

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

SOLUCIÓN DE ATOMOXETINA

2 Datos del Solicitante

Nombre:	ELI LILLY AND COMPANY	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:	Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - INDIANA - INDIANAPOLIS

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 4099631-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. ELI LILLY AND COMPANY	NN	4099631

4 Datos del Inventor

Nombre:	Matthew S MERMEY	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
----------------	------------------	-------------------------------	-------------------------

Dirección:		P.O. BOX 6288 Indianapolis, Indiana 46206-6288	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - INDIANA - INDIANAPOLIS
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1. MERMEY Matthew S		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
2. ROY Arup Kumar		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección	
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	INDIANAPOLIS	P.O. BOX 6288 Indianapolis, Indiana 46206- 6288	
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	INDIANA	INDIANAPOLIS	P.O. BOX 6288 Indianapolis, Indiana 46206- 6288	
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com	
Dirección:	patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	

Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE			
Número:		79782747-	
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:		PCT/US2013/076435	Fecha Solicitud:
			19/12/2013
Número Publicacion:		WO2014/204513	Fecha Publicacion:
			24/12/2014
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/901,577
			(32) Fecha 08/11/2013
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		14	Pago Reivindicaciones:
			No
11	Reducción de tasas.		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen			

- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

SOLUCIÓN DE ATOMOXETINA

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en la forma de soluciones orales acuosas de atomoxetina en las que el sabor potentemente amargo de la atomoxetina se reduce sustancialmente. Las composiciones farmacéuticas son útiles en particular para la administración a niños y adolescentes que reciben tratamiento para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD, por su sigla en inglés) con atomoxetina.

La atomoxetina en esta invención significa la atomoxetina per se, que es (-)-N-metil-3-fenil-3-(o-toliloxi)propilamina, o una sal de la misma aceptable para uso farmacéutico. La sal particular en esta invención es el clorhidrato de atomoxetina.

Gehlert et al. ((1993) *Neuroscience Letters* 157: 203-206) discute la actividad de la atomoxetina como un inhibidor de la recaptación de norepinefrina. De acuerdo con lo revelado en la Patente de los Estados Unidos 5.658.590, la atomoxetina se puede utilizar para tratar el ADHD en niños, adolescentes y adultos. Eli Lilly and Company comercializa en la actualidad el clorhidrato de atomoxetina bajo el nombre Strattera® en la forma de cápsulas de diferentes concentraciones de dosificación para este propósito.

La forma de dosificación sólida de clorhidrato de atomoxetina en la actualidad disponible, que es una cápsula, es aceptable para el propósito del tratamiento. Sin embargo, esta forma de dosificación sólida y el sabor potentemente amargo de la atomoxetina imponen graves problemas de cumplimiento en pacientes que no pueden o no están dispuestos a tomar la forma de dosificación sólida actual de este compuesto. La forma de dosificación sólida por lo general es difícil de tragar para los niños pequeños y los de edad avanzada. El sabor potentemente amargo hace que sea aún más difícil de administrar, en especial en pacientes jóvenes. Si bien existen muchos métodos para suprimir cierto sabor no deseado de fármacos, no existe una formulación universal capaz de resolver este problema debido a las propiedades únicas de los diferentes fármacos.

En la actualidad, no hay un desarrollo informado de una formulación de solución oral de sabor enmascarado para la atomoxetina. Boehm et al proporcionó en la patente US 2005/0152974 una amplia cobertura para una variedad de formulaciones de atomoxetina tales como dosificaciones con cera, recubrimiento prensado, espolvoreado, masticable, de liberación controlada y líquidas. La formulación de dosificación líquida revelada en esta solicitud de patente es una suspensión en lugar de una solución homogénea. Hay una

necesidad de desarrollar una forma de dosificación apetecible de la solución de atomoxetina para reducir o eliminar su sabor potentemente amargo, y para evitar la dificultad para tragar las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos y cápsulas.

La técnica de utilizar agentes edulcorantes y aromatizantes para mejorar el sabor de fármacos es uno de los enfoques más utilizados para enmascarar el sabor, en especial en el caso de formulaciones pediátricas, tales como tabletas masticables y formulaciones líquidas. Sin embargo, este enfoque no es muy exitoso para fármacos solubles altamente amargos y altamente solubles en agua. Véase, por ejemplo, los Approaches of taste masking. Vishani et al, *International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences*, Abril de 2013, Vol. 1 (5) p. 48 a 61. La atomoxetina es un fármaco altamente amargo y soluble en agua muy conocido. Además, la atomoxetina tiene un sabor amargo prolongado. Por lo tanto, se espera que sea muy desafiante hacer una forma de dosificación de solución aceptable apetecible de atomoxetina.

Sin embargo, la presente invención proporciona sorprendentemente composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas de atomoxetina. Las soluciones acuosas de atomoxetina proporcionan formas de dosificación compatibles en especial útiles en poblaciones pediátricas e infantiles.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina y agua.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, y un agente aromatizante.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, un agente saborizante, y un agente edulcorante.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, un agente saborizante, y un agente edulcorante, en las que el pH de las soluciones orales de atomoxetina está en el intervalo de 2,0 a 6,0.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, un agente aromatizante que es un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y un agente edulcorante, en las que el pH de las soluciones orales de atomoxetina está en el intervalo de 2,0 a 6,0.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa

CA, y un agente edulcorante, en la que el pH de las soluciones orales de atomoxetina está en el intervalo de 2,0 a 6,0, y la concentración del sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA está en el intervalo de 1,0 a 30 mg/ml.

5 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, en
10 el que el pH de las soluciones orales de atomoxetina está en el intervalo de 3,0 a 5,0.

 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de
15 dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, en el que el pH más preferido de las soluciones orales de atomoxetina está en el intervalo de 3,7 a 4,3.

 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de
20 dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, en el que el pH de las soluciones orales de atomoxetina está en

el intervalo de 3,7 a 4,3, y la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 0,1 a 25 mg/ml.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, en el que el pH de las soluciones orales de atomoxetina está en el intervalo de 3,7 a 4,3, y la concentración más preferida de atomoxetina está en el intervalo de 1,0 a 10,0 mg/ml.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, en el que el pH de las soluciones orales de atomoxetina está en el intervalo de 3,7 a 4,3, y la concentración más preferida de atomoxetina está en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones orales acuosas que comprenden clorhidrato de atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, en el que el pH de las soluciones orales de

atomoxetina está en el intervalo de 3,7 a 4,3, y la concentración más preferida de atomoxetina está en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en un paciente, que comprende administrar oralmente al paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de una solución acuosa oral de atomoxetina.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas de una solución acuosa oral de atomoxetina descritas en la presente memoria, para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

La presente invención también proporciona un proceso para hacer una composición farmacéutica de una solución acuosa oral por medio de la combinación de atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, y el mantenimiento de un pH en el intervalo de 3,7 a 4,3 para formar una solución.

La presente invención también proporciona un proceso para hacer una composición farmacéutica de la solución acuosa oral por medio de la combinación de clorhidrato de atomoxetina,

agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, y el mantenimiento de un pH en el intervalo de 3,7 a 4,3 para formar una solución.

5 La presente invención también proporciona un proceso para hacer una composición farmacéutica de una solución acuosa oral, que comprende los siguientes pasos:

10 (a). añadir clorhidrato de atomoxetina, benzoato de sodio, y dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio a agua purificada y agitar hasta que se forma una solución;

 (b). añadir ácido fosfórico diluido en agua purificada a la solución formada en el paso (a), y agitar hasta que se forma una solución;

15 (c). añadir sorbitol a la solución formada en el paso (b), y agitar hasta que se forma una solución;

 (d). añadir xilitol a la solución formada en el paso (c), y agitar hasta que se forma una solución;

20 (e) añadir el agente aromatizante un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA a la solución formada en el paso (d), y agitar hasta que se forma una solución;

 (f). añadir sucralosa a la solución formada en el paso (e), y agitar hasta que se forma una solución;

(g) ajustar el pH de la solución formada en el paso (f) a 3,7 a 4,3 con una solución acuosa de ácido fosfórico y/o la solución acuosa de hidróxido de sodio; y

5 (h) añadir agua purificada a la solución formada en el paso (g) para lograr una concentración de clorhidrato de atomoxetina en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica de una solución de atomoxetina preparada por medio
10 del proceso que comprende los siguientes pasos:

(a) añadir clorhidrato de atomoxetina, benzoato de sodio, y dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio a agua purificada y agitar hasta que se forma una solución;

15 (b) añadir ácido fosfórico diluido en agua purificada a la solución formada en el paso (a), y agitar hasta que se forma una solución;

(c) añadir sorbitol a la solución formada en el paso (b), y agitar hasta que se forma una solución;

20 (d) añadir xilitol a la solución formada en el paso (c), y agitar hasta que se forma una solución;

(e) añadir agente aromatizante un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA a la solución formada en el paso (d), y agitar hasta que se forma una

solución;

(f) añadir sucralosa a la solución formada en el paso (e), y agitar hasta que se forma una solución;

(g) ajustar el pH de la solución formada en el paso (f) a 3,7 a 4,3 con una solución acuosa de ácido fosfórico y/o la solución acuosa de hidróxido de sodio; y

(h) añadir agua purificada a la solución formada en el paso (g) para lograr una concentración de clorhidrato de atomoxetina en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml.

Las composiciones farmacéuticas en la forma de una solución acuosa oral atomoxetina en esta invención enmascaran con éxito la amargura de la atomoxetina, mientras que proporcionan una sensación en la boca y resabio aceptables.

Además del sabor mejorado, las soluciones orales acuosas de esta invención proporcionan una vida útil estable a temperatura ambiente de por lo menos aproximadamente 24 meses.

La administración de las soluciones acuosas de la presente invención se consigue por medio de la introducción de un volumen apropiado de una solución acuosa de atomoxetina en la boca, que el paciente luego traga. En forma alternativa, tales soluciones se pueden mezclar con alimentos o bebidas, si se prefiere.

Todos los agentes aromatizantes utilizados en la presente

invención están disponibles comercialmente a través de Foote y Jenks, que también se conoce como la Pharmaceutical Flavor Clinic en Camden, Nueva Jersey.

Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración solamente, y no se deben interpretar como una limitación en modo alguno de la presente invención, son posibles muchas variaciones dentro del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Solución de atomoxetina con sabor frambuesa CA

Una solución oral acuosa de atomoxetina de acuerdo con la invención se prepara por medio de la mezcla de los siguientes componentes en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Componentes de la solución oral acuosa de atomoxetina, concentraciones y funciones de los componentes

Componente	Concentración (mg/ml)	Función
Clorhidrato de atomoxetina (Base libre equivalente)	4,6 (4,0)	Componente activo
Benzoato de Sodio	0,8	Conservante
Dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio	17,0	Tampón
Ácido fosfórico	0,6	Tampón
Solución de sorbitol ("70% en	47,1	Edulcorante

Componente	Concentración (mg/ml)	Función
p/p")		
Xilitol	300,0	Edulcorante
Sabor F-9999 PFC artificial de frambuesa CA	14,7	Agente saborizante
Sucralosa en polvo	10,0	Edulcorante
Agua purificada ¹	Portador, hace que la solución total sea 1,0 ml	Vehículo

¹ El hidróxido de sodio y/o ácido fosfórico adicionales son opcionales y se pueden utilizar sólo si es necesario para ajustar el pH al intervalo deseado de 3,7 a 4,3 antes de la adición final de agua purificada para alcanzar la concentración deseada de atomoxetina.

Añadir agua purificada (310 kg) a un recipiente de fabricación adecuado con la temperatura mantenida a aproximadamente 42 °C, y seguido por la adición de clorhidrato de atomoxetina (2,30 kg). Agitar hasta que se disuelva el clorhidrato de atomoxetina. Añadir benzoato de sodio (0,40 kg) y agitar hasta que se disuelva el benzoato de sodio. Añadir dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio (8,5 kg) y agitar

hasta que se disuelva para formar la solución principal.

Diluir ácido fosfórico concentrado (0,31 kg) con agua purificada para hacer una solución acuosa de ácido fosfórico de 10% (p/p) en un recipiente de mezcla separado. Añadir la solución acuosa de ácido fosfórico a la solución principal previamente preparada y agitar. A continuación añadir una solución acuosa de sorbitol (70% (p/p), 23,55 kg) a la solución y agitar. Mantener la temperatura a aproximadamente 42 °C. A continuación, añadir xilitol (150 kg) a la solución formada y agitar hasta que el sólido se disuelva, mientras se mantiene la temperatura de la solución en este paso en 20 a 30 °C con el calentamiento o enfriamiento necesario.

Añadir el agente aromatizante Sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA (7,35 kg) a la solución formada con anterioridad y agitar. A continuación, añadir el polvo de sucralosa (5,0 kg) y agitar hasta que el sólido se disuelva. Ajustar el pH de la solución, si es necesario con la solución acuosa de ácido fosfórico (10% (p/p)) y/o solución de hidróxido de sodio (un aproximado de 4% (p/p)). Mantener la temperatura de la solución a 20 a 30 °C. Hacer una comprobación final durante el proceso del pH para verificar que el pH esté dentro del intervalo de 3,7 a 4,3. Añadir una cantidad suficiente de agua purificada a la solución formada de pH 3,7 a 4,3 para lograr la solución final con una concentración de 4,6 mg/ml de

clorhidrato de atomoxetina o 4,0 mg/ml de base libre atomoxetina.

Filtrar la solución con un filtro de polipropileno en línea con una abertura de poro de 4,5 micrómetros en un recipiente de retención para proporcionar una solución homogénea clara.

Ejemplo 2

Solución de atomoxetina sin sabor

Componente	Concentración (mg/ml)	Función
Clorhidrato de atomoxetina (Base libre equivalente)	4. 6 (4,0)	Componente activo
Solución de sorbitol, no se cristaliza	50	Edulcorante
Xilitol	300	Edulcorante
Sucralosa	10	Edulcorante
Monohidrato monobásico de fosfato de sodio	15	Tampón
Solución de ácido fosfórico 0,425 M	12,5	Tampón
Benzoato de sodio	1,0	Conservante
Agua purificada ²	Portador, hace que la solución	Vehículo

	total sea 1,0 ml	
--	------------------	--

² El hidróxido de sodio y/o ácido fosfórico adicionales son opcionales y se pueden utilizar sólo si es necesario para ajustar el pH al intervalo deseado de 3,7 a 4,3 antes de la adición final de agua purificada para alcanzar la concentración deseada de atomoxetina.

Ejemplo 3

Solución de atomoxetina con sabor frambuesa

Una solución oral de atomoxetina de acuerdo con la invención se prepara al igual que en el Ejemplo 2. La formulación es la misma, excepto por la adición de 4,5 mg de Sabor PFC 9929 de Crema de Frambuesa, 2,5 mg de Sabor F-9760 de Vainilla, 2,5 mg de Sabor PFC 9885 de Máscara amarga, y 3,0 mg de Sabor PFC 9895 de Menta Mentol.

Ejemplo 4

Solución de atomoxetina con sabor afrutado

Una solución oral de atomoxetina de acuerdo con la invención se prepara al igual que en el Ejemplo 2. La formulación es la misma, excepto por la adición de 4,5 mg de Sabor PFC 9975 Afrutado, y 3,0 mg de Sabor PFC 9895 de Menta Mentol.

Ejemplo 5

Solución de atomoxetina con sabor a frambuesa

Una solución oral de atomoxetina de acuerdo con la invención se prepara al igual que en el Ejemplo 2. La formulación es la misma, excepto por la adición de 17,25 mg de un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA.

Prueba de sabor

Los resultados de las pruebas de sabor se basan en el análisis de 3 a 6 jueces altamente entrenados con experiencia en el análisis detallado del sabor. La metodología de análisis descriptiva se caracteriza en la siguiente **Tabla 2**. Los resultados de la prueba se ilustran en la siguiente **Tabla 3**.

Tabla 2. La escala de sabor

Escala de sabor	0 a 1	1,1 a 3	3,1 a 6	6 a 9	9 a 12,5	> 12,5
Descripción	Muy leve; apenas discernible	Leve	De leve a moderado	Moderado	Moderado a alto	Alto

Tabla 3. Perfiles de espectro de sabor para las soluciones de atomoxetina (ejemplos 2 a 5)

Ejemplos y sabores	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
--------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

	Dulce (sabor básico)	12,0	17,0	14,0	11,0
	Amargo (sabor básico)	10,0	4,0	5,0	15
5	Dulce (resabio)	7,0	6,5	6,5	8,0
	Amargo (resabio)	18,0	7,5	10,0	2,0

Los resultados del análisis en la **Tabla 3** ilustran la eficacia de diferentes agentes saborizantes en el enmascaramiento de la amargura potente. Las muestras se preparan esencialmente con el mismo método excepto la adición de diferentes agentes saborizantes.

La solución de atomoxetina con sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA en el **Ejemplo 5** proporciona el gusto más preferido en comparación con las soluciones de atomoxetina sin sabor (**Ejemplo 2**), con sabor a Crema de Frambuesa (**Ejemplo 3**), y con sabor Afrutado (**Ejemplo 4**).

Los agentes de enmascaramiento del sabor amargo no interfieren con la eficacia de los agentes saborizantes y edulcorantes para mejorar el sabor de las soluciones de atomoxetina, y ninguno de estos excipientes afecta negativamente a la eficacia medicinal de la atomoxetina. Tales formulaciones de atomoxetina de sabor apetecible han demostrado ser útiles para mejorar el cumplimiento del paciente en

poblaciones pediátricas e infantiles que reciben el tratamiento para el ADHD con este agente farmacéutico.

5

10

15

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende atomoxetina, agua, un agente aromatizante que es un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y un agente edulcorante, en la que la composición farmacéutica está en la forma de una solución acuosa oral, y el pH de la solución acuosa oral está en el intervalo de 2,0 a 6,0.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 1, que comprende atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, en el que el pH de la solución acuosa oral está en el intervalo de 3,0 a 5,0.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la atomoxetina es clorhidrato de atomoxetina.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 0,1 a 25 mg/ml.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 1,0 a 10 mg/ml.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 3 a 6 mg/ml.

5 7. La composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el pH de la solución acuosa oral está en el intervalo de 3,7 a 4,3.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la
10 concentración de un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA está en el intervalo de 1,0 a 30 mg/ml.

9. Un método para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), que comprende administrar por vía oral a un paciente una cantidad eficaz de la composición
15 farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. El uso de la composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para tratar el trastorno por
20 déficit de atención e hiperactividad.

11. Un proceso para hacer una composición farmacéutica de una solución acuosa oral que comprende la combinación de atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, un

sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA, y sucralosa, en el que el pH de la solución está en el intervalo de 3,7 a 4,3.

12. El proceso de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 11, en el que la atomoxetina es clorhidrato de atomoxetina.

13. El proceso de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 12, que comprende los pasos:

(a) añadir la clorhidrato de atomoxetina, benzoato de sodio, y dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio a agua purificada y agitar hasta que se forma una solución;

(b) añadir ácido fosfórico diluido en agua purificada a la solución formada en el paso (a), y agitar hasta que se forma una solución;

(c) añadir sorbitol a la solución formada en el paso (b), y agitar hasta que se forma una solución;

(d) añadir xilitol a la solución formada en el paso (c), y agitar hasta que se forma una solución;

(e) añadir agente aromatizante un sabor F-9999 PFC Artificial de Frambuesa CA a la solución formada en el paso (d), y agitar hasta que se forma una solución;

(f). añadir sucralosa a la solución formada en el paso (e), y agitar hasta que se forma una solución;

(g) ajustar el pH de la solución formada en el paso (f)

a 3,7 a 4,3 con una solución acuosa de ácido fosfórico y/o la solución acuosa de hidróxido de sodio; y

(h) añadir agua purificada a la solución formada en el paso (g) para lograr una concentración de clorhidrato de atomoxetina en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml.

14. Una composición farmacéutica que se prepara por medio del proceso de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.

10

15

20

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X20145	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2013/076435	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 December 2013 (19-12-2013)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 8 November 2013 (08-11-2013)
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

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 3 sheets.

☒

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

1. **Basis of the report**

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

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

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

2. ☐

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

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

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, 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/US2013/076435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K31/135
ADD.

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)
A61K

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/152974 A1 (BOEHM GARTH [US] ET AL) 14 July 2005 (2005-07-14) page 17, paragraph 244-247 page 18, paragraphs 249, 252-254 -----	1-14
Y	WO 2006/108120 A1 (TEVA PHARM FINE CHEMICALS SRL [IT]; TEVA PHARMA [US]; CASTELLI EUGENIO) 12 October 2006 (2006-10-12) page 6, paragraph 29-30 page 7, paragraph 30 page 14, paragraph 65 page 15, paragraphs 68, 70 -----	1-14
A	WO 2011/075691 A1 (EXODOS LIFE SCIENCES LTD PARTNERSHIP [US]; LEIGHTON HARRY J [US]; FRAN) 23 June 2011 (2011-06-23) the whole document -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2014

Date of mailing of the international search report

30/06/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Raposo, Antonio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/076435

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005152974 A1	14-07-2005	CA 2552064 A1 EP 1715856 A1 ES 2390879 T3 JP 2007517050 A US 2005152974 A1 WO 2005065673 A1	21-07-2005 02-11-2006 19-11-2012 28-06-2007 14-07-2005 21-07-2005
WO 2006108120 A1	12-10-2006	CA 2600609 A1 EP 1751085 A1 JP 2008501721 A US 2006252836 A1 WO 2006108120 A1	12-10-2006 14-02-2007 24-01-2008 09-11-2006 12-10-2006
WO 2011075691 A1	23-06-2011	AU 2010330750 A1 CA 2784826 A1 CN 102802617 A EP 2512460 A1 JP 2013515004 A RU 2012130391 A US 2013071412 A1 WO 2011075691 A1	02-08-2012 23-06-2011 28-11-2012 24-10-2012 02-05-2013 27-01-2014 21-03-2013 23-06-2011

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from MERMEY, Matthew S. to ELI LILLY AND COMPANY, dated 03 December 2013 (03.12.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from ROY, Arup Kumar to ELI LILLY AND COMPANY, dated 03 December 2013 (03.12.2013)
VIII-2-1(i i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, ROY, Arup Kumar

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 61/901,577 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from ROY, Arup Kumar to ELI LILLY AND COMPANY, dated 14 November 2013 (14.11.2013)
VIII-3-1(i i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, ROY, Arup Kumar

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2013/076435

Matthew S MERMEY
P.O. BOX 6288
Indianapolis,
Indiana 46206-6288
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Arup Kumar ROY
P.O. BOX 6288
Indianapolis,
Indiana 46206-6288
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2016/000026

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianapolis, Indiana 46285 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. X NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/076435 Fecha Diciembre 19, 2013

Publicación Internacional No. WO2014/204513 Fecha Diciembre 24, 2014

6

Título (54) SOLUCIÓN DE ATOMOXETINA.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00, A61K 31/135.

Prioridad

SI X NO

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 08, 2013

(31) Número de Solicitud

61/901,577

9

Comprobante de pago No. Fecha

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

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. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295



- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2013/076435
- (22) **International Filing Date:**
19 December 2013 (19.12.2013)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/901,577 8 November 2013 (08.11.2013) US
- (71) **Applicant:** ELI LILLY AND COMPANY [US/US];
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).
- (72) **Inventors:** MERMEY, Matthew S.; c/o Eli Lilly and Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). ROY, Arup Kumar; c/o Eli Lilly and Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).
- (74) **Agents:** RAO, Zhigang et al.; Eli Lilly and Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).
- (81) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,

MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*
- *upon request of the applicant, before the expiration of the time limit referred to in Article 21(2)(a)*

(54) **Title:** ATOMOXETINE SOLUTION

(57) **Abstract:** The present invention provides a novel palatable pharmaceutical composition in the form of aqueous solution of atomoxetine. The oral aqueous solution of this invention will significantly reduce the potentially bitter taste of atomoxetine, and further avoid swallow issue for young and elderly patients.



Atomoxetine Solution

The present invention relates to pharmaceutical compositions in the form of aqueous oral solutions of atomoxetine wherein the potentially bitter taste of atomoxetine is substantially reduced. The pharmaceutical compositions are particularly useful for administration to children and adolescents being treated for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with atomoxetine.

Atomoxetine in this invention means atomoxetine per se, which is (-)-N-methyl-3-phenyl-3-(*o*-tolylloxy)propylamine, or a pharmaceutically accepted salt thereof. The particular salt in this invention is atomoxetine hydrochloride.

Gehlert et al. ((1993) *Neuroscience Letters* 157:203-206) discussed atomoxetine's activity as a selective norepinephrine reuptake inhibitor. As disclosed in U.S. Patent 5,658,590, atomoxetine can be used to treat ADHD in children, adolescents and adults. Eli Lilly and Company currently markets atomoxetine hydrochloride under the name Strattera® in the form of capsules of different dosage strengths for this purpose.

The currently available atomoxetine hydrochloride solid dosage form, which is a capsule, is acceptable for the treatment purpose. However, this solid dosage form and the potentially bitter taste of atomoxetine impose serious compliance problems in patients who are unable or unwilling to take the current solid dosage form of this compound. The solid dosage form is generally difficult for young children and elderly patients to swallow. The potentially bitter taste makes it even harder to administer especially for young patients. Although there are many methods to suppress certain undesired taste of drugs, there is no universal formulation capable of solving this problem due to the unique properties of different drugs.

Currently, there is no reported development of a taste-masked oral solution formulation for atomoxetine. Boehm et al provided in US 2005/0152974 extensive coverage for a variety of atomoxetine formulations such as wax, press-coat, sprinkle, chewable, controlled release and liquid dosages. The liquid dosage formulation disclosed in this patent application is a suspension instead of a homogeneous solution. There is a need to develop a palatable solution dosage form of atomoxetine to reduce or eliminate its potentially bitter taste, and to avoid the difficulty in swallowing solid dosage forms such as tablets and capsules.

-2-

The technique to use sweetening and flavoring agents to enhance drug taste is one of the most widely used approaches for taste masking, especially in the case of pediatric formulations such as chewable tablets and liquid formulations. However, this approach is not very successful for highly bitter and highly water soluble drugs. See, for example,

5 Approaches of taste masking. Vishani et al, *International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences*, April 2013, Vol 1 (5).p48-61. Atomoxetine is a well-known highly bitter and highly water soluble drug. In addition, atomoxetine has prolonged bitter taste. Thus, it is expected to be very challenging to make an acceptable palatable solution dosage form of atomoxetine.

10 However, the present invention surprisingly provides pharmaceutical compositions of oral aqueous atomoxetine solutions. The atomoxetine aqueous solutions provide compliant dosage forms especially useful in pediatric and child populations.

The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine and water.

15 The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine, water, and a flavoring agent.

The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine, water, a flavoring agent, and a sweetening agent.

The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous
20 solutions comprising atomoxetine, water, a flavoring agent, and a sweetening agent, wherein the pH of the oral atomoxetine solutions is in the range of 2.0 to 6.0.

The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine, water, a flavoring agent that is F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and a sweetening agent, wherein the pH of the oral atomoxetine
25 solutions is in the range of 2.0 to 6.0.

The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine, water, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and a sweetening agent, wherein the pH of the oral atomoxetine solutions is in the range of 2.0 to 6.0, and the concentration of F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor is in
30 the range of 1.0-30 mg/mL.

The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine, water, sodium benzoate, sodium dihydrogen phosphate

-3-

dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, wherein the pH of the oral atomoxetine solutions is in the range of 3.0 to 5.0.

5 The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine, water, sodium benzoate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, wherein the more preferable pH of the oral atomoxetine solutions is in the range of 3.7-4.3.

10 The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine, water, sodium benzoate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, wherein the pH of the oral atomoxetine solutions is in the range of 3.7-4.3, and the concentration of atomoxetine is in the range of 0.1 to 25 mg/mL.

15 The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine, water, sodium benzoate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, wherein the pH of the oral atomoxetine solutions is in the range of 3.7-4.3, and the more preferable concentration of atomoxetine is in the range of 1.0 to 10.0 mg/mL.

20 The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine, water, sodium benzoate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, wherein the pH of the oral atomoxetine solutions is in the range of 3.7-4.3, and the most preferable concentration of atomoxetine is in the range of 3.0 to 6.0 mg/mL.

25 The present invention provides pharmaceutical compositions of oral aqueous solutions comprising atomoxetine hydrochloride, water, sodium benzoate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, wherein the pH of the oral atomoxetine solutions is in the range of 3.7-4.3, and the most preferable concentration of atomoxetine is in the
30 range of 3.0 to 6.0 mg/mL.

-4-

The present invention also provides a method of treating attention deficit hyperactivity disorder in a patient, comprising orally administering to the patient in need of such treatment an effective amount of a pharmaceutical composition of atomoxetine oral aqueous solution.

- 5 The present invention further provides pharmaceutical compositions of atomoxetine oral aqueous solution described herein, for the use in the manufacture of medicament to treat attention deficit hyperactivity disorder.

 The present invention also provides a process to make a pharmaceutical composition of oral aqueous solution by combining atomoxetine, water, sodium benzoate,
10 sodium dihydrogen phosphate dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, and maintaining a pH in the range of 3.7-4.3 to form a solution.

 The present invention also provides a process to make a pharmaceutical composition of oral aqueous solution by combining atomoxetine hydrochloride, water,
15 sodium benzoate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, and maintaining a pH in the range of 3.7-4.3 to form a solution.

 The present invention also provides a process to make a pharmaceutical composition of an oral aqueous solution, comprising the following steps:

- 20 (a). adding atomoxetine hydrochloride, sodium benzoate, and sodium dihydrogen phosphate dihydrate to purified water, and stir until a solution is formed;
- (b). adding phosphoric acid that is diluted in purified water to the solution formed in step (a), and stir until a solution is formed;
- 25 (c). adding sorbitol to the solution formed in step (b), and stir until a solution is formed;
- (d). adding xylitol to the solution formed in step (c), and stir until a solution is formed;
- (e). adding flavoring agent F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor to the
30 solution formed in step (d), and stir until a solution is formed;
- (f). adding sucralose to the solution formed in step (e), and stir until a solution is formed;

-5-

- (g). adjusting pH of the solution formed in step (f) to 3.7 to 4.3 with aqueous phosphoric acid solution and/or aqueous sodium hydroxide solution; and
- (h). adding purified water to the solution formed in step (g) to achieve the atomoxetine hydrochloride concentration in the range of 3.0 to 6.0 mg/mL.

5 The present invention also provides a pharmaceutical composition of an atomoxetine solution prepared by the process comprising the following steps:

- (a). adding atomoxetine hydrochloride, sodium benzoate, and sodium dihydrogen phosphate dihydrate to purified water, and stir until a solution is formed;
- 10 (b). adding phosphoric acid that is diluted in purified water to the solution formed in step (a), and stir until a solution is formed;
- (c). adding sorbitol to the solution formed in step (b), and stir until a solution is formed;
- (d). adding xylitol to the solution formed in step (c), and stir until a solution is
- 15 formed;
- (e). adding flavoring agent F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor to the solution formed in step (d), and stir until a solution is formed;
- (f). adding sucralose to the solution formed in step (e), and stir until a solution is formed;
- 20 (g). adjusting pH of the solution formed in step (f) to 3.7 to 4.3 with aqueous phosphoric acid solution and/or aqueous sodium hydroxide solution; and
- (h). adding purified water to the solution formed in step (g) to achieve the atomoxetine hydrochloride concentration in the range of 3.0 to 6.0 mg/mL.

25 The pharmaceutical compositions in the form of aqueous oral atomoxetine solution in this invention successfully mask the bitterness of atomoxetine, while providing acceptable mouthfeel and aftertaste.

In addition to the improved taste, the oral aqueous solutions in this invention provide a stable shelf-life at room temperature of at least about 24 months.

30 Administration of the aqueous solutions of the present invention is achieved by introducing an appropriate volume of aqueous solution of atomoxetine in the mouth,

-6-

which the patient then swallows. Alternatively, such solutions can be mixed with foods or beverages if preferred.

All flavoring agents used in the present invention are commercially available through Foote and Jenks, which is also known as Pharmaceutical Flavor Clinic in
5 Camden, New Jersey.

The following examples are given by way of illustration only, and are not to be construed as a limitation in any way of this invention, many variations of which are possible within the scope thereof.

Example 1Atomoxetine Solution With Raspberry CA Flavor

An oral aqueous atomoxetine solution according to the invention is prepared by mixing the following ingredients in **Table 1**.

5 **Table 1.** Oral Aqueous Atomoxetine Solution Ingredients, Concentrations and Functions of Ingredients

Ingredient	Concentration (mg/mL)	Function
Atomoxetine Hydrochloride (Equivalent Free Base)	4.6 (4.0)	Active Ingredient
Sodium Benzoate	0.8	Preservative
Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate	17.0	Buffer
Phosphoric Acid	0.6	Buffer
Sorbitol Solution ("70% w/w")	47.1	Sweetener
Xylitol	300.0	Sweetener
F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor	14.7	Flavoring Agent
Sucralose Powder	10.0	Sweetener
Purified Water ¹	Carrier, make the total solution to 1.0 mL	Vehicle

¹ Sodium hydroxide and/or additional phosphoric acid are optional and may be used only if necessary to adjust pH to the desired range of 3.7 to 4.3 prior to the final addition of purified water to reach the desired atomoxetine concentration.

10

Add purified water (310 kg) to a suitable manufacturing vessel with maintained temperature at about 42 °C, and followed by the addition of atomoxetine hydrochloride (2.30 kg). Stir until the atomoxetine hydrochloride is dissolved. Add sodium benzoate (0.40 kg) and stir until sodium benzoate is dissolved. Add sodium dihydrogen phosphate dihydrate (8.5 kg) and stir until it is dissolved to form the main solution.

15

Dilute concentrated phosphoric acid (0.31 kg) with purified water to make a 10 % (w/w) phosphoric acid aqueous solution in a separate mixing vessel. Add the phosphoric

-8-

acid aqueous solution to the previously prepared main solution and stir. And then add sorbitol aqueous solution (70% (w/w), 23.55 kg) to the solution and stir. Maintain the temperature at about 42 °C. Then add xylitol (150 kg) to the formed solution and stir until solid is dissolved, while maintaining the temperature of the solution at this step at

5 from 20 to 30 °C with necessary heating or cooling.

Add the flavoring agent F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor (7.35 kg) to the above formed solution and stir. Then add sucralose powder (5.0 kg) and stir until solid is dissolved. Adjust the pH of the solution if necessary with the phosphoric acid aqueous solution (10 % (w/w)) and/or sodium hydroxide solution (an approximate 4 %

10 (w/w)). Maintain the temperature of the solution at from 20 to 30 °C. Make a final in-process check of pH to verify that the pH is within the range of 3.7 - 4.3. Add sufficient quantity of purified water to the formed solution of pH 3.7 – 4.3 to achieve the final solution with a concentration of 4.6 mg/mL by atomoxetine hydrochloride or 4.0 mg/mL by atomoxetine free base.

15 Filter the solution by an in-line polypropylene filter with a 4.5 micron pore opening into a holding vessel to provide a clear homogeneous solution.

Example 2

Atomoxetine Solution Unflavored

Ingredient	Concentration (mg/mL)	Function
Atomoxetine Hydrochloride (Equivalent Free Base)	4.6 (4.0)	Active Ingredient
Sorbitol Solution, Non-Crystallizing	50	Sweetener
Xylitol	300	Sweetener
Sucralose	10	Sweetener
Sodium Phosphate Monobasic Monohydrate	15	Buffer
Phosphoric Acid Solution 0.425 M	12.5	Buffer
Sodium Benzoate	1.0	Preservative
Purified Water ²	Carrier, make the total solution to 1.0 mL	Vehicle

² Sodium hydroxide and/or additional phosphoric acid are optional and may be used only if necessary to adjust pH to the desired range of 3.7 to 4.3 prior to the final addition of purified water to reach the desired atomoxetine concentration.

5

Example 3

Atomoxetine Solution With Raspberry Cream Flavor

An oral atomoxetine solution according to the invention is prepared as in Example

2. The formulation is the same, except for the addition of 4.5 mg of Raspberry Cream
10 Flavor PFC 9929, 2.5 mg of Vanilla Flavor F-9760, 2.5 mg of Bitter Mask Flavor PFC
9885, and 3.0 mg of Mint Menthol Flavor PFC 9895.

Example 4

Atomoxetine Solution With Fruity Flavor

15 An oral atomoxetine solution according to the invention is prepared as in Example

2. The formulation is the same, except for the addition of 4.5 mg of Fruity Flavor PFC
9975, and 3.0 mg of Mint menthol Flavor PFC 9895.

Example 5

20 Atomoxetine Solution With Raspberry Flavor

An oral atomoxetine solution according to the invention is prepared as in Example

2. The formulation is the same, except for the addition of 17.25 mg of F-9999 PFC
Artificial Raspberry CA Flavor.

Flavor Test

25 The flavor test results are based on the analysis of 3-6 highly trained judges who
are experienced in detailed flavor analysis. The descriptive analysis methodology is
characterized in the following **Table 2**. The test results are illustrated in the following
Table 3.

Table 2. The Flavor Scale

Flavor Scale	0 to 1	1.1 to 3	3.1 to 6	6 to 9	9 to 12.5	>12.5
-----------------	--------	----------	----------	--------	-----------	-------

Description	Very Slight; Barely discernible	Slight	Slight to Moderate	Moderate	Moderate to High	High
-------------	------------------------------------	--------	--------------------	----------	------------------	------

Table 3. Flavor Spectrum Profiles for Atomoxetine Solutions (**Example 2 to 5**)

Examples and Flavors	Example 2	Example 3	Example 4	Example 5
Sweet (Basic Taste)	12.0	17.0	14.0	11.0
Bitter (Basic Taste)	10.0	4.0	5.0	1.5
Sweet (Aftertaste)	7.0	6.5	6.5	8.0
Bitter (Aftertaste)	18.0	7.5	10.0	2.0

The analysis results in **Table 3** illustrate the effectiveness of different flavoring agents in the masking of the potent bitterness. The samples are prepared with essentially the same method except the addition of different flavoring agents.

The atomoxetine solution with F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor in **Example 5** provides the most preferable taste comparing with the unflavored (**Example 2**), Raspberry Cream flavored (**Example 3**), and Fruity flavored (**Example 4**) atomoxetine solutions.

The bitter-masking agents do not interfere with the effectiveness of the flavoring and sweetening agents in improving the taste of atomoxetine solutions, and none of these excipients adversely affects the medicinal effectiveness of atomoxetine. Such palatable atomoxetine formulations should prove useful in improving patient compliance in pediatric and child populations being treated for ADHD with this pharmaceutical agent.

We claim:

1. A pharmaceutical composition comprising atomoxetine, water, a flavoring agent that is F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and a sweetening agent, wherein the pharmaceutical composition is in the form of an oral aqueous solution, and the pH of the oral aqueous solution is in the range of 2.0 to 6.0.
2. The pharmaceutical composition as claimed in claim 1, comprising atomoxetine, water, sodium benzoate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, wherein the pH of the oral aqueous solution is in the range of 3.0 to 5.0.
3. The pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 2, wherein atomoxetine is atomoxetine hydrochloride.
4. The pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 3, wherein the concentration of atomoxetine is in the range of 0.1 to 25 mg/mL.
5. The pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 4, wherein the concentration of atomoxetine is in the range of 1.0 to 10 mg/mL.
6. The pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 5, wherein the concentration of atomoxetine is in the range of 3 to 6 mg/mL.
7. The pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 6, wherein the pH of the oral aqueous solution is in the range of 3.7 to 4.3.
8. The pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 7, wherein the concentration of F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor is in the range of 1.0-30 mg/mL.
9. A method for treating attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD), comprising orally administering to a patient an effective amount of the pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 8.
10. Use of the pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 8 in the manufacture of a medicament to treat attention deficit hyperactivity disorder.
11. A process to make a pharmaceutical composition of oral aqueous solution comprising combining atomoxetine, water, sodium benzoate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, phosphoric acid, sorbitol, xylitol, F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor, and sucralose, wherein the pH of the solution is in the range of 3.7-4.3.

12. The process as claimed in claim 11, wherein atomoxetine is atomoxetine hydrochloride.

13. The process as claimed in claim 12, comprising the steps:

- 5 (a). adding atomoxetine hydrochloride, sodium benzoate, and sodium dihydrogen phosphate dihydrate to purified water, and stir until a solution is formed;
- (b). adding phosphoric acid diluted in purified water to the solution formed in step (a), and stir until a solution is formed;
- 10 (c). adding sorbitol to the solution formed in step (b), and stir until a solution is formed;
- (d). adding xylitol to the solution formed in step (c), and stir until a solution is formed;
- (e). adding flavoring agent F-9999 PFC Artificial Raspberry CA Flavor to the solution formed in step (d), and stir until a solution is formed;
- 15 (f). adding sucralose to the solution formed in step (e), and stir until a solution is formed;
- (g). adjusting pH of the solution formed in step (f) to 3.7 to 4.3 with aqueous phosphoric acid solution and/or aqueous sodium hydroxide solution; and
- 20 (h). adding purified water to the solution formed in step (g) to achieve the atomoxetine hydrochloride concentration in the range of 3.0 to 6.0 mg/mL.

14. A pharmaceutical composition that is prepared by the process as claimed in any of claims 11 to 13.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/076435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/00 A61K31/135
 ADD.

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)
 A61K

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/152974 A1 (BOEHM GARTH [US] ET AL) 14 July 2005 (2005-07-14) page 17, paragraph 244-247 page 18, paragraphs 249, 252-254 -----	1-14
Y	WO 2006/108120 A1 (TEVA PHARM FINE CHEMICALS SRL [IT]; TEVA PHARMA [US]; CASTELLI EUGENIO) 12 October 2006 (2006-10-12) page 6, paragraph 29-30 page 7, paragraph 30 page 14, paragraph 65 page 15, paragraphs 68, 70 -----	1-14
A	WO 2011/075691 A1 (EXODOS LIFE SCIENCES LTD PARTNERSHIP [US]; LEIGHTON HARRY J [US]; FRAN) 23 June 2011 (2011-06-23) the whole document -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2014

Date of mailing of the international search report

30/06/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Raposo, Antonio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

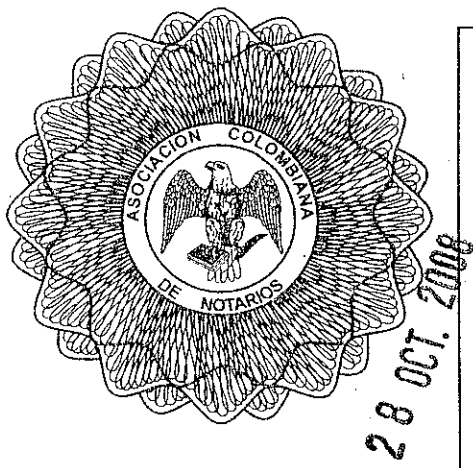
Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/076435

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005152974 A1	14-07-2005	CA 2552064 A1 EP 1715856 A1 ES 2390879 T3 JP 2007517050 A US 2005152974 A1 WO 2005065673 A1	21-07-2005 02-11-2006 19-11-2012 28-06-2007 14-07-2005 21-07-2005
WO 2006108120 A1	12-10-2006	CA 2600609 A1 EP 1751085 A1 JP 2008501721 A US 2006252836 A1 WO 2006108120 A1	12-10-2006 14-02-2007 24-01-2008 09-11-2006 12-10-2006
WO 2011075691 A1	23-06-2011	AU 2010330750 A1 CA 2784826 A1 CN 102802617 A EP 2512460 A1 JP 2013515004 A RU 2012130391 A US 2013071412 A1 WO 2011075691 A1	02-08-2012 23-06-2011 28-11-2012 24-10-2012 02-05-2013 27-01-2014 21-03-2013 23-06-2011

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- -----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

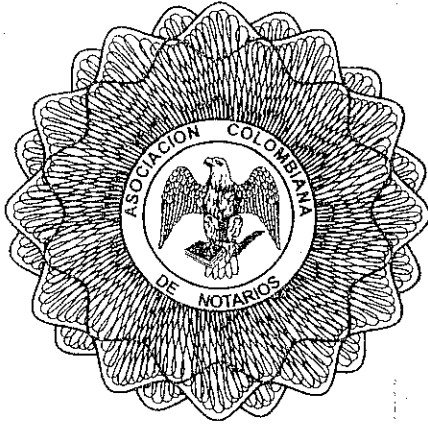
Todd Rokita Secretario de Estado -----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana -----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte
del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente. -----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.--

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.------

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado
Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 1127
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: / 7 July 2003

City,Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

NOTARIA VERIFICADA
BOGOTÁ - Colombia
BOGOTÁ - Colombia



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

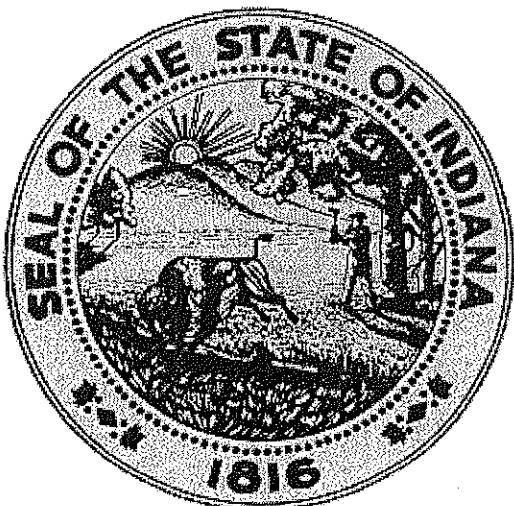
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado
Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

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

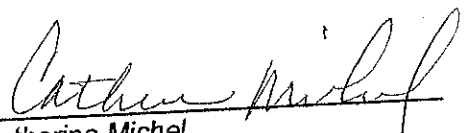
de

4. Que
con sede principal ubicada en

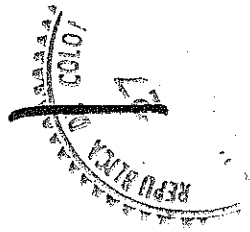
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

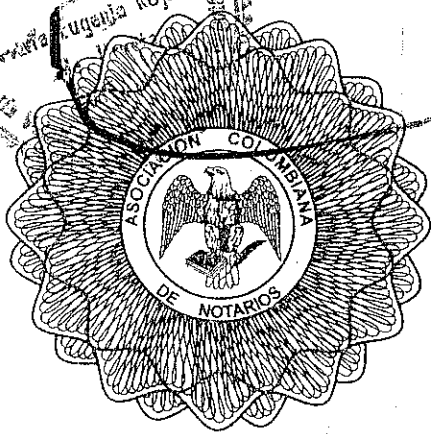
NOTARIO PUBLICO
Catherine Michel
Notario Eugenio Rojas de Hueta



ESPACIO EN BLANCO

ESPACIO EN BLANC

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTA

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte Garcia

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

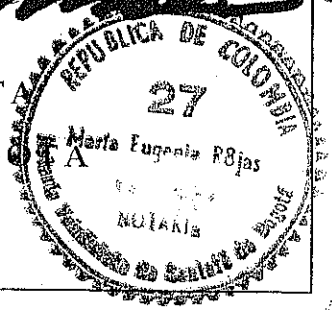
C.C.No. 79.782.747 BOGOTA.

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urqueta

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Es fiel y Segunda 2ª
fotocopia de la Escritura Pública No. 1227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

RESUMEN

La presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica aceptable en la forma de una solución acuosa de atomoxetina. La solución acuosa oral de esta invención reducirá significativamente el sabor potentemente amargo de la atomoxetina, y evitar un mayor problema de deglución en los pacientes jóvenes y de edad avanzada.

10

15

20