y de aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como la forma B, o en donde de aproximadamente 78% a aproximadamente 82% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo de la invención (la forma A) y de aproximadamente 18 a aproximadamente 22% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como la forma B, o en donde aproximadamente 80% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo de la invención (la forma A) y aproximadamente 20% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como la forma B.

Las composiciones que contienen las formas A y B se pueden preparar por cualquier método adecuado que incluye la mezcla de la formas A y B sustancialmente puras hechas, por ejemplo, de conformidad con cualquiera de

los procedimientos provistos aquí.

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 resultan de proliferación o desarrollo anormal, acciones o crecimiento de tejido endometrial o similar al endometrial.

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 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 uterino disfuncional, pólipos endometriales, enfermedad de mama benigno, leiomiomas uterinos, adenomiosis, cáncer de ovario, infertilidad, cáncer de 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 contracepción en mujeres pre-menopáusicas, así como terapia de reemplazo

5

10

25

refiere a prevenir, inhibir y/o aliviar la enfermedad.

Como se usa aquí, el término "individuo" o "paciente," usado de manera intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cisnes, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y muy preferiblemente humanos.

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:

- (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
- (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).

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 A de acetato de bazedoxifeno incluyen cantidades 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 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 administran por vía transdérmica, lo 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.

Las formulaciones orales que contienen el presente polimorfo 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 A cristalina en el porcentaje deseado junto con cualquier otro polimorfo(s) de acetato de 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 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, lubricantes, desintegrantes, 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, 5 sacarosa, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolina, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo. Las formulaciones orales usadas aquí pueden utilizar formulaciones de liberación retardada o liberada con el tiempo estándares o spansules. Las formulaciones de supositorio se pueden hacer de materiales tradicionales, incluyendo 10 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. Sistemas de excipiente de ejemplo adecuados para preparar formulaciones del presente polimorfo incluyen uno o más llenadores, desintegrantes y 15 lubricantes.

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

20 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 incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, ácido algínico, alginato de sodio, arcillas (v.gr. Veegum o goma de xantano), flóculo de celulosa, 25 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 ascórbico, ácido aspártico, ácido eritórbico, ácido glutámico y ácido succínico) y un componente de carbonate 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, preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, muy
5 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
10 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.

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

- 15 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 formulación, en donde de aproximadamente 4% a aproximadamente 40% en peso de la formulación total comprende uno o más desintegrantes
20 farmacéuticamente aceptables; y
- b) un lubricante que comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 10% de la composición (en peso), 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.,
25 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.

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

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

Dichos sistemas pueden comprender:

- 10 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 formulación, en donde de aproximadamente 4% a aproximadamente 40% en peso de la formulación total comprende uno o más desintegrantes
- 15 farmacéuticamente aceptables;
- b) opcionalmente, un agente humectante que comprende de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 5% de la composición (en peso), tal como aquel seleccionado del grupo de laurilsulfato de sodio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de
- 20 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 (en peso), tal como aquel
- 25 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% (en peso) 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
- 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.

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

- a) un llenador y desintegrante juntos que comprenden entre aproximadamente 50% y aproximadamente 87% de la formulación, en donde el desintegrante(s) en el mismo comprende de 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;
- d) un resbalante que comprende entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 5.5% de la formulación; y
- 5 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, desintegrante, lubricante y otros componentes se basan en la composición farmacéutica final. El porcentaje restante de la composición final está compuesto del agente(s)

10 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

15 de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, y el revestimiento o cápsula comprende hasta aproximadamente 8%, en peso, de la composición final.

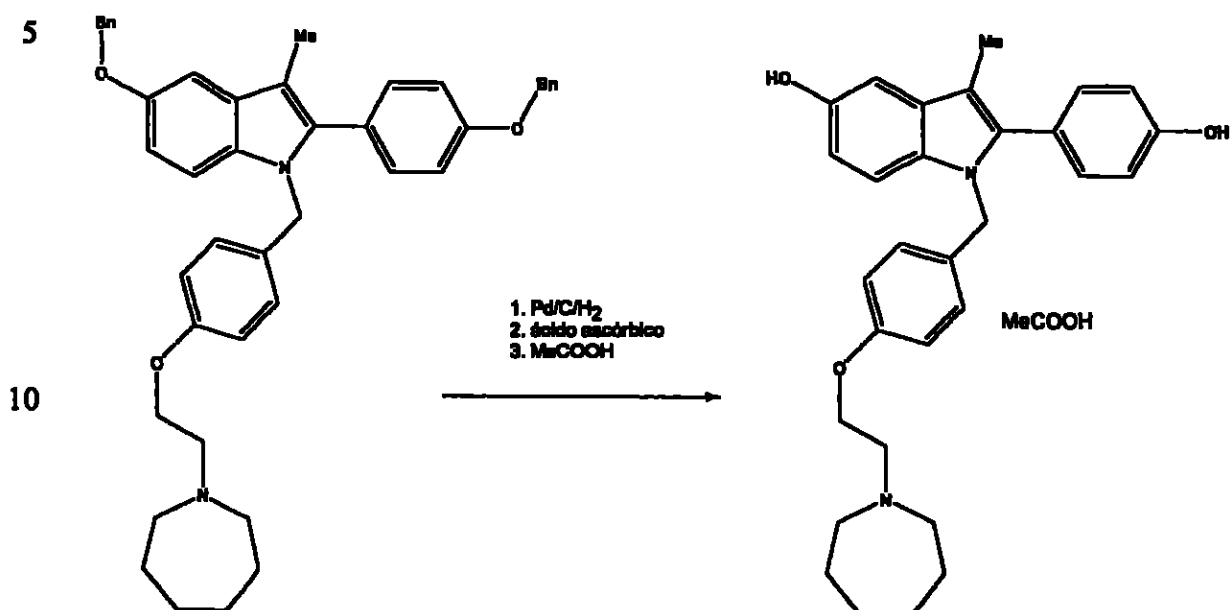
Las formulaciones aquí descritas se pueden usar en una forma sólida no revestida o no encapsulada. En algunas modalidades, las composiciones farmacológicas son opcionalmente revestidas con un revestimiento de

20 película, por ejemplo, que comprende de aproximadamente 0.3% a aproximadamente 8% en peso de la composición global. Los revestimientos 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

25 agentes humectantes, azúcares, sabores, aceites y lubricantes pueden ser incluidos en formulaciones de revestimiento de película para impartir ciertas 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.

Las composiciones farmacéuticas de acetato de bazedoxifeno se pueden formular con estrógenos esteroideos, tales como estrógenos conjugados, USP. La 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 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 mg. Para el estrógeno esteroideo mestranol, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 150 μ g, y para etinilestradiol se puede usar una dosis diaria de aproximadamente 1 μ g a 300 μ g. En algunas modalidades, la dosis diaria es entre aproximadamente 2 μ g y aproximadamente 150 μ g.

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**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

15 hexametilénimino 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

20 ODS 2, 25 cm; fase móvil: 20% de 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 completa cuando se detectó menos que 1% del hexametilénimino benciloxiindol (18.2 min de tiempo de retención) o derivado mono-desbencilado del mismo (5.1 min de tiempo de retención).

25 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 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 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
5 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.

El producto sólido se purificó adicionalmente cargando un matraz de cuellos múltiples de 3 litros (con agitador, termómetro y condensador bajo nitrógeno)
10 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 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
15 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).

20

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
25 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.

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

10

EJEMPLO 3

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

- 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 θ - 2θ a 37 min (0.4 seg/0.02° paso) de 3 a 40 °2 θ .

20

EJEMPLO 4

Espectroscopía de Infrarrojo (IR)

- Se adquirieron espectros de IR (véase, v.gr., figura 2) como sigue. Se prepararon muestras como discos de bromuro de potasio (KBr) (o comprimidos). 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 dado y se prensó en un disco usando una prensa hidráulica.

El espectro de IR de la figura 2 se obtuvo usando un espectrómetro DIGILAB EXCALIBUR Serie FTS-4000 FT-IR operado a una resolución de 4 cm^{-1} y 16 escudriñamientos entre $400 - 4000\text{ cm}^{-1}$.

5

EJEMPLO 5

Calorimetría de escudriñamiento diferencial (DSC)

Se llevaron a cabo mediciones de DSC (véase, v.gr., figuras 3 y 4) tanto en charola sellada como en charola ventilada a una velocidad de
10 escudriñamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ de 25°C a 200°C bajo purga de nitrógeno usando un Pyris I 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. También se pretende que dichas modificaciones caigan dentro del alcance de
15 las reivindicaciones anexas. Cada referencia citada en la presente solicitud se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

NOVEDAD DE LA INVENCION

20

REIVINDICACIONES

- 1.- Un polimorfo cristalino (forma A) de acetato de bazedoxifeno que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ , a aproximadamente 12.7° y aproximadamente 18.5° .
- 25 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 16.0° , aproximadamente 20.7° y aproximadamente 22.3° .
- 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
9.8°, aproximadamente 12.7°, aproximadamente 15.2°, aproximadamente
16.0°, aproximadamente 17.1°, aproximadamente 17.4°, aproximadamente
5 18.5°, aproximadamente 18.8°, aproximadamente 19.6°, aproximadamente
20.4°, aproximadamente 20.7°, aproximadamente 22.3°, aproximadamente
23.5°, aproximadamente 24.9°, aproximadamente 25.6°, aproximadamente
26.1°, aproximadamente 27.4°, aproximadamente 28.0°, aproximadamente
28.7°, aproximadamente 29.6°, aproximadamente 29.9° y aproximadamente
10 30.7°.

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
15 porque tiene un espectro de infrarrojo en KBr que comprende uno o más picos
característicos seleccionados de aproximadamente 1511, aproximadamente
1467, 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
20 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 176°C.

8.- El polimorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además
25 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 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.

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 98.0% en peso de acetato de 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 98.1% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

18.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 98.2% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

19.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 98.3% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

- 20.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 98.4% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 21.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada
5 además porque por lo menos aproximadamente 98.5% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 22.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 98.6% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 10 23.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 98.7% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 24.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 98.8% en peso de acetato de
15 bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 25.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 98.9% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 26.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada
20 además porque por lo menos aproximadamente 99.0% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 27.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 99.1% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 25 28.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 99.2% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.
- 29.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 99.3% en peso de acetato de

bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

30.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 99.4% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

5 31.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 99.5% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

32.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 99.6% en peso de acetato de
10 bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

33.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 99.7% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

34.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada
15 además porque por lo menos aproximadamente 99.8% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

35.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 99.9% en peso de acetato de bazedoxifeno total en la composición está presente como el polimorfo.

20 36.- Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 (forma A) y forma B.

37.- La composición de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada además porque comprende de aproximadamente 70 a aproximadamente 90% en peso de la forma A y de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en
25 peso de la forma B.

38.- La composición de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada además porque comprende de aproximadamente 75 a aproximadamente 85% en peso de la forma A y de aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en peso de la forma B.

39.- La composición de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada además porque comprende de aproximadamente 78 a aproximadamente 92% en peso de la forma A y de aproximadamente 18 a aproximadamente 22% en peso de la forma B.

5 40.- La composición de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada además porque comprende aproximadamente 80% en peso de la forma A y aproximadamente 20% en peso de la forma B.

41.- Una composición que comprende acetato de bazedoxifeno en donde de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso de acetato de bazedoxifeno total en dicha composición está presente como el polimorfo de la reivindicación 1 (forma A) y de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en peso de acetato de bazedoxifeno total en dicha composición está presente como la forma B.

10

42.- Una composición que comprende acetato de bazedoxifeno en donde de aproximadamente 75% a aproximadamente 85% en peso de acetato de bazedoxifeno total en dicha composición está presente como el polimorfo de la reivindicación 1 (forma A) y de aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en peso de acetato de bazedoxifeno total en dicha composición está presente como la forma B.

15

43.- Una composición que comprende acetato de bazedoxifeno en donde de aproximadamente 78% a aproximadamente 82% en peso de acetato de bazedoxifeno total en dicha composición está presente como el polimorfo de la reivindicación 1 (forma A) y de aproximadamente 18 a aproximadamente 22% en peso de acetato de bazedoxifeno total en dicha composición está presente como la forma B.

20

25

44.- Una composición que comprende acetato de bazedoxifeno en donde aproximadamente 80% en peso de acetato de bazedoxifeno total en dicha composición está presente como el polimorfo de la reivindicación 1 (forma A) y aproximadamente 20% en peso de acetato de bazedoxifeno total en dicha

composición está presente como la forma B.

45.- Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

46.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 95% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

47.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 97% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

48.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 98.0% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

49.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 98.1% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

50.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 98.2% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

51.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 98.3% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

52.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 98.4% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está

presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

53.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 98.5% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está
5 presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

54.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 98.6% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 8.

55.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 98.7% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15 56.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 98.8% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

57.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno
20 en donde por lo menos 98.9% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

58.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.0% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está
25 presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

59.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.1% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 8.

60.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.2% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 8.

61.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.3% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10 62.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.4% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15 63.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.5% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

20 64.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.6% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

25 65.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.7% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

66.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.8% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

- 67.- Una composición que consiste esencialmente de acetato de bazedoxifeno en donde por lo menos 99.9% en peso de dicho acetato de bazedoxifeno está presente en la composición como el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 5 68.- Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más estrógenos esteroideos.
- 69.- La composición de conformidad con la reivindicación 68, caracterizada además porque el componente de estrógeno esteroideo comprende estrógenos conjugados.
- 10 70.- Un método para preparar la forma A polimórfica de acetato de bazedoxifeno que comprende: a) hacer reaccionar hexameteniminobenciloxiindol con un reactivo de hidrogenación en un solvente y opcionalmente en presencia de un catalizador de hidrogenación durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para formar una mezcla de
- 15 reacción que comprende base libre de bazedoxifeno; b) tratar la mezcla de reacción con ácido acético durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para formar la forma A polimórfica de acetato de bazedoxifeno.
- 71.- El método de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado además porque el solvente comprende un alcohol.
- 20 72.- El método de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado además porque dicho alcohol comprende etanol.
- 73.- El método de conformidad con la reivindicación 70 o la reivindicación 71, caracterizado además porque el solvente comprende acetato de etilo.
- 74.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 70 a 73,
- 25 caracterizado además porque el reactivo de hidrogenación es H₂.
- 75.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 70 a 74, caracterizado además porque el catalizador de hidrogenación es Pd/C.
- 76.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 70 a 75, caracterizado además porque el tratamiento del paso b) se lleva a cabo en

presencia de un antioxidante.

77.- El método de conformidad con la reivindicación 76, caracterizado además porque el antioxidante es ácido ascórbico.

78.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 70 a 77,
5 caracterizado además porque el tratamiento del paso b) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25°C o menor.

79.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 70 a 78, caracterizado además porque comprende mantener la mezcla de reacción del paso b) a una temperatura de aproximadamente -20 a aproximadamente 20°C
10 por lo menos durante aproximadamente 2 horas.

80.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 70 a 78, caracterizado además porque comprende mantener la mezcla de reacción del paso b) a una temperatura de aproximadamente 20°C por lo menos durante aproximadamente 2 horas.

15 81.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 70 a 78, caracterizado además porque comprende mantener la mezcla de reacción del paso b) a una temperatura de aproximadamente 0°C por lo menos durante aproximadamente 2 horas.

82.- Un método para preparar la forma A polimórfica de acetato de
20 bazedoxifeno que comprende cristalizar acetato de bazedoxifeno a partir de una solución que comprende un alcohol en donde la solución es mantenida a una temperatura por debajo de aproximadamente 20°C.

83.- El método de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado además porque la solución es mantenida a una temperatura por debajo de
25 aproximadamente 10°C.

84.- El método de conformidad con la reivindicación 82 u 83, caracterizado además porque el alcohol es etanol.

85.- 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.

86.- 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.

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

88.- 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.

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

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

91.- El método de conformidad con la reivindicación 90, caracterizado además porque la perturbación vasomotora es rubor caliente.

92.- La forma A de polimorfo cristalino de acetato de bazedoxifeno preparada por el método de cualquiera de las reivindicaciones 70 a 81.

25 93.- El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque es preparado por el método que comprende: a) hacer reaccionar hexameteniminobenciloindol con un reactivo de hidrogenación en un solvente y opcionalmente en presencia de un catalizador de hidrogenación durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para

formar una mezcla de reacción que comprende base libre de bazedoxifeno; b) tratar la mezcla de reacción con ácido acético durante un tiempo y bajo condiciones adecuadas para formar la forma A polimórfica de acetato de bazedoxifeno.

- 5 94.- El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque es preparado por los métodos que comprenden cristalizar acetato de bazedoxifeno a partir de una solución que comprende un alcohol en donde la solución es mantenida a una temperatura por debajo de aproximadamente 20°C.

RESUMEN DE LA INVENCION

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

LEYENDAS DE FIGURAS**Figura 1**

2Theta (degree) – 2Teta (grados)

Figura 2

5 % Transmittance – % 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)

Temperatura (°C) – Temperatura (°C)

15

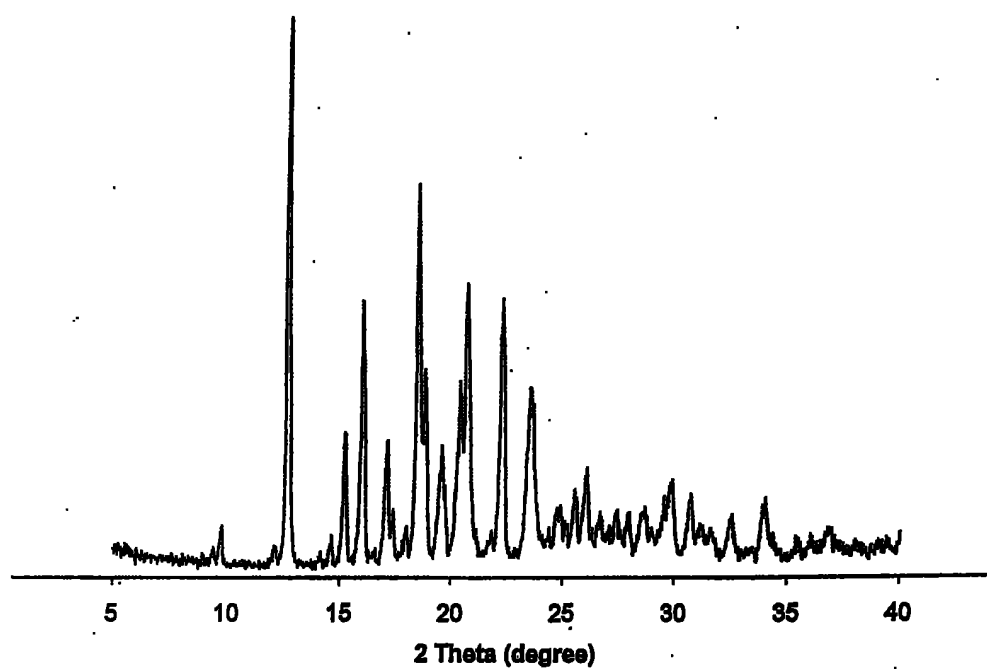


Figure 1

144

000000

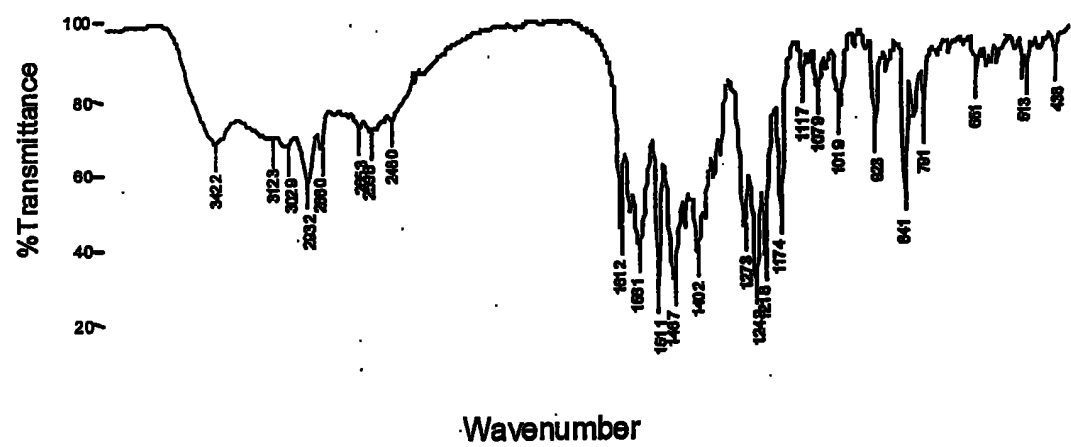


Figure 2

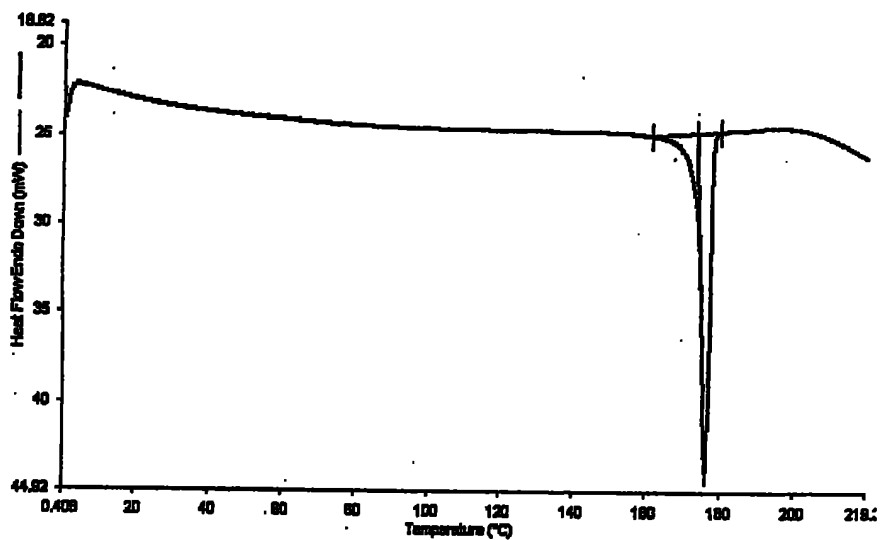
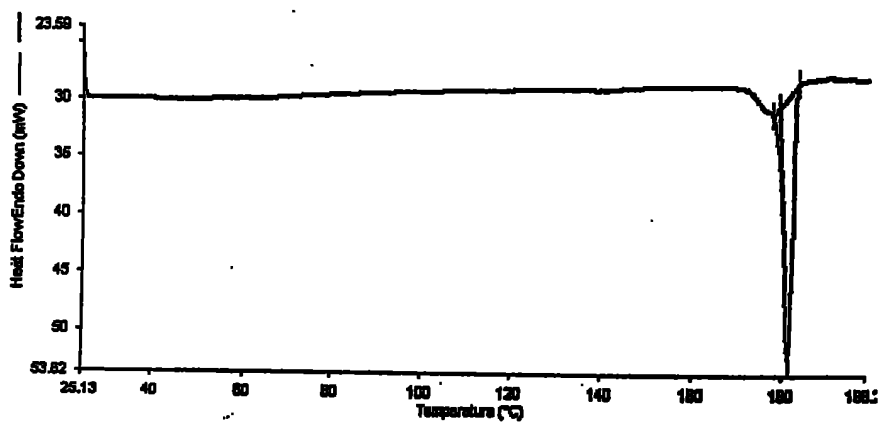


Figure 3

Figure 3



4/4

14442

Figure 4

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

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

RECEIVED
COZEN IP DEPT

SEP 20 2005

DUE DATE 10-14-05 *ids*
MAX DATE 11-14-05 *Amend*
DOCKETED BY 12-14-03 *Art 34* (PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) *max ids*
A-T 14/09/2005

Applicant's or agent's file reference

AM101551 PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/011724

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 48):

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 19 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 19 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. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

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 latter 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 18 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 206(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.

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 29, 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 19, 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 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, 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 AM101551 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/011724	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 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/011724

00097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

13

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	1-94
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 the whole document	1-94
-/--		



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.

"Z" 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

14/09/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Gregoire, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/011724

9998
74

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 Apr 11 1999 (1999-04-22) Scheme VIII page 33	1-94
X	US 6 479 535 B1 (PICKAR JAMES HARRISON ET AL) 12 November 2002 (2002-11-12) cited in the application example 98	1-94
X	US 5 998 402 A (MILLER ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) cited in the application example 98	1-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/011724
Inventor 75

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 85-91 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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. **84490**

PCT/US2005/011724

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

PATENT COOPERATION TREATY

17

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCTUS2005/011724

International filing date (day/month/year)
06.04.2005

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 68.1bis(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/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Gregoire, A

Telephone No. +49 89 2399-2994



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

18
International application No.
PCT/US2005/011724

unpublished

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:

110043

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. 85-91

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 85-91 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

00004

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(I) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-94
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-94
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-84, 92-94
	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 85-91 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)(II) 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 176 °C, it appears that the present form corresponds to that disclosed in D4/D5.

Present claims 1-45 do thus not 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.

Since the claimed form does not appear novel, no inventive step can be assessed for the claims relating to this form per se or its uses in composition or medical treatment.

The process for preparing this known crystalline form could be considered inventive only if an inventive feature or step could be identified which is presently not the case. Present claims 1-45 do thus not comply with Art. 33(3) PCT.

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

For the assessment of the present claims 85-91 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 manufacture of a medicament for a new medical treatment.

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

1100007 83
International application No.
PCT/US2005/011724

WYTH0084-500
163302
PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

mrs/CAG³⁴
A0008NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

JUN 21 2005

DUE DATE N/A
MAX DATE
DOCKETED BY M

Date of mailing (day/month/year) 10 June 2005 (10.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference AM101551PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US05/011724	International filing date (day/month/year) 06 April 2005 (06.04.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 07 April 2004 (07.04.2004)
Applicant WYETH et al	

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 Office	Date of receipt of priority document
07 April 2004 (07.04.2004)	60/560,582	US	30 May 2005 (30.05.2005)
10 March 2005 (10.03.2005)	60/660,178	US	30 May 2005 (30.05.2005)

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

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Olaiz Alicia

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Telephone No. +41 22 338 9288

Rehro folios 100, 101
"Targetas".

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		000003
(21) N° de solicitud: 06 101180 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. 32) Fecha (33) País 60/560,582 07/04/2004 US 60/880,178 10/03/2005 US		(51) Int Cl: C07D 208/12 (71) Solicitante(s) WYETH (72) Inventor(es) DEMERSON, Christopher Otros (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/11/06 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06/04/2005 No. de solicitud PCT/US2005/011724		(87) Publicación Internacional Fecha: 27/10/2005 N° publicación: WO 2005/100316		
(54) Título: POLIMORFO CRISTALINO DE UN ACETATO DE BAZEDOXIFENO				

Reivindicación(es):

1. Un polimorfo cristalino (forma A) de acetato de bazedoxifeno que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.7° y aproximadamente 18.5°.

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. A271721
9. Sello/Estampilla ESTADO DE NEW JERSEY – SELLO DEL ESTADO
10. Firmado por Bradley Abellow

Resolución
6894/78
Minjusticia

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL

ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

Minjusticia


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. McGowan
El Notario Público

Sello: 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
6894/78
Minjusticia

Clemente Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL

ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

89

111.116

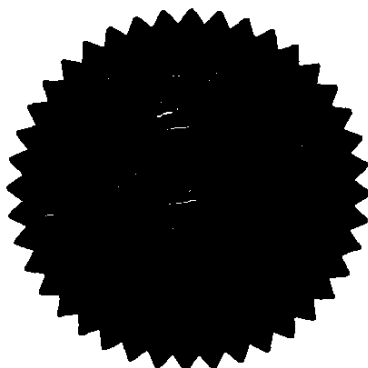
APOSTILLE

(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. A271721
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

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

NTT: 880.088.840-3
Tel: +57 1 834 1800
Fax: +57 1 378 2211
www.bakernet.com

111.116

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/US2005/011724 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 H. Cahian; 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/US2005/011724 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 trasposos, 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

2

00147

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
Qualified 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 A mérica
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:
Actas de la reunión de la Junta
Directiva de fecha abril 27 de 2006

El Notario Público

... 001-03

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 406/06 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

29 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 08 DE OCTUBRE DE 2004.

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.) M. TARVER

**M. TARVER
Funcionario Certificador**

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

AA11119

Exp. No.: WYTH0084-001(AM101551 L1)

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:

Christopher DEMERSON/Agosto 11 de 2004
Primer Cedente/Fecha de Otorgamiento

Silvio IERA/Agosto 11 de 2004
Segundo Cedente/Fecha de Otorgamiento

Kadum A. ALI /Octubre 5 de 2004
Tercer Cedente/Fecha de Otorgamiento

Cuarto Cedente/Fecha de Otorgamiento

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: 5 Giralda Farms

Ciudad: Madison

Estado: Nueva Jersey

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.

.. 00118

4. Identificación de número(s) de Solicitud, número(s) de patente fecha de firma de la solicitud a la cual se refiere la cesión:

Nos. de Solicitud de Patente: Nos. de Patente: Fecha de firma de la solicitud por el primer inventor nombrado: (Diligenciar esta fecha sólo si la cesión se presenta junto con una nueva solicitud)

60/560,582 registrada 04/07/04

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
215.665.2000

6. Número total de solicitudes y patentes incluidas: Una

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

☐ Adjuntos

☒ Autorización para cargarlos a la cuenta de depósito número 50-1275

8. Favor cargar cualquier faltante o acreditar cualquier excedente a la cuenta de depósito número 50-1275

(Adjuntar un duplicado de esta página si el pago se está efectuando mediante cuenta de depósito)

NO UTILIZAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi leal saber y entender, la información anterior es verídica y correcta y cualquier copia adjunta es fiel copia del documento original.

Janet S. Julianti
Nombre de la persona
que Firma/Reg. No.

(Fdo.) Janet S. Julianti
Firma

Octubre 08, 2004
Fecha

Número total de páginas, Incluyendo cubierta, anexos y documentos: 8

MANA TERESA 1982 R.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 200-
DE MINJUS-2000

Expediente No: WYTH0084-001(AM101551 L1)
Patente

Cesión de Inventario

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:** Christopher DEMERSON
Residencia: 19 Gervais Street, Kirkland, Quebec, H9H 4Z9, Canadá
Ciudadanía: Canadá

(2) **Nombre completo del Inventor:** Silvio IERA
Residencia: 10615 Rancourt, Montreal, H2B 2P4, Quebec, Canadá
Ciudadanía: Canadá

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

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

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New 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:

... ~~00112~~

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/560,582 presentada el: 07 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.

ARIA TERESA LIRA P
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

na+13

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 P.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 810-03
DE MINISTROS

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.) Christopher Demerson
Christopher DEMERSON

11 de agosto de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de CANADA }
 ss:
Condado de Quebec }

A los 11 días del mes de agosto de 2004, compareció personalmente ante mí Christopher DEMERSON, a quien conozco como la 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

LINE MARTIN
NOTARIO PÚBLICO – PROVINCIA DE QUÉBEC, CANADÁ
MI COMISIÓN ES VITALICIA

(Fdo.) Silvio IERA
Silvio IERA

11 de agosto de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de CANADÁ }
 Condado de QUÉBEC }
 SS: }

A los 11 días del mes de agosto de 2004, compareció personalmente ante mí Silvio IERA, a quien conozco como la 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.) Line Martin

Notario Público

LINE MARTIN
NOTARIO PÚBLICO – PROVINCIA DE QUÉBEC, CANADÁ
MI COMISIÓN ES VITALICIA

Kadum ALI

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de _____ }
 Condado de _____ } ss:

~~AA117~~

A los ____ días del mes de _____ de 2004, compareció personalmente ante mí Kadum ALI, a quien conozco como la 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

Expediente No: WYTH0084-001(AM101551L1)
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: Christopher DEMERSON
Residencia: 19 Gervais Street, Kirkland, Quebec, H9H 4Z9, Canadá
Ciudadanía: Canadá

(2) Nombre completo del Inventor: Silvio IERA
Residencia: 10615 Rancourt, Montreal, H2B 2P4, Quebec, Canadá
Ciudadanía: Canadá

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

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

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 210-00
DE MINISTERIO

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:

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/560,582 presentada el: 07 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.

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.

JANA TERESA LUNA B.
TRADUCTORA CERTIFICADA
RUBEN L. KOSOV
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO

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.

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.

Christopher DEMERSON

Fecha

MARIA TERESA LUNA R.
TRADUCCION OFICIAL
REGULACION No. 406/06
DEL MINISTERIO

10119

DECLARACIÓN DE TESTIGO

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

(1) _____ Fecha: _____

(2) _____ Fecha: _____

Silvio IERA Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGO

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

(1) _____ Fecha: _____

(2) _____ Fecha: _____

(Fdo.) Kadum A. Ali Octubre 5 de 2004
Kadum ALI Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de NUEVA YORK }
ss:
Condado de ROCKLAND }

MA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RECONOCIDA EN EL
GOBIERNO DE PUERTO RICO

.. ~~00119~~

A los 05 días del mes de octubre de 2004, compareció personalmente ante mi Kadum ALI, a quien conozco como la 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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

MARIA TERESA RIVERA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 111-1999
DE LA JEFATURA DE
POLICIA

- 1. País: *Estados Unidos de América*

Este documento público
- 2. ha sido firmado por M. Tarver
- 3. actuando en calidad de Funcionario Certificador
- 4. lleva el sello/timbre de Oficina de Patentes y Marcas de los E.U.,
Departamento de Comercio
- Certificado**
- 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. 06032910-1
- 9. Sello/Timbre
- 10. Firma

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

10/11/2006

=====

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.

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)

00123

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by M. Tarver

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. 06032910-1

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton

Joan C. Hampton

Desolana R.
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 81012
DE MINISTERIA 406/06



THE UNITED STATES OF AMERICA

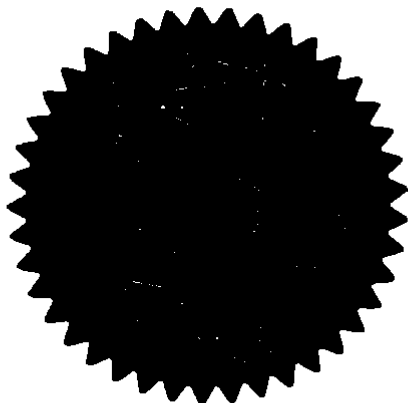
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

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

August 29, 2006

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
October 8, 2004**

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



M. Tarver

**M. TARVER
Certifying Officer**

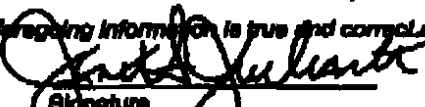
107

Docket No: WYTH0084-001(AM101551L1)

.. 10/1/04

**RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY**

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please Record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies): <u>Christopher DEMERSON / August 11, 2004</u> First Assignor / Date of Execution <u>Steve IFRA / August 11, 2004</u> Second Assignor / Date of Execution <u>Kathen A. ALI / October 8, 2004</u> Third Assignor / Date of Execution <u>Fourth Assignor / Date of Execution</u> <u>Fifth Assignor / Date of Execution</u> <u>Sixth Assignor / Date of Execution</u> Additional name of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No		2. Name and address of receiving party(ies): Name: Wyeth Street Address: 5 Giralda Farms City: Madison State: New Jersey Zip: 07940 Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No	
3. Nature of conveyance: ☒ New Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ License Agreement ☐ Change of Name ☐ Other ☐ Cross-reference of Assignment filed in United States Application No.		4. Identification of Application number(s), patent number(s) OR date of execution of application to which assignment refers: Patent Application Nos.: <u>40/540,312 filed 04/07/04</u> Patent Nos.: Date application was signed by the first named Executing Inventor: (Fill in this date only if assignment is filed together with a new application)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning this document should be mailed: Name: Christine A. Goddard, Ph.D. COZEN O'CONNOR 1900 Market Street Philadelphia, Pennsylvania 19103-3508 215.885.2000		6. Total number of applications and patents involved: <u>One</u> 7. Total fee (37 CFR 3.41) \$ <u>40</u> ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account number 50-1275 8. Please charge any deficiency or credit any overpayment to Deposit account number 50-1275 (Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. <i>To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.</i> <u>Janet S. Jullent</u> Name of Person Signing  Signature <u>October 8, 2004</u> Date Total number of pages including cover sheet, attachments, and documents: <u>8</u> Mail documents to be recorded with required cover sheet information to: Commissioner for Patent, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450			

700121484

PATENT
REEL: 015233 FRAME: 0506

Docket No: WYTH0084-001(AM101551L1)
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: Christopher DEMERSON
Residence: 19 Gervais Street, Kirkland, Quebec, H8H 4Z9, Canada
Citizenship: Canada

(2) Full Name of Inventor: Silvio IERA
Residence: 10616 Rancourt, Montreal, H2B 2P4, Quebec, Canada
Citizenship: Canada

(3) Full Name of Inventor: Kadum ALI
Residence: 32 Massachusetts Avenue, Congers, New York 10920
Citizenship: Iraq

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Girards Farms
Madison, New Jersey 07840

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:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/540,582 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 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.

Docket No: WYTH0084-001(AM101551L1)
Patent

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.

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.

Christopher DEMERSON L.S. August 11, 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA)
County of QUEBEC)

On the 11th day of August 2004, Christopher DEMERSON 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.

[Signature]
Notary Public

LIE MARTIN NOTARY
FOR THE PROVINCE OF
QUEBEC CANADA

My commission is for 1/2

110

Docket No: WYTH0084-001(AM101551L1)
Patent

Silvio IERA L.S. Aug 11, 2004 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA ss:
County of QUEBEC

On the 11th day of August 2004, Silvio IERA 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.

J. Plante
Notary Public
FOR THE PROVINCE OF QUEBEC
CANADA
My commission is for life

Kadum ALI Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ ss:
County of _____

On the _____ day of _____ 2004, Kadum 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

pp 1-97 4-11

Docket No: WYTH0084-001(AM101551L1)
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: Christopher DEMERSON
Residence: 19 Gervais Street, Kirkland, Quebec, H9H 4Z9, Canada
Citizenship: Canada

(2) Full Name of Inventor: Silvio IERA
Residence: 10615 Rancourt, Montreal, H2B 2P4, Quebec, Canada
Citizenship: Canada

(3) Full Name of Inventor: Kadum ALI
Residence: 32 Massachusetts Avenue, Congers, New York 10920
Citizenship: Iraq

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Glacida Farms
Madison, New Jersey 07840

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 BAZEDOXIPENE ACETATE

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/590,592 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 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.

Docket No: WYTH0084-001(AM101551L1)
Patent

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.

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.

Christopher DEMERSON

L.S.

Date

WITNESS STATEMENT

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

(1) _____

Date: _____

(2) _____

Date: _____

Docket No: WYTH0084-001(AM101551L1)
Patent

Silvio ERA

L.S.

Date

WITNESS STATEMENT

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

(1) _____

Date: _____

(2) _____

Date: _____

Kadum ALI
Kadum ALI

5-October, 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK)
County of ROCKLAND) ss:

On the 5 day of Oct, 2004, Kadum 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

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH0023004
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

RECORDED: 10/08/2004

PATENT
REEL: 015233 FRAME: 0512

.. No. 121

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 407/06 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 01 de abril 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 P.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DEL MINISTERIO 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:

Christopher DEMERSON
Silvio IERA
Kadum A. ALI

Fecha(s) de Otorgamiento 03/30/05; 03/30/05 y 03/29/05

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 Zip: 07940
País: E.U.A.

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. B. No.(s) de Patente
60/660,178 presentada 03/10/05

MARIA TERESA L.L.C.A.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 188. OFICINA
DE INDUSTRIAS

116
no 192

Nombre: Christlne 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. Jullanti-Cozen O'Connor

Abril 1 de 2005
Fecha

Janet S. Mullan

Nombre de la persona que firma

Número total de páginas, incluyendo cubierta, anexos y documentos: 12

ANA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 REG. PROF. N.º 107-
 DE MEXICO

Expediente No: WYTH0084-002(AM101551L2)
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: Christopher DEMERSON
Residencia: 19 Gervais Street, Kirkland, Quebec, H9H 4Z9, Canadá
Ciudadanía: Canadá

(2) Nombre completo del Inventor: Silvio IERA
Residencia: 10615 Rancourt, Montreal, H2B 2P4, Quebec, Canadá
Ciudadanía: Canadá

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

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

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New 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:

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/600,178 presentada el: 1 de abril de 2005

[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.

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
CENOTRAB

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.) C. DEMERSON
Christopher DEMERSON

30 de marzo de 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de CANADÁ }
 ss: }
 Provincia de Québec }

A los 30 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí Christopher DEMERSON, 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.) Line Martin
Notario Público
MI COMISIÓN ES VITALICIA

(Fdo.) Silvio IERA
Silvio IERA

30 de marzo de 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de CANADÁ }
 Provincia de Québec }

A los 30 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí
Silvio IERA, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el

**MARIA TERESA LAPA"
TRADUTTORA CERTI-
FICATA PER LA
INTELLIGIBILITÀ**

... 111127

(2) Nombre completo del Inventor: Silvio IERA
Residencia: 10615 Rancourt, Montreal, H2B 2P4, Quebec, Canadá
Ciudadanía: Canadá

(3) Nombre completo del Inventor: Kadum ALI
Residencia: 32 Massachusetta Avenue, Congers, Nueva York 10920
Ciudadanía: Irak

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

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New 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:

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/660,178 presentada el: 10 de marzo de 2005

[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.

122

111-28

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.

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.

Christopher DEMERSON

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de _____ }
ss:
Condado de _____ }

MARIA TERESA LUNA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA EN EL
DE MINNESOTA

Estado de Nueva York }
 Condado de Rockland } ss:

.. PA124)

A los 27 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí Kadum 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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
- Este documento público
2. ha sido firmado por *T. Wallace*
3. actuando en calidad de *Funcionario Certificador*
4. lleva el sello/timbre de *Oficina de Patentes y Marcas de los E.U.,
Departamento de Comercio*

Certificado

5. en *Washington, D.C.*
6. el día *1* de *Sept* de 2006
7. por la *Oficial de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*
8. No. *06032910-2*
9. Sello/Timbre
10. Firma

(Fdo.) Joan C. Hampton

TERESA L. B. R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 670-
DE NOTARIADO

00111

=====

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

126

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

101-10

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.

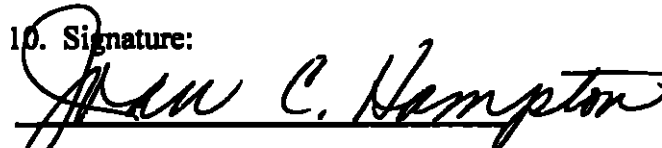
6. the first of September, 2006

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

8. No. 06032910-2

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Jean C. Hampton

Jean C. Hampton

Maria Teresa Lara R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01870
DE MINISTERIA

407/06

127

00143

A 1810250



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

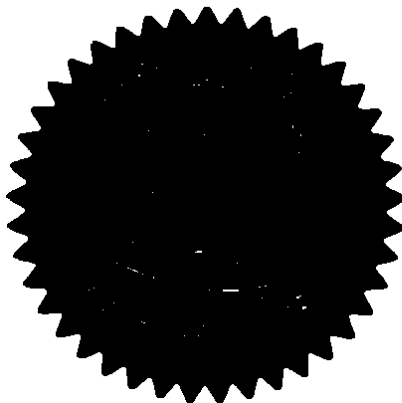
**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

August 30, 2006

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
April 01, 2005.**

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

T. Wallace
T. WALLACE
Certifying Officer



RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

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):

Christopher DEMERSON
Silvio IERA
Kadum A. ALIExecution Date(s) 03/30/05; 03/30/05; AND 03/28/05Additional name of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies)

Name: Wyeth

Internal Address: _____

Street Address: Five Girdle FarmsCity: MadisonState: New JerseyCountry: U.S.A.Zip: 07040Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

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

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

A. Patent Application No.(s)
60/660,176 filed 03/10/05☐ 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: 215-665-2000Fax Number: 215-665-2013Email Address: cgoddard@cozen.com6. Total number of applications and patents involved: One

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

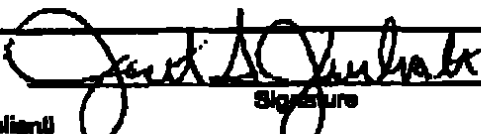
\$ 50

- ☐ 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. Julianti-Cozen
O'Connor

9. Signature



Janet S. Julianti

Signature

April 1, 2005

Date

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

7

Name of Person Signing

Documents to be recorded (including cover sheet) should be faxed to (768) 395-6998, or mailed to:

700166912

PATENT
REEL: 015993 FRAME: 0948

00145729

Docket No: WYTH0084-002(AM101651L2)
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: Christopher DEMERSON
Residence: 18 Gervais Street, Kirkland, Quebec, H9H 4Z9, Canada
Citizenship: Canada

(2) Full Name of Inventor: Silvio IERA
Residence: 10815 Rancourt, Montreal, H2B 2P4, Quebec, Canada
Citizenship: Canada

(3) Full Name of Inventor: Kadum ALI
Residence: 32 Massachusetts Avenue, Congers, New York 10920
Citizenship: Iraq

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda 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:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/860,178 filed on: March 10, 2005

[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 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.

AssignmentNewApp-ProvisionalLett - Rev 9/04

Page 1 of 3
Provisional Application

Assignment of Invention

PATENT
REEL: 016993 FRAME: 0949

130

Docket No: WYTH0084-002(AM101551L2)
Patent

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.

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.

C. Demerson

Christopher DEMERSON

U.S.

30-Mar-2005

Date

ACKNOWLEDGMENTState of CANADA

ss:

County of PROVINCE OF QUEBEC

On the 30th day of March 2005, Christopher DEMERSON 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.

For Identification
Notary Public

Notary Public
My Commission Expires 12/31/05

11147 131

Docket No: WYTH0084-002(AM101551L2)
Patent

Silvio IERA LS. 30-MAR-2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA }
County of PROVINCE OF QUEBEC } ss:

On the 30th day of March 2005, Silvio IERA 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.

[Signature]
Notary Public
my commission is for life

Kadum ALI Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2005, Kadum 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

Docket No: WYTH0084-002(AM101551L2)
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: Christopher DEMERSON
Residence: 18 Gervais Street, Kirkland, Quebec, H9H 4Z9, Canada
Citizenship: Canada

(2) Full Name of Inventor: Silvio IERA
Residence: 10615 Rancourt, Montreal, H2B 2P4, Quebec, Canada
Citizenship: Canada

) Full Name of Inventor: Kadum ALI
Residence: 22 Massachusetts Avenue, Congers, New York 10920
Citizenship: Iraq

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda 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:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/660,178 filed on: March 10, 2005

[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 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.

Docket No: WYTH0084-002(AM101551L2)
Patent

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.

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.

Christopher DEMERSON

L.S.

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____, 2005, Christopher DEMERSON 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: WYTH0084-002(AM101651L2)
Patent

Silvio IERA

L.S.

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2005, Silvio IERA 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

Kadum ALI
Kadum ALI

March 29, 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of ROCKLAND } ss:

On the 29 day of March 2005, Kadum 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.

JAMICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-00000000000000000000
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Jamie L. White
Notary Public

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PGT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

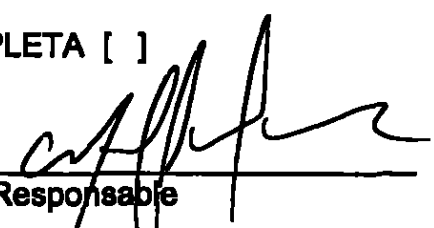
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha **6 OCT. 2008**

Carretera 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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 152

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	06 101180
	Solicitud internacional	PCTUS2005/011724
	Fecha inicio fase nacional	07/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2452
	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,

31-05-2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

leraxo