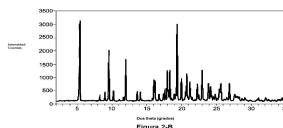


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
SALES MANDELATO DE ATRASENTAN			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	ABBVIE INC.	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyo.co
Dirección:	1 N. Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - ILLINOIS - NORTH CHICAGO
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

Número:		9001811702-	
3	Solicitantes		
Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	ABBVIE INC.	NN	9001811702
4	Datos del Inventor		
Nombre:		YUCHUAN GONG	Dirección Electrónica:
			sic@castellanosyco.co
Dirección:		1600 Cypress Pointe Drive, Vernon Hills, Illinois 60061, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Domicilio/País de constitución:
			ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - ILLINOIS - VERNON HILLS
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA	
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT	
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica	
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	GONG YUCHUAN	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
2.	ZHANG GEOFF G.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
			Dirección

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ILLINOIS	VERNON HILLS	1600 Cypress Pointe Drive, Vernon Hills, Illinois 60061, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ILLINOIS	VERNON HILLS	1372 N. Maidstone Drive, Vernon Hills, Illinois 60061, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:		CALLE 94A 7A 09	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 39779654-				

Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/054888	Fecha Solicitud:	10/09/2014
Número Publicacion:		WO 2015/038571	Fecha Publicacion:	19/03/2015

9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
---	-----------------------------------	--	--	--

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/877,101	12/09/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	14/133,297	18/12/2013

10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		44	Pago Reivindicaciones: Si
11	Reducción de tasas.		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ 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			

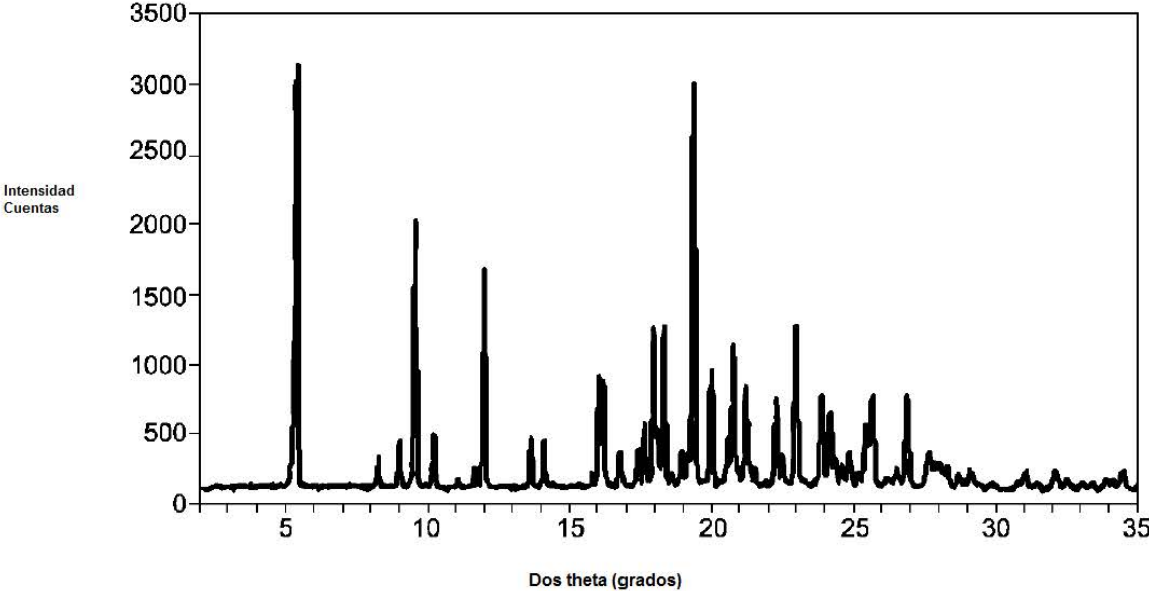


Figura 2-B

SALES MANDELATO DE ATRASENTAN

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[1] La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente de los EE.UU. Nº de Acta 14/133.297 presentada el 18 de diciembre de 2013, que reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. Nº de Acta 61/877.101 presentada el 12 de septiembre de 2013. El texto completo de cada una de dichas solicitudes se incorpora como referencia a la presente solicitud en toda su extensión.

CAMPO DE LA INVENCION

[2] La presente invención se refiere a: (a) sales mandelato de atrasentan, (b) composiciones farmacéuticas que comprenden una sal mandelato de atrasentan, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales; (b) métodos para usar una sal mandelato de atrasentan para tratar una nefropatía, una enfermedad renal crónica, y/u otras condiciones; (c) conjuntos de elementos que comprenden una primera composición farmacéutica que comprende una sal mandelato de atrasentan, y, opcionalmente, una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales; (d) métodos para la preparación de una sal mandelato de atrasentan; y (e) sales mandelato de atrasentan que se preparan por dichos métodos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[3] El atrasentan es un antagonista potente y selectivo para el receptor de endotelina A (ET_A). Anteriormente el mismo se evaluó en pruebas clínicas para el tratamiento del cáncer de próstata y ahora está siendo evaluado en pruebas clínicas para el tratamiento de la enfermedad renal crónica asociada con la diabetes de Tipo II.

[4] El compuesto atrasentan se informó primero en la Patente de los EE.UU. No. 5.767.144. Luego de eso, se informó sobre las sales monoclóridato de atrasentan en varias solicitudes internacionales publicadas. En WO2006/034085 se informa sobre el monoclóridato de atrasentan amorfo. En WO2006/034094 se informa sobre la Forma cristalina I del monoclóridato de atrasentan. En WO2006/034084 se informa sobre la Forma cristalina II del monoclóridato de atrasentan. En WO2006/034234 se informa sobre la Forma cristalina III del

monoclorhidrato de atrasentan.

[5] La preparación del monoclorhidrato de atrasentan y las correspondientes formulaciones farmacéuticas que contienen monoclorhidrato de atrasentan presenta varios desafíos de elaboración que se exponen más adelante de manera más detallada. Existe una necesidad actual de disponer de sales de atrasentan alternativas farmacéuticamente aceptables que reduzcan o eliminen los desafíos de la elaboración que se encuentran con respecto a la sal monoclorhidrato.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[6] La presente invención se refiere a sales mandelato de atrasentan. En un aspecto, la sal es una sal S-mandelato de atrasentan. En otro aspecto, la sal es una sal R-mandelato de atrasentan.

[7] En un aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una sal mandelato de atrasentan y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[8] En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una sal mandelato de atrasentan, y que además comprenden uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[9] En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para tratar una nefropatía en un sujeto humano que padece una nefropatía o es susceptible de padecerla que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan.

[10] En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para tratar una enfermedad renal crónica en un sujeto humano que padece una enfermedad renal crónica o es susceptible de padecerla que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan.

[11] En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para reducir la proporción de albúmina urinaria a creatinina en un sujeto humano que padece una enfermedad renal crónica o es susceptible de padecerla que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan.

[12] En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para reducir la

velocidad del incremento de la concentración de creatinina sérica en un sujeto humano que padece una enfermedad renal crónica o es susceptible de padecerla, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan.

[13] En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos de tratamiento que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, un inhibidor de uno o más elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona).

[14] En otro aspecto, la presente invención se refiere a conjuntos de elementos que comprenden una o más composiciones farmacéuticas que comprenden una sal mandelato de atrasentan. El conjunto de elementos opcionalmente pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o instrucciones, por ejemplo, instrucciones para usar el conjunto de elementos.

[15] En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para la preparación de una sal mandelato de atrasentan, donde el método comprende los pasos de (a) poner en contacto atrasentan con un solvente que comprende ácido mandélico para formar la sal mandelato de atrasentan, y (b) aislar la sal mandelato de atrasentan.

[16] En otro aspecto, la presente invención se refiere a sales mandelato de atrasentan preparadas de acuerdo con el método que comprende los pasos de (a) poner en contacto atrasentan con un solvente que comprende ácido mandélico para formar la sal mandelato de atrasentan, y (b) aislar la sal mandelato de atrasentan.

BREVA DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[17] La Figura 1-A es una imagen microscópica de una sal hemi-sulfato de atrasentan (estequiometría 1:1), como monohidrato.

[18] La Figura 1-B es una imagen microscópica de una sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidra.

[19] La Figura 1-C es una imagen microscópica de la Forma cristalina II de la sal monoclóhidrato de atrasentan.

[20] La Figura 2-A es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la sal hemi-sulfato de atrasentan (estequiometría 1:1), como monohidrato.

[21] La Figura 2-B es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidra.

[22] La Figura 2-C es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1) cristalizada desde acetonitrilo.

[23] La Figura 2-D es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1) cristalizada desde etanol.

[24] La Figura 2-E es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1) cristalizada desde piridina.

[25] La Figura 2-F es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 2:1), como hidrato.

[26] La Figura 2-G es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la sal R-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidra.

[27] La Figura 2-H es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la sal de atrasentan y n-butilamina (estequiometría 1:1), anhidra.

[28] La Figura 2-I es un patrón de difracción de rayos X de polvo para el atrasentan en su forma de origen, anhidro.

[29] La Figura 2-J es un patrón de difracción de rayos X de polvo para el atrasentan en su forma de origen, como cuarto de hidrato.

[30] La Figura 2-K es un patrón de difracción de rayos X de polvo para el atrasentan en su forma de origen, como hemihidrato.

[31] La Figura 2-L es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la Forma cristalina I de la sal monoclórhidrato de atrasentan.

[32] La Figura 2-M es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la Forma cristalina II de la sal monoclórhidrato de atrasentan.

[33] La Figura 2-N es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la Forma cristalina III de la sal monoclórhidrato de atrasentan.

[34] La Figura 3 es un gráfico de barras que ilustra la estabilidad oxidativa del

S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidro; de la Forma cristalina II del monoclórhidrato de atrasentan; y del atrasentan en su forma de origen, como hemihidrato.

[35] La Figura 4 es un gráfico que ilustra la velocidad de disolución intrínseca en función del pH para el S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidro, y atrasentan en su forma de origen, como hemihidrato.

[36] La Figura 5 es un gráfico que ilustra la velocidad de disolución intrínseca en función de la concentración del ion cloruro para el S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidro, y la Forma cristalina II del monoclórhidrato de atrasentan.

[37] La Figura 6-A es una isoterma de sorción de humedad para la sal hemi-sulfato de atrasentan (estequiometría 1:1), como monohidrato.

[38] La Figura 6-B es una isoterma de sorción de humedad para la sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidra.

[39] La Figura 7-A es una curva de calorimetría diferencial de barrido para la sal hemi-sulfato de atrasentan (estequiometría 1:1), como monohidrato.

[40] La Figura 7-B es una curva de calorimetría diferencial de barrido para la sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidra.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[41] En la presente descripción escrita se usan ejemplos para divulgar la invención, incluyendo la mejor manera de realizarla, y también para permitir que cualquier persona con experiencia en el arte pueda llevar a la práctica la invención, incluyen la elaboración y uso de cualquiera de las sales, sustancias, o composiciones que se divulgan, y la realización de cualquiera de los métodos o procesos que se divulgan. El alcance patentable de la invención está definido por las reivindicaciones, y puede incluir a otros ejemplos que podrán concebir aquellos con experiencia en el arte. Dichos otros ejemplos se dan con la intención de que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones si los mismos tienen elementos que no difieren del lenguaje literal de las reivindicaciones, o si los mismos incluyen elementos equivalentes con diferencias insustanciales respecto del lenguaje literal de las

reivindicaciones.

I. Definiciones

[42] Los títulos de las secciones como el que se utiliza en esta sección y en toda la invención no se usan con la intención de ser limitantes.

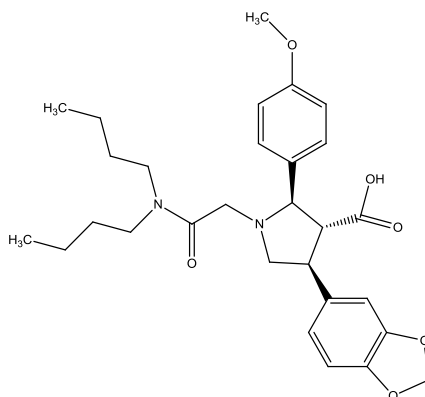
[43] Donde se menciona un rango numérico, cada número intermedio dentro del rango se considera explícitamente con el mismo grado de precisión. Por ejemplo, para el rango entre 6 y 9, además del 6 y el 9 se consideran incluidos los números 7 y 8, y para el rango entre 6,0 y 7,0, se consideran explícitamente incluidos los números 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 y 7,0. De la misma manera, todas las proporciones que se mencionan incluyen también a todas las sub-proporciones que se encuentran dentro de la proporción más amplia.

[44] Las formas en singular “una”, “un” y “el/la” incluyen a los referentes en plural a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

[45] El término “aproximadamente” se refiere generalmente a un rango de números que alguien con experiencia en el arte podría considerar equivalente al valor que se menciona (es decir, con la misma función o resultado). En muchos casos, el término “aproximadamente” puede incluir números que se han redondeado al valor significativo más cercano.

[46] El término “amorfo” por ejemplo se aplica a una sal mandelato de atrasentan se refiere al estado sólido donde las moléculas de la sal mandelato de atrasentan están presentes en una disposición desordenada y no forman una capa cristalina o celda unidad diferenciable. Cuando se someten a difracción de rayos X de polvo, una sal mandelato de atrasentan amorfo no produce ningún pico cristalino característico.

[47] El término “atrasentan” se refiere al compuesto ácido (2*R*,3*R*,4*S*)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[2-(dibutilamino)-2-oxoetil]-2-(4-metoxifenil)pirrolidina-3-carboxílico que tiene la estructura que se muestra a continuación:



El término “atrasentan en su forma de origen” por ejemplo se lo utiliza para lo largo de toda la presente invención se usa con la intención de abarcar a la forma de origen (es decir, la forma no salina) del compuesto que se muestra, incluyendo a cualquier forma dipolar del compuesto. A no ser que se diga otra cosa, en la presente invención cualquier referencia a una cantidad de una sal mandelato de atrasentan se basa en el peso equivalente del atrasentan en su forma de origen. Por ejemplo, 0,75 mg de atrasentan se refiere a 0,75 mg de atrasentan en su forma de origen o una cantidad equivalente de una sal mandelato de atrasentan. Los métodos para hacer atrasentan se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.731.434; 5.622.971; 5.767.144; 6.162.927; 6.380.241; 6.462.194; 6.946.481; 7.208.517; y 7.365.093. Los contenidos de dichas patentes se incorporan como referencia a la presente solicitud.

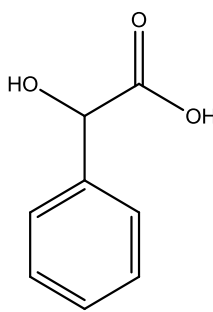
[48] A no ser que el contexto requiera otra cosa, los términos “comprende”, y “que comprende” se utilizan de manera incluyente y con la clara comprensión de que se deberán interpretar de dicha manera, y no en forma excluyente, y que al escribir la presente patente, incluyendo las reivindicaciones adjuntas la intención de los Inventores ha sido que dichas palabras se interpreten de esa manera.

[49] El término “cristalina” por ejemplo se aplica a una sal mandelato de atrasentan se refiere a una forma en estado sólido donde las moléculas de la sal mandelato de atrasentan se disponen de manera que formen una capa cristalina diferenciable (i) que comprende celdas unidad diferenciables, y (ii) que da picos de difracción cuando se somete a la radiación de rayos X.

[50] El término “pureza cristalina” se refiere a la pureza cristalina de una sal mandelato de atrasentan con respecto a una forma cristalina en particular de la sal mandelato de atrasentan según se determina por los métodos analíticos de difracción de rayos X del polvo descritos en la presente solicitud.

[51] El término “cristalización” por ejemplo se lo utiliza para lo largo de toda la presente solicitud puede hacer referencia a la cristalización y/o recristalización dependiendo de las circunstancias pertinentes con relación a la preparación de la sal mandelato de atrasentan.

[52] El término “ácido mandélico” se refiere al compuesto ácido 2-hidroxi-2-fenilacético que tiene la estructura que se muestra a continuación:



Los estereoisómeros del ácido mandélico se caracterizan como “R” o “S” dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos “R” y “S” son las configuraciones que se definen en *IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem.*, 1976, 45: 13-30.

[53] La expresión “farmacéuticamente aceptable” (por ejemplo cuando se menciona una “sal farmacéuticamente aceptable” o un “diluyente farmacéuticamente aceptable”) se refiere a un material que es compatible con la administración a un sujeto, por ejemplo, el material no causa un efecto biológico no deseable. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en “*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*” de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se describen en el “*Handbook of Pharmaceutical*

Excipients", Rowe et al., Ed. (Pharmaceutical Press, 7ª Ed., 2012).

[54] El término "sujeto" se refiere a un animal. En un aspecto, el animal es un mamífero, incluyendo a un ser humano o un animal no humano, preferiblemente es un sujeto humano.

[55] Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a mejorar, suprimir, erradicar, reducir la gravedad de la condición, reducir la frecuencia de la incidencia de esta, prevenirla, reducir el riesgo de padecerla, o retrasar su inicio.

[56] La abreviatura "PXRD" se refiere a la difracción de rayos X del polvo.

[57] La abreviatura "UACR" se refiere a la proporción de albúmina urinaria a creatinina.

[58] La abreviatura "v/v" se refiere un volumen/volumen.

II. Sales mandelato de atrasentan

[59] La presente invención se refiere a sales mandelato de atrasentan. Al igual que con todos los compuestos y composiciones farmacéuticos, las propiedades químicas y físicas del atrasentan son importantes para su desarrollo comercial. Dichas propiedades incluyen, pero de manera no taxativa: (1) propiedades relacionadas con el envasado por ejemplo volumen molar, densidad aparente y carácter higroscópico, (2) propiedades termodinámicas, por ejemplo temperatura de fusión, presión de vapor y solubilidad, (3) propiedades cinéticas, por ejemplo velocidad de disolución y estabilidad (incluyendo la estabilidad en condiciones ambientes, especialmente frente a la humedad y en condiciones de almacenamiento), (4) propiedades superficiales por ejemplo área superficial, humectabilidad, tensión interfacial y forma, (5) propiedades mecánicas por ejemplo dureza, resistencia a la tracción, compactibilidad, facilidad de manejo, propiedades de flujo y mezcla; y (6) propiedades de filtración. Dichas propiedades pueden afectar, por ejemplo, el procesamiento y almacenamiento del atrasentan y las composiciones farmacéuticas que comprenden atrasentan. Son deseables las sales, en particular las sales cristalinas de atrasentan con mejoras en una o más de dichas propiedades con relación a otras sales y/o formas en estado sólido del atrasentan.

[60] Las formas de dosificación del atrasentan que se han preparado y

administrado en las pruebas clínicas hasta hoy en día contenían la Forma cristalina II del monoclórhidrato de atrasentan (que se informó en WO2006/034084). La Forma II es la más estable termodinámicamente de las tres formas cristalinas de las sales monoclórhidrato de atrasentan que se han identificado (es decir, Forma I, Forma II, y Forma III). Aunque las pruebas clínicas con el atrasentan se han realizado con la Forma cristalina II del monoclórhidrato de atrasentan, se han continuado haciendo esfuerzos para identificar sales alternativas de atrasentan que provean ventajas adicionales con relación a la sal monoclórhidrato.

[61] Por ejemplo, una propiedad de la Forma cristalina I, la Forma II, y la Forma III de las sales monoclórhidrato de atrasentan que se pueden mejorar de manera beneficiosa es la morfología de los cristales. Todas las sales monoclórhidrato de atrasentan conocidas tienen una morfología en forma de agujas que puede generar problemas durante la preparación y formulación de dichas sales. Por ejemplo, la morfología en forma de agujas da como resultado un polvo con una densidad aparente relativamente baja que hace más difícil el manejo del polvo durante la preparación de la forma de dosificación del atrasentan. La morfología en forma de agujas también aumenta la dificultad de la filtración, requiriendo un tiempo más prolongado para la separación sólido-líquido. Dichos problemas reducen la eficiencia de la purificación del atrasentan (porque las aguas madres estarán enriquecidas en impurezas), aumentan el consumo de energía (debido a la eliminación del exceso de solvente orgánico residual de acuerdo con las directrices de la International Conference on Harmonization), y pueden causar la sinterización o compactación del sólido que puede requerir un paso de molienda adicional.

[62] Otra propiedad de la sal monoclórhidrato que se puede mejorar de manera beneficiosa es la corrosividad. La preparación de la Forma cristalina I, la Forma II, y la Forma III de las sales monoclórhidrato de atrasentan requiere el uso y el manejo de ácido clorhídrico corrosivo y típicamente se lleva a cabo en un reactor revestido de vidrio en vez de un reactor estándar de acero inoxidable. Además, durante la preparación de la forma de dosificación de monoclórhidrato de atrasentan, la sal monoclórhidrato puede causar corrosión en los equipos (por ejemplo el punzón y

la matriz de la prensa para fabricar comprimidos) con el transcurso del tiempo. Además, la sal monoclóridrato potencialmente puede descomponerse para dar cloruro de hidrógeno gaseoso con el transcurso del tiempo y/o a mayores temperaturas.

[63] Los anteriores esfuerzos para preparar formas cristalinas apropiadas de atrasentan (incluyendo atrasentan cristalino en su forma de origen, sales cristalinas de atrasentan diferentes de las sales clorhidrato, co-cristales, y cristales iónicos o aductos moleculares) no han tenido éxito. Sin embargo, ahora los Inventores han podido preparar y aislar sales mandelato de atrasentan cristalinas y han descubierto que dichas sales tienen varias ventajas respecto de la sal monoclóridrato. Las sales mandelato muestran una mejor morfología de los cristales y o bien tienen una menor proporción de aspecto (la proporción entre la altura de una partícula y la dimensión en sección transversal de la misma) y son menos similares a agujas o tienen una forma de placa o prismática. Esta morfología de los cristales da como resultado una mayor densidad aparente del polvo y mejores propiedades de manejo del polvo para la sal mandelato. Por ejemplo, un comprimido de 120 mg que contiene 0,75 mg de atrasentan tendrá una carga de medicamento del 0,67% para la sal clorhidrato (es decir, 0,8025 mg de la sal clorhidrato por comprimido) en comparación con una carga de medicamento del 0,88% para la sal mandelato (es decir, 1,05 mg de la sal mandelato por comprimido). A medida que aumenta la carga de medicamento, también aumenta la probabilidad de obtener una uniformidad aceptable del contenido. Además, la mejora de la morfología de los cristales también facilita la separación sólido-líquido durante la filtración.

[64] Las sales mandelato también representan una mejora respecto de las sales clorhidrato con respecto a la corrosividad. Durante la preparación de la sal mandelato no es necesario manipular el corrosivo ácido clorhídrico. Además, las preocupaciones divulgadas anteriormente con respecto a la corrosión de los equipos y la estabilidad química a largo plazo asociada con la sal monoclóridrato se reducen materialmente para la sal mandelato.

[65] Por lo tanto, en una forma de realización, la invención se refiere a una sal

mandelato de atrasentan. En un aspecto, la sal es una sal S-mandelato de atrasentan. En otro aspecto, la sal es una sal R-mandelato de atrasentan. La sal mandelato de atrasentan puede encontrarse en forma anhidra, o de un hidrato, o un solvato.

[66] En otra forma de realización, la sal es una sal S-mandelato de atrasentan cristalina. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal amorfa. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal anhidra. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal solvatada. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal solvatada que se selecciona entre el grupo que consiste en un solvato de acetonitrilo, un solvato de etanol, y un solvato de piridina. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal hidratada.

[67] En otra forma de realización, la sal es una sal R-mandelato de atrasentan cristalina. En otro aspecto, la sal R-mandelato de atrasentan es una sal amorfa. En otro aspecto, la sal R-mandelato de atrasentan es una sal anhidra. En otro aspecto, la sal R-mandelato de atrasentan es una sal solvatada. En otro aspecto, la sal R-mandelato de atrasentan es una sal hidratada.

(a) Sal S-mandelato (estequiometría 1:1)

[68] En una forma de realización, la sal es una sal S-mandelato de atrasentan cristalina donde la proporción molar de atrasentan a S-mandelato es de aproximadamente 1:1. En un aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal anhidra. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal solvatada. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal solvatada que se selecciona entre el grupo que consiste en un solvato de acetonitrilo, un solvato de etanol, y un solvato de piridina. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal hidratada.

[69] En otra forma de realización, la sal es una sal S-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,5 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, y $19,4 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación K α 1 monocromática. En un aspecto, la sal es una sal S-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,5 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, y $19,4 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25

°C con radiación $K\alpha_1$ monocromática. En otro aspecto, la sal es una sal S-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,5 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, y $19,4 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación $K\alpha_1$ monocromática. En otro aspecto, el error experimental asociado con los valores de los picos de difracción de rayos X de polvo que se mencionan en las diversas formas de realización anteriores es de $\pm 0,1$ grados dos theta. En otro aspecto, la sal es una sal anhidra. En otro aspecto, la proporción molar de atrasentan a S-mandelato es de aproximadamente 1:1.

[70] En otra forma de realización, la sal es una sal S-mandelato cristalina con una red cristalina de tipo ortorrómbico. En un aspecto, la sal tiene un grupo espacial P212121. En otro aspecto, la sal tiene valores de celda unidad a, b y c de aproximadamente 9,954 Å, aproximadamente 11,049 Å, y aproximadamente 30,861 Å, respectivamente. En otro aspecto, la sal tiene valores de celda unidad α , β y γ de aproximadamente 90°, aproximadamente 90°, y aproximadamente 90°, respectivamente. En otro aspecto, la sal tiene por lo menos tres o más de las siguientes propiedades: (a) una red cristalina de tipo ortorrómbico, (b) un grupo espacial P212121, (c) valores de celda unidad a, b y c de aproximadamente 9,954 Å, aproximadamente 11,049 Å, y aproximadamente 30,861 Å, respectivamente, y/o (d) valores de celda unidad α , β y γ de aproximadamente 90°, aproximadamente 90°, y aproximadamente 90°, respectivamente. En otro aspecto, la sal tiene: (a) una red cristalina de tipo ortorrómbico, (b) un grupo espacial P212121, (c) valores de celda unidad a, b y c de aproximadamente 9,954 Å, aproximadamente 11,049 Å, y aproximadamente 30,861 Å, respectivamente, y (d) valores de celda unidad α , β y γ de aproximadamente 90°, aproximadamente 90°, y aproximadamente 90°, respectivamente. En otro aspecto, la sal es una sal anhidra. En otro aspecto, la proporción molar de atrasentan a S-mandelato es de aproximadamente 1:1.

(b) Sal S-mandelato (estequiometría 2:1)

[71] En una forma de realización, la sal es una sal S-mandelato de atrasentan cristalina donde la proporción molar de atrasentan a S-mandelato es de

aproximadamente 2:1. En un aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal anhidra. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal solvatada. En otro aspecto, la sal S-mandelato de atrasentan es una sal hidratada.

[72] En otra forma de realización, la sal es una sal S-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $4,5 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, y $18,1 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación K α 1 monocromática. En un aspecto, la sal es una sal S-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $4,5 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación K α 1 monocromática. En otro aspecto, la sal es una sal S-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $4,5 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $9,1 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación K α 1 monocromática. En otro aspecto, el error experimental asociado con los valores de los picos de difracción de rayos X de polvo que se mencionan en las diversas formas de realización anteriores es de $\pm 0,1$ grados dos theta. En otro aspecto, la sal es una sal anhidra. En otro aspecto, la sal es una sal hidratada.

(c) Sal R-mandelato (estequiometría 1:1)

[73] En una forma de realización, la sal es una sal R-mandelato de atrasentan cristalina donde la proporción molar de atrasentan a R-mandelato es de aproximadamente 1:1. En un aspecto, la sal R-mandelato de atrasentan es una sal anhidra. En otro aspecto, la sal R-mandelato de atrasentan es una sal solvatada. En otro aspecto, la sal R-mandelato de atrasentan es una sal hidratada.

[74] En otra forma de realización, la sal es una sal R-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,7 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, y $20,9 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación K α 1 monocromática. En un aspecto, la sal es una sal R-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,7 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, y $20,9 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación K α 1 monocromática. En otro aspecto, la sal es una sal R-mandelato

cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,7 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, y $20,9 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ con radiación $\text{K}\alpha 1$ monocromática. En otro aspecto, el error experimental asociado con los valores de los picos de difracción de rayos X de polvo que se mencionan en las diversas formas de realización anteriores es de $\pm 0,1$ grados dos theta. En otro aspecto, la sal es una sal anhidra.

III. Métodos de Tratamiento

[75] La presente invención también se refiere a métodos para tratar una condición en un sujeto, en particular un sujeto humano que padece la condición o es susceptible de padecerla, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan según se describe en la presente invención.

[76] En una forma de realización, la presente invención se refiere a métodos para tratar una nefropatía en un sujeto humano que padece una nefropatía o es susceptible de padecerla que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan. En un aspecto adicional, la nefropatía que se trata es una nefropatía diabética. En un aspecto adicional, el sujeto seleccionado para el tratamiento es un sujeto que padece nefropatía diabética. En un aspecto adicional, el sujeto seleccionado para el tratamiento es un sujeto que padece diabetes mellitus de tipo 2. En un aspecto adicional, el sujeto seleccionado para el tratamiento es un sujeto que padece una o más de las siguientes condiciones: (a) nefropatía diabética; (b) diabetes de tipo 2, (c) etapa 3 de una enfermedad renal crónica, etapa 4 de una enfermedad renal crónica, o etapa final de una enfermedad renal, (d) una proporción de albúmina urinaria a creatinina mayor de aproximadamente 30 mg/g (es decir, el sujeto padece microalbuminuria); (e) una proporción de albúmina urinaria a creatinina mayor de aproximadamente 300 mg/g (es decir, el sujeto padece macroalbuminuria); y/o (f) una tasa de filtrado glomerular estimada de entre aproximadamente 25 ml/min/1,73m^2 y aproximadamente 59 ml/min/1,73m^2 . En un aspecto adicional, al sujeto también se le administra un segundo agente terapéutico que inhibe uno o más elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En un

aspecto adicional, el segundo agente terapéutico que inhibe uno o más elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona se selecciona entre el grupo que consiste en diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de renina, y antagonistas de aldosterona. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico que inhibe uno o más elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina II.

[77] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a métodos para tratar una enfermedad renal crónica en un sujeto humano que padece una enfermedad renal crónica o es susceptible de padecerla que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan. En un aspecto adicional, la enfermedad renal crónica es una enfermedad renal crónica en su etapa 3 o etapa 4. En un aspecto adicional, la enfermedad renal crónica es la etapa final de la enfermedad renal. En un aspecto adicional, el tratamiento retrasa el progreso de la enfermedad renal crónica en el sujeto. En un aspecto adicional, el tratamiento retrasa el progreso de la etapa final de una enfermedad renal en el sujeto. En un aspecto adicional, el sujeto seleccionado para el tratamiento es un sujeto que padece nefropatía diabética. En un aspecto adicional, el sujeto seleccionado para el tratamiento es un sujeto que padece diabetes mellitus de tipo 2. En un aspecto adicional, el sujeto seleccionado para el tratamiento es un sujeto que padece la etapa 3 o la etapa 4 de una enfermedad renal crónica. En un aspecto adicional, el sujeto seleccionado para el tratamiento es un sujeto que padece etapa final de una enfermedad renal. En un aspecto adicional, el sujeto seleccionado para el tratamiento es un sujeto que padece una o más de las siguientes condiciones: (a) nefropatía diabética; (b) diabetes de tipo 2, (c) etapa 3 de una enfermedad renal crónica, etapa 4 de una enfermedad renal crónica, o etapa final de una enfermedad renal, (d) una proporción de albúmina urinaria a creatinina mayor de aproximadamente 30 mg/g; (e) una proporción de albúmina urinaria a creatinina mayor de aproximadamente 300 mg/g; y/o (f) una tasa de filtrado glomerular estimada de entre aproximadamente 25

ml/min/1,73m² y aproximadamente 59 ml/min/1,73m². En un aspecto adicional, al sujeto también se le administra un segundo agente terapéutico que inhibe uno o más elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico que inhibe uno o más elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona se selecciona entre el grupo que consiste en diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de renina, y antagonistas de aldosterona. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico que inhibe uno o más elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina II.

[78] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a métodos para reducir la proporción de albúmina urinaria a creatinina en un sujeto humano que padece una enfermedad renal crónica o es susceptible de padecerla que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan.

[79] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a métodos para reducir la velocidad del incremento de la concentración de creatinina sérica en un sujeto humano que padece una enfermedad renal crónica o es susceptible de padecerla que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan.

[80] En algunas formas de realización adicionales, la cantidad de la sal mandelato de atrasentan que se administra al sujeto en cualquiera de los métodos descritos anteriormente es de entre aproximadamente 0,25 mg diarios y aproximadamente 1,25 mg diarios en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen. En un aspecto, la cantidad de la sal mandelato de atrasentan que se administra al sujeto es de entre aproximadamente 0,40 mg diarios y aproximadamente 1,00 mg diarios en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen. En otro aspecto, la cantidad de la sal mandelato de atrasentan que se administra al sujeto es de entre aproximadamente 0,40 mg diarios y aproximadamente 0,85 mg diarios en

base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen. En otro aspecto, la cantidad de la sal mandelato de atrasentan que se administra al sujeto es de aproximadamente 0,50 mg diarios en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen. En otro aspecto, la cantidad de la sal mandelato de atrasentan que se administra al sujeto es de aproximadamente 0,75 mg diarios en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen.

[81] En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de una sal mandelato de atrasentan para tratar una condición según se describe en las diversas formas de realización de la invención.

[82] En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de una sal mandelato de atrasentan en la preparación de un medicamento para tratar una condición según se describe en las diversas formas de realización de la invención.

IV. Composiciones farmacéuticas

[83] La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una sal mandelato de atrasentan según se describe en la presente invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden formular para usar diversas rutas de administración sistémica o local por ejemplo, por administración oral, administración tópica, administración transmucosa, administración rectal, administración intravaginal, o administración por inyección subcutánea, intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular o intraventricular.

[84] Las composiciones farmacéuticas frecuentemente comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables además del vehículo. El término “excipiente” se utiliza en la presente solicitud para describir a todo ingrediente diferente del atrasentan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, u otro agente farmacológico. La elección de excipiente(s) dependerá en gran medida de factores tales como la modalidad particular de administración, del efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y de la naturaleza de la forma de dosificación. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para la liberación inmediata o una liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen

formulaciones de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Se pueden emplear métodos generalmente conocidos en el arte para fabricar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, por ejemplo, usando procesos convencionales de granulación, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización, emulsión, o levigación, entre otros. Las composiciones farmacéuticas que se exponen más adelante se dan a manera de ejemplo y no se debe considerar que limitan la presente invención.

(d) Administración oral

[85] Para la administración oral, bucal, y sublingual, la sal mandelato de atrasentan se puede formular como una forma de dosificación sólida por ejemplo un polvo, suspensión, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, cápsula de gel, o caplet. Dichas formas de dosificación sólidas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando la sal mandelato de atrasentan con por lo menos un excipiente por ejemplo sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, almidón, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábica, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semisintéticos, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y/o polivinilpirrolidona. Las formas de dosificación sólidas opcionalmente pueden contener excipientes adicionales para contribuir a su administración, por ejemplo un diluyente inactivo, un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio), un conservante (por ejemplo un ácido de parabeno o ácido sórbico), un antioxidante (por ejemplo ácido ascórbico, tocoferol o cisteína), un agente desintegrante, un aglutinante, un espesante, un amortiguador de pH, un endulzante, un agente saborizante, o un agente perfumante. A la composición farmacéutica se le pueden agregar tinturas o pigmentos para su identificación. Los comprimidos y píldoras se pueden tratar también con materiales de recubrimiento apropiados conocidos en el arte (por ejemplo, materiales de recubrimiento entérico).

[86] Las sales mandelato de atrasentan también se pueden formular para su administración oral como una forma de dosificación líquida por ejemplo una emulsión, jarabe, elixir, suspensión, lechada, o solución. Dichas formas de dosificación líquidas generalmente contienen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

además de la sal mandelato de atrasentan, por ejemplo, un líquido estéril (por ejemplo agua, un aceite, un alcohol, o una combinación de dichos excipientes), un tensioactivo, un agente de suspensión, o un agente emulsionante. Algunos ejemplos de aceites farmacéuticamente aceptables incluyen aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva y mezclas de aceites. Algunos ejemplos de alcoholes farmacéuticamente aceptables incluyen etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadécílico, glicerol y propilenglicol. Adicionalmente, las suspensiones líquidas también pueden contener, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados) y éteres (por ejemplo poli(etilenglicol)), hidrocarburos derivados del petróleo, incluyendo aceites minerales y petrolatos.

(e) Administración parenteral

[87] La sal mandelato de atrasentan se puede formular para administrar por inyección, por ejemplo, por inyección subcutánea, intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular o intraventricular. Dichas formas de dosificación inyectables se pueden encontrar como una fase en solución o en la forma de una suspensión (por ejemplo una suspensión acuosa o una suspensión al aceite empleando un dispersante apropiado o un agente humectante y un agente de suspensión). Las formas de dosificación inyectables generalmente se preparan usando un solvente o diluyente. Los solventes o vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer, y solución salina acuosa isotónica. Como alternativa, como solventes o agentes de suspensión se pueden emplear aceites o ácidos grasos estériles. Generalmente, el aceite o ácido graso no es volátil, e incluye aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono-, di- o tri-glicéridos.

[88] Las formas de dosificación inyectables también se pueden preparar como un polvo apropiado para reconstitución con un vehículo apropiado según se describió antes. Algunos ejemplos de dichas formas de dosificación inyectables incluyen polvos liofilizados, polvos secados con secador rotativo, polvos secados por aspersion, polvos amorfos, gránulos, precipitados, y particulados.

[89] Las formas de dosificación inyectables opcionalmente pueden contener

excipientes adicionales que incluyen estabilizantes, ciclodextrinas (por ejemplo una beta-ciclodextrina), modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de biodisponibilidad, y combinaciones de dichos excipientes. Los mismos se pueden formular para administrar como una inyección de bolo o como una infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede ser en ampollas o en recipientes multidosis.

(f) Administración tópica

[90] La sal mandelato de atrasentan se puede formular para administración tópica a la piel o las mucosas, es decir, dérmica o transdérmicamente. Las formulaciones tópicas incluyen, por ejemplo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Los vehículos típicos que se utilizan en las formulaciones tópicas incluyen, por ejemplo, alcohol, agua, aceites minerales, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. En las formulaciones tópicas también se pueden emplear liposomas y mejoradores de la penetración.

(g) Administración inhalada/intranasal

[91] La sal mandelato de atrasentan se puede formular para inhalación o administración nasal. Dichas formulaciones farmacéuticas pueden ser un spray o aerosol que contiene un solvente apropiado y opcionalmente otros excipientes que incluyen estabilizantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de biodisponibilidad, y combinaciones de los mismos. Un propelente para una formulación en aerosol puede incluir, por ejemplo, aire comprimido, nitrógeno, dióxido de carbono, o un solvente a base de hidrocarburos, de bajo punto de ebullición. La sal mandelato de atrasentan se puede suministrar convenientemente en la forma de una presentación de spray en aerosol desde un nebulizador u otro dispositivo similar.

(h) Administración rectal/intravaginal

[92] La sal mandelato de atrasentan se puede formular para la administración rectal o intravaginal. Dichas formulaciones pueden encontrarse en la forma de un

supositorio, pesario, ungüento, enema, comprimido, o una crema para la liberación de la sal mandelato de atrasentan, por ejemplo en los intestinos, en el ángulo sigmoide y/o el recto. Los supositorios rectales se preparan mezclando una sal mandelato de atrasentan de la presente invención con un vehículo aceptable (por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicol) que está presente en fase sólida a las temperaturas normales de almacenamiento, y está presente en fase líquida a aquellas temperaturas que son apropiadas para liberar un medicamento en el interior del cuerpo, por ejemplo en el recto. En la preparación de formulaciones del tipo de gelatina blanda y supositorios también se pueden emplear aceites. En la preparación de formulaciones en suspensión se pueden emplear agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, y glicerol; y dichas formulaciones también pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo pectinas, carbómeros, metil celulosa, hidroxipropil celulosa o carboximetil celulosa, así como amortiguadores de pH y conservantes.

(i) Administración ocular y por vía ótica

[93] La sal mandelato de atrasentan se puede formular para administrar directamente al ojo o el oído, típicamente en la forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en solución salina estéril isotónica, con su pH ajustado. Otras formulaciones apropiada para administración ocular y por vía ótica incluyen, por ejemplo, ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, de colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, de silicona), obleas, lentes, y sistemas particulados o vesiculares, por ejemplo niosomas o liposomas. La formulación para administrar por vía ocular y ótica también puede incorporar excipientes adicionales, por ejemplo conservantes (por ejemplo cloruro de benzalconio) y un polímero por ejemplo un ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, o ácido hialurónico; un polímero celulósico (por ejemplo hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil celulosa); o un polímero heteropolisacárido (por ejemplo goma gelan). Dichas formulaciones también se pueden suministrar por iontoforesis.

(j) Otras tecnologías

[94] La sal mandelato de atrasentan se puede combinar con entidades

macromoleculares solubles, por ejemplo ciclodextrina y derivados apropiados de los mismos o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar la solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para utilizar en cualquiera de las modalidades de administración mencionadas anteriormente. Por ejemplo, se ha descubierto que los complejos de medicamento y ciclodextrina, en general son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Se pueden usar Complejos tanto de inclusión como los que no son de inclusión. Como una alternativa para dirigir la complejación con el medicamento, la ciclodextrina se puede utilizar como un aditivo auxiliar, es decir como vehículo, diluyente, o solubilizante. Las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas se utilizan comúnmente para dichos propósitos, algunos de cuyos ejemplos se puede ver en las Solicitudes de Patente Internacional Nos. En WO1991/11172, WO1994/02518 y WO1998/55148.

[95] Las composiciones farmacéuticas para administrar la sal mandelato de atrasentan también pueden comprender, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o se pueden administrar como una forma de liberación prolongada para proveer un efecto de almacenamiento y/o administración prolongados. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas se pueden comprimir para dar pellets o cilindros y se pueden implantar intramuscularmente o subcutáneamente como inyecciones de depósito o como implantes, por ejemplo stents. En dichos implantes se pueden emplear materiales conocidos, por ejemplo siliconas y polímeros biodegradables.

[96] Además de aquellas formas de dosificación representativas que se describieron antes, los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables generalmente son conocidos por aquellos con experiencia en el arte y por lo tanto están incluidos en la presente invención. Dichos excipientes y vehículos se describen, por ejemplo, en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991).

[97] En una forma de realización, la composición farmacéutica es una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende entre aproximadamente 0,25 mg y

aproximadamente 1,25 mg de la sal mandelato de atrasentan en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen. En un aspecto, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 0,40 mg y aproximadamente 1,00 mg de la sal mandelato de atrasentan en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 0,40 mg y aproximadamente 0,85 mg de la sal mandelato de atrasentan en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 0,50 de la sal mandelato de atrasentan en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 0,75 de la sal mandelato de atrasentan en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen.

[98] En otra forma de realización, la composición farmacéutica es un comprimido. En un aspecto, el comprimido tiene un peso de entre aproximadamente 37,5 mg y aproximadamente 1500 mg. En otro aspecto, el comprimido tiene un peso de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 750 mg. En otro aspecto, el comprimido tiene un peso de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 250 mg. En otro aspecto, el comprimido tiene un peso de entre aproximadamente 75 mg y aproximadamente 500 mg. En otro aspecto, el comprimido tiene un peso de entre aproximadamente 75 mg y aproximadamente 150 mg. En otro aspecto, el comprimido tiene un peso de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 250 mg. En otro aspecto, el comprimido tiene un peso de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 230 mg.

[99] En general, el comprimido opcionalmente puede estar rodeado de por lo menos una capa que no controla la velocidad o recubierto con la misma. La capa que no controla la velocidad se le puede dar la forma de una única capa, un recubrimiento o membrana o una pluralidad de capas aisladas, recubrimientos o membranas. Las funciones de la capa que no controla la velocidad pueden incluir, por ejemplo, proveer estabilidad adicional para el atrasentan, para que sirva como un coadyuvante de proceso y/o como una mejora cosmética para la formulación, y/o que actúe como un

agente enmascarador para reducir cualquier olor no deseado asociado a la formulación (por ejemplo el olor asociado comúnmente a la L-cisteína).

[100] Cuando la forma de dosificación comprende una capa que no controla la velocidad, la capa que no controla la velocidad se puede hacer de uno o más polímeros, así como de otros ingredientes conocidos en el arte, tales como, pero de manera no taxativa, plastificantes, pigmentos/opacificantes, ceras, etc. Algunos ejemplos de polímeros que se pueden utilizar incluyen, pero de manera no taxativa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico y polietilenglicol. Algunos ejemplos de los plastificantes que se pueden utilizar incluyen, pero de manera no taxativa, polietilenglicol(es), glicerina, triacetina, citrato de trietilo, ftalato de dietilo, L-cisteína, y aceites minerales. Algunos ejemplos de pigmentos/opacificantes que se pueden utilizar incluyen, pero de manera no taxativa, tinturas solubles en agua (por ejemplo, amarillo ocaso, amarillo de quinolina, eritrosina, y tartrazina), pigmentos (por ejemplo, lacas de aluminio, óxidos de titanio, óxidos de hierro y talco), y productos naturales (por ejemplo, riboflavina, carotenoides, clorofila, antocianinas, y carmín). Un ejemplo de una cera que se puede utilizar incluye, pero de manera no taxativa, una cera de parafina.

[101] En otra forma de realización, la forma de dosificación es un comprimido recubierto con un polímero farmacéuticamente aceptable.

[102] En otra forma de realización, la forma de dosificación es una cápsula.

[103] En otra forma de realización, la forma de dosificación se envasa en un recipiente semipermeable. En un aspecto, el recipiente semipermeable es un paquete de tipo blister.

[104] En otra forma de realización, la forma de dosificación se envasa en un recipiente impermeable sustancialmente.

[105] En otra forma de realización, la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación inmediata. En un aspecto, la forma de dosificación es un comprimido de liberación inmediata y libera por lo menos aproximadamente 85% del atrasentan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro de aproximadamente 45 minutos según se determina en una prueba de disolución *in vitro*

que se realiza usando un Aparato de Disolución 2 de la USP (aparato de paletas), un medio de disolución de ácido clorhídrico 0,01N, y una rotación de las paletas de 50 RPM. En otro aspecto, la forma de dosificación es un comprimido de liberación inmediata y libera por lo menos aproximadamente 75% de la sal mandelato de atrasentan dentro de aproximadamente 30 minutos.

V. Terapias de combinación y combinaciones de dosis fijas

[106] Los métodos de la presente invención también contemplan tratamientos que comprenden administrar una sal mandelato de atrasentan en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo un inhibidor de uno o más elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona según se expuso anteriormente). Por lo tanto, las sales mandelato de atrasentan de la presente invención se pueden administrar solas o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Cuando se administra a un sujeto en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, la sal mandelato de atrasentan y el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se pueden administrar como formas de dosificación separadas o como una única forma de dosificación que comprende la sal mandelato de atrasentan y el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) (es decir, una combinación de dosis fija). Si se administra como una forma de dosificación separada, el agente terapéutico adicional se puede administrar ya sea simultáneamente con la forma de dosificación que comprende la sal mandelato de atrasentan, o en forma consecutiva con la misma.

[107] Los agentes terapéuticos adicionales representativos incluyen, por ejemplo, diuréticos, agentes antihipertensivos, agentes terapéuticos para la diabetes o complicaciones diabéticas, y agentes terapéuticos para la hiperlipidemia.

[108] En una forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más diuréticos por ejemplo hidroclorotiazida (por ejemplo MICROZIDE™ u ORETIC™), hidroflumetiazida (por ejemplo SALURON™), bumetanida (por ejemplo BUMEX™), torsemida (por ejemplo DEMADDEX™), metolazona (por ejemplo ZAROXOLYN™), clorotiazida (por ejemplo DIURIL™, ESIDRIX™ o HIDRODIURIL™), triamtereno (por ejemplo DYRENIUM™),

ácido etacrínico (por ejemplo EDECRIN™), clortalidona (por ejemplo HYGROTON™), furosemida (por ejemplo LASIX™), indapamida (por ejemplo LOZOL™), o amiloride (por ejemplo MIDAMOR™ o MODURETIC™).

[109] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con una o más enzimas convertidoras de angiotensina (ACE) inhibidores por ejemplo quinapril (por ejemplo ACCUPRIL™), perindopril (por ejemplo ACEON™), captopril (por ejemplo CAPOTEN™), enalapril (por ejemplo VASOTEC™), ENALAPRILAT™, ramipril (por ejemplo ALTACE™), cilazapril, delapril, fosenopril (por ejemplo MONOPRIL™), zofenopril, indolapril, benazepril (por ejemplo LOTENSIN™), lisinopril (por ejemplo PRINIVIL™ o ZESTRIL™), espirapril, trandolapril (por ejemplo MAVIK™), perindep, pentopril, moexipril (por ejemplo UNIVASC™), o pivopril.

[110] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más bloqueadores del receptor de angiotensina II por ejemplo candesartan (por ejemplo ATACAND™), eprosartan (por ejemplo TEVETEN™), irbesartan (por ejemplo AVEPRO™), losartan (por ejemplo COZAAR™), olmesartan, olmesartan medoxomil (por ejemplo BENICAR™), tasosartan, telmisartan (por ejemplo MICARDIS™), valsartan (por ejemplo DIOVAN™), zolasartan, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657, o TA-606.

[111] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más bloqueadores del canal de calcio por ejemplo nifedipina (por ejemplo ADALAT™, ADALAT CC™, o PROCARDIA™), verapamil (por ejemplo GALAN™, COVERA-HS™, ISOPTIN SR™, o VERELAN™), diltiazem (por ejemplo CARDIZEM™, CARDIZEM CD™, CARDIZEM LA™, CARDIZEM SR™, DILACOR™, TIAMATE™, o TIAZAC™), isradipina (por ejemplo DYNACIRC™ o DYNACIRC CR™), amlodipina (por ejemplo NORVASC™), felodipina (por ejemplo PLENDIL™), nisoldipina (por ejemplo SULAR™), bepridil (por ejemplo VASCOR™), vatanidipina, clevidipina, lercanidipina, o dilitiazem.

[112] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede

administrar de manera conjunta con uno o más inhibidores de renina por ejemplo aliskiren (por ejemplo TEKTRONA™).

[113] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más antagonistas del receptor de aldosterona por ejemplo eplerenona (por ejemplo INSPRA™) o espironolactona (por ejemplo ALDACTONE™).

[114] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más bloqueadores alfa por ejemplo doxazosina (por ejemplo CARDURA™), fenoxibenzamina (por ejemplo DIBENCILINE™), terazosina (por ejemplo HYTRIN™), CDRI-93/478, o CR-2991.

[115] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más bloqueadores beta por ejemplo timolol (por ejemplo BLOCARDEN™), carteolol (por ejemplo CARTROL™), carvedilol (por ejemplo COREG™), nadolol (por ejemplo CORGARD™), propranolol (por ejemplo INNOPRAN XL™), betaxolol (por ejemplo KERLONE™), penbutolol (por ejemplo LEVATOL™), metoprolol (por ejemplo LOPRESSOR™ o TOPROL-XL™), atenolol (por ejemplo TENORMIN™), pindolol (por ejemplo VISKEN™), o bisoprolol.

[116] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más alfa-bloqueadores beta por ejemplo labetalol (por ejemplo NORMODYNE™ o TRANDATE™).

[117] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más antiadrenérgicos centrales por ejemplo metildopa (por ejemplo ALDOMET™), clonidina (por ejemplo CATAPRES™ o CATAPRES-TTS™), guanfacina (por ejemplo TENEX™), o guanabenz (por ejemplo WYTENSIN™).

[118] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más agentes glicósidos/inotrópicos por ejemplo digoxina (por ejemplo LANOXIN™).

[119] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más inhibidores de alfa glucosidasa, por

ejemplo miglitol (por ejemplo GLISET™) o acarbosa (por ejemplo PRECOSE™).

[120] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más biguanidas, por ejemplo rosiglitazona (por ejemplo AVANDAMET™) o metformina (por ejemplo GLUCOPHAGE™ o GLUCOPHAGE XR™).

[121] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con una o más insulinas, por ejemplo HUMALOG™, HUMALOG 50/50™, HUMALOG 75/25™, HUMULIN 50/50™, HUMALIN 75/25™, HUMALIN L™, HUMALIN N™, HUMALIN R™, HUMALIN R U-500™, HUMALIN U™, ILETIN II LENTE™, ILETIN II NPH™, ILETIN II NORMAL™, LANTUS™, NOVOLIN 70/30™, NOVILIN N™, NOVILIN R™, NOVOLOG™, o VELOSULIN BR™, y EXUBERATM.

[122] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más meglitinidas, por ejemplo repaglinida (por ejemplo PRANDIN™) o nateglinida (por ejemplo STARLIX™).

[123] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con una o más sulfonilureas, por ejemplo glimepirida (por ejemplo AMARIL™), gliburida (por ejemplo DIABETA™, GLINASE PRESTAB™ o MICRONASE™), o glipizida (por ejemplo GLUCOTROL™, o GLUCOTROL XL™).

[124] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más tiazolidinadionas, por ejemplo pioglitazona (por ejemplo ACTOS™) o rosiglitazona (por ejemplo AVANDIA™).

[125] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con niacina o uno o más derivados del ácido nicotínico, por ejemplo NIACOR™, NIASPAN™, NICOLAR™, o SLO-NIACINA™.

[126] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más derivados del ácido fíbrico, por ejemplo clofibrato (por ejemplo ATROMID-S™), gemfibrozil (por ejemplo LOPID™), o fenofibrato (por ejemplo TRICOR™).

[127] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede

administrar de manera conjunta con uno o más secuestrantes de ácido biliar, por ejemplo colestipol (por ejemplo COLESTID™), colestiramina (por ejemplo LOCOLEST™, PREVALITE™, QUESTRAN™, o QUESTRAN LIGHT™), o colesevelam (por ejemplo WELCHOL™).

[128] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más inhibidores de la absorción del colesterol, por ejemplo ezetimibe (por ejemplo ZETIA™).

[129] En otra forma de realización, la sal mandelato de atrasentan se puede administrar de manera conjunta con uno o más inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) por ejemplo fluvastatina (por ejemplo LESCOL™), atorvastatina (por ejemplo LIPITOR™), lovastatina (por ejemplo ALTOCOR™ o MEVACOR™), pravastatina (por ejemplo PRAVACHOL™), rosuvastatina (por ejemplo CRESTOR™), o simvastatina (por ejemplo ZOCOR™).

[130] En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una sal mandelato de atrasentan para tratar una condición según se describe en las diversas formas de realización de la invención.

[131] En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de una primera composición farmacéutica en combinación con una segunda composición farmacéutica para tratar una condición según se describe en las diversas formas de realización de la invención, donde la primera composición farmacéutica comprende una sal mandelato de atrasentan, y la segunda composición farmacéutica comprende un segundo agente terapéutico.

[132] En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una sal mandelato de atrasentan para tratar una condición según se describe en las diversas formas de realización de la invención, donde la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[133] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal mandelato de atrasentan, y que

además comprende un segundo agente terapéutico. En un aspecto, el segundo agente terapéutico inhibe uno o más elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de renina, y antagonistas de aldosterona. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina II. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico es un bloqueador del receptor de angiotensina II.

VI. Conjuntos de elementos

[134] La presente invención también se refiere a conjuntos de elementos que comprenden una o más formas sólidas de dosificación farmacéutica (por ejemplo comprimidos o cápsulas) que comprenden una sal mandelato de atrasentan. El conjunto de elementos opcionalmente pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o instrucciones, por ejemplo, instrucciones para usar el conjunto de elementos.

[135] En una forma de realización, el conjunto de elementos comprende un recipiente semipermeable que contiene una o más formas sólidas de dosificación farmacéutica que comprenden una sal mandelato de atrasentan. En un aspecto, el recipiente semipermeable es un paquete de tipo blister.

[136] En otra forma de realización, el conjunto de elementos comprende un recipiente impermeable que contiene sustancialmente una o más formas sólidas de dosificación farmacéutica que comprenden una sal mandelato de atrasentan.

[137] En otra forma de realización, el conjunto de elementos comprende una primera forma de dosificación y una segunda forma de dosificación, donde la primera forma de dosificación es una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una sal mandelato de atrasentan, y la segunda forma de dosificación comprende un segundo agente terapéutico. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico

se selecciona entre el grupo que consiste en diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de renina, y antagonistas de aldosterona. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina II. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. En un aspecto adicional, el segundo agente terapéutico es un bloqueador del receptor de angiotensina II. En un aspecto adicional, el conjunto de elementos comprende un recipiente semipermeable que contiene la primera forma de dosificación y la segunda forma de dosificación. En un aspecto adicional, el conjunto de elementos comprende un paquete de tipo blister que contiene la primera forma de dosificación y la segunda forma de dosificación. En un aspecto adicional, el conjunto de elementos comprende un recipiente impermeable que contiene la primera forma de dosificación y la segunda forma de dosificación.

VII. Métodos de preparación

[138] La presente invención también se refiere a métodos para preparar una sal mandelato de atrasentan, donde el método comprende los pasos de (a) poner en contacto atrasentan con un solvente que comprende ácido mandélico para formar una mezcla que comprende una sal mandelato de atrasentan, y (b) aislar de la mezcla la sal mandelato de atrasentan. En una forma de realización, la proporción molar de ácido mandélico a atrasentan en el paso de contacto es mayor de aproximadamente 1:1. En otra forma de realización, la sal aislada es una sal cristalina por ejemplo una sal cristalina anhidra. En otra forma de realización, la proporción molar de ácido mandélico a atrasentan en el paso de contacto es mayor de aproximadamente 1:1, y la sal aislada es una sal cristalina por ejemplo una sal cristalina anhidra. En una forma de realización, el ácido mandélico es ácido S-mandélico. En otra forma de realización, el ácido mandélico es ácido R-mandélico. En otra forma de realización, el paso de contacto opcionalmente comprende calentar la mezcla para disolver sustancialmente a todos los sólidos presentes. En otra forma de realización, el paso de contacto opcionalmente comprende remover o agitar la mezcla. En otra forma de realización, el

paso de aislamiento opcionalmente comprende enfriar la mezcla. En otra forma de realización, el paso de aislamiento opcionalmente comprende filtrar la mezcla.

[139] El solvente seleccionado puede ser un único solvente o una mezcla de dos o más solventes diferentes. En una forma de realización, el solvente comprende agua. En otra forma de realización el solvente comprende metanol. En otra forma de realización, el solvente comprende agua y metanol. En otra forma de realización, el solvente es una mezcla de agua y metanol 1:1 volumen un volumen. En otra forma de realización, el solvente comprende por lo menos un miembro que se selecciona entre el grupo que consiste en acetonitrilo, etanol, y piridina.

[140] La cristalización/precipitación de la sal se puede facilitar según sea necesario usando métodos como por ejemplo enfriamiento, siembra, eliminación parcial del solvente de la solución de atrasentan/solvente, agregado de un anti-solvente a la solución de atrasentan/solvente, o combinaciones de dichos métodos. En una forma de realización, la solución de atrasentan/solvente se siembra con la sal cristalina mandelato de atrasentan que se desea, por ejemplo una sal S-mandelato de atrasentan cristalina anhidra con una proporción molar de atrasentan a S-mandelato de aproximadamente 1:1.

[141] La sal mandelato se puede aislar usando métodos de aislamiento convencionales, por ejemplo filtración, filtración al vacío o bajo presión, decantación, centrifugación, separación manual, o una combinación de dichos métodos.

[142] La sal mandelato aislada se puede continuar secando, por ejemplo, en una secadora de bandejas al vacío, secadora al vacío Rotocon, secadora al vacío de paletas, o planta piloto Rota vapor, para continuar reduciendo el contenido de solventes residuales. El secado se puede llevar a cabo bajo presión reducida hasta que el contenido residual de solvente se reduce hasta la cantidad que se desea (por ejemplo una cantidad dentro de los límites de las directrices pertinentes de la Internacional Conference on Harmonization).

[143] Donde la sal que se desea es una sal S-mandelato de atrasentan con una proporción molar de atrasentan a S-mandelato de aproximadamente 1:1, el método puede emplear un exceso molar de ácido mandélico en el paso de contacto,

en particular donde el uso de una menor cantidad de ácido mandélico da como resultado una mezcla de sales S-mandelato de atrasentan (por ejemplo, una mezcla de una sal con una proporción molar de atrasentan a S-mandelato de aproximadamente 1:1 y una segunda sal con una proporción molar de atrasentan a S-mandelato de aproximadamente 2:1). Por lo tanto, en una forma de realización, la proporción molar de ácido mandélico a atrasentan en el paso de contacto es de por lo menos aproximadamente 2:1. En otra forma de realización, la proporción molar de ácido mandélico a atrasentan en el paso de contacto es de por lo menos aproximadamente 3:1. En otra forma de realización, la proporción molar de ácido mandélico a atrasentan en el paso de contacto es de por lo menos aproximadamente 4:1.

[144] En una forma de realización, la sal aislada comprende por lo menos aproximadamente 95 por ciento en peso de una sal S-mandelato de atrasentan con una proporción molar de atrasentan a S-mandelato de aproximadamente 1:1. En otro aspecto, el porcentaje en peso es de por lo menos aproximadamente 96 por ciento en peso. En otro aspecto, el porcentaje en peso es de por lo menos aproximadamente 97 por ciento en peso. En otro aspecto, el porcentaje en peso es de por lo menos aproximadamente 98 por ciento en peso. En otro aspecto, el porcentaje en peso es de por lo menos aproximadamente 99 por ciento en peso. En otro aspecto, la sal aislada es una sal S-mandelato de atrasentan sustancialmente pura con una proporción molar de atrasentan a S-mandelato de aproximadamente 1:1.

[145] En otra forma de realización, la sal aislada comprende por lo menos aproximadamente 95 por ciento en peso de sal S-mandelato de atrasentan cristalina y tiene una pureza cristalina de por lo menos aproximadamente 90 por ciento con respecto a la sal S-mandelato de atrasentan cristalina con una proporción molar de atrasentan a S-mandelato de aproximadamente 1:1. En otro aspecto, el porcentaje en peso es de por lo menos aproximadamente 96 por ciento en peso y la pureza cristalina es de por lo menos 93 por ciento. En otro aspecto, el porcentaje en peso es de por lo menos aproximadamente 97 por ciento en peso y la pureza cristalina es de por lo menos 95 por ciento. En otro aspecto, el porcentaje en peso es de por lo menos

aproximadamente 98 por ciento en peso y la pureza cristalina es de por lo menos 97 por ciento. En otro aspecto, el porcentaje en peso es de por lo menos aproximadamente 99 por ciento en peso y la pureza cristalina es de por lo menos 99 por ciento. En otro aspecto, la sal aislada es una sal S-mandelato de atrasentan cristalina anhidra sustancialmente pura con una proporción molar de atrasentan a S-mandelato de aproximadamente 1:1.

VIII. Subproductos del proceso

[146] La presente invención también se refiere a sales mandelato de atrasentan preparadas de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la invención.

IX. Ejemplos

Ejemplo 1: sales de atrasentan

[147] Se realizaron varios estudios para identificar nuevas sales de atrasentan (en particular nuevas sales cristalinas de atrasentan) que se describen a continuación.

A. Experimento A

[148] Se prepararon soluciones de varios ácidos orgánicos o inorgánicos diferentes en metanol como solvente para utilizar en el estudio. A continuación, en la tabla 1-A se informan dichas soluciones (incluyendo sus concentraciones).

TABLA 1-A

AGENTE FORMADOR DE SAL	SOLVENTE	CONC. (M)	VOLUMEN (ml)	PRECIPITACIÓN
H ₂ SO ₄	Metanol	1	100	Si (amorfo)
H ₃ PO ₄	Metanol	1	100	No
Ácido cítrico	Metanol	0,5	200	No
Ácido L-tartárico	Metanol	0,5	200	No
Ácido malónico	Metanol	0,5	200	No
Ácido succínico	Metanol	0,5	200	No
Ácido glicólico	Metanol	0,5	200	No

AGENTE FORMADOR DE SAL	SOLVENTE	CONC. (M)	VOLUMEN (ml)	PRECIPITACIÓN
Ácido L-málico	Metanol	0,5	200	No
Ácido S-mandélico	Metanol	0,5	200	Si (semisólido similar a un gel)

[149] Cada solución de ácido/metanol preparada se agregó con agitación a una ampolleta que contenía 25 mg de atrasentan en su forma de origen y se disolvió por completo en 100 μ L de metanol. Cada agregado se llevó a cabo a la temperatura ambiente y el volumen de solución de ácido/metanol que se agregó a la ampolleta se informa en la tabla 1-A.

[150] Del agregado de H_2SO_4 /metanol se obtuvo un precipitado sólido. El precipitado se aisló y se determinó que era un sólido amorfo.

[151] Del agregado de ácido S-mandélico /metanol se obtuvo un precipitado semisólido similar a un gel. La solución que contenía el precipitado se agitó durante por lo menos una semana, pero el precipitado permaneció como un semisólido similar a un gel.

[152] No se observó precipitación para ninguno de los otros agregados de ácido/solvente. Para cada agregado donde no se observó precipitación, la ampolleta se cubrió con parafilm y se practicaron dos perforaciones con aguja y la solución se dejó evaporar lentamente. Luego de secar la solución por completo en cada ampolleta se observó una película amorfa.

[153] No se pudieron preparar ni aislar las sales cristalinas de atrasentan.

B. Experimento B

[154] Para utilizar en el estudio se prepararon soluciones acuosas de varios ácidos orgánicos o inorgánicos diferentes (incluyendo una solución de metanol/agua para un ácido). A continuación, en la tabla 1-B se informan dichas soluciones (incluyendo sus concentraciones).

TABLA 1-B

AGENTE FORMADOR DE SAL	SOLVENTE	CONC. (M)	VOLUMEN (ml)	PRECIPITACIÓN
H ₂ SO ₄	Agua	1	400	Si (cristalina)
H ₃ PO ₄	Agua	1	300	Si (semisólido similar a un gel)
Ácido cítrico	Agua	1	200	Si (semisólido similar a un gel)
Ácido L-tartárico	Agua	1	200	Si (semisólido similar a un gel)
Ácido malónico	Agua	1	200	Si (semisólido similar a un gel)
Ácido succínico	Metanol/Agua (1:1, v/v)	1	200	Si (semisólido similar a un gel)
Ácido glicólico	H ₂ O	1	200	Si (semisólido similar a un gel)
Ácido L-málico	H ₂ O	1	200	Si (semisólido similar a un gel)
Ácido S-mandélico	H ₂ O	0,5	200	Si (semisólido similar a un gel)
Ácido R-mandélico	H ₂ O	0,5	200	Si (semisólido similar a un gel)

[155] Cada solución acuosa preparada se agregó con agitación a una ampolla que contenía 25 mg de atrasentan en su forma de origen y se disolvió por completo en 100 µL de 2-propanol/agua (80/20, v/v). Cada agregado se llevó a cabo a la temperatura ambiente y en la tabla 1-B se informa el volumen de la solución acuosa que se agregó a la ampolla.

[156] Con el agregado de H₂SO₄/agua se obtuvo un precipitado sólido. El precipitado se aisló como un sólido cristalino y se determinó que era un monohidrato de la sal hemi-sulfato de atrasentan (proporción molar 1:1 de atrasentan a sulfato).

[157] De todos los otros agregados de solución acuosa se obtuvo un precipitado semisólido similar a un gel. Luego se calentó cada solución a 70°C para redissolver el precipitado semisólido. En varios casos, se agregaron a la ampolleta hasta 25 µL de 2-propanol/agua (80/20, v/v) adicional según fuese necesario para redissolver por completo el precipitado semisólido. Luego de redissolver el precipitado semisólido, cada solución se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente. En el fondo de cada ampolleta se observó un semisólido similar a un gel dentro de las 10 horas.

[158] Excepto para el monohidrato de la sal hemi-sulfato, no se pudieron preparar y aislar otras sales cristalinas de atrasentan.

C. Experimento C

[159] Se prepararon soluciones acuosas de varios ácidos orgánicos o inorgánicos diferentes (o una solución de metanol/agua para un ácido) y una solución acuosa de nicotinamida para utilizar en el estudio. A continuación, en la tabla 1-C se informan dichas soluciones (incluyendo sus concentraciones).

TABLA 1-C

AGENTE FORMADOR DE SAL	SOLVENTE	CONC. (M)	VOLUMEN (µL)	¿PERMANECIÓ COMO COMPUESTO DE ORIGEN?
H ₃ PO ₄	Agua	1	1000	Si
Ácido cítrico	Agua	1	1000	Si
Ácido L-tartárico	Agua	1	1000	Si
Ácido malónico	Agua	1	1000	Si
Ácido succínico	Metanol/ Agua (1:1, v/v)	1	1000	Si
Ácido glicólico	Agua	1	1000	Si
Ácido L-málico	Agua	1	1000	Si
Ácido S-mandélico	Agua	0,5	1000	Si

AGENTE FORMADOR DE SAL	SOLVENTE	CONC. (M)	VOLUMEN (μ L)	¿PERMANECIÓ COMO COMPUESTO DE ORIGEN?
Ácido R-mandélico	Agua	0,5	1000	Si
Nicotinamida	Agua	1	1000	Si

[160] Se suspendieron aproximadamente 52 mg de atrasentan en su forma de origen en 1 ml de cada solución acuosa preparada y las suspensiones que se obtuvieron como resultado se agitaron durante entre tres y siete días. Se analizaron los sólidos aislados de cada suspensión y se determinó que era el atrasentan en su forma de origen sólida.

[161] No se pudieron preparar ni aislar sales cristalinas de atrasentan ni co-cristales.

D. Experimento D

[162] Se prepararon soluciones acuosas de varios ácidos orgánicos o inorgánicos diferentes (o una solución de metanol/agua para un ácido) para utilizar en el estudio. A continuación, en la tabla 1-D se informan dichas soluciones (incluyendo sus concentraciones).

TABLA 1-D

AGENTE FORMADOR DE SAL	SOLVENTE	CONC. (M)	VOL. (μ L)	OBSERVACIONES
H ₃ PO ₄	Agua	1	400	Buena suspensión
Ácido cítrico	Agua	1	300	Aglomerado
Ácido glicólico	Agua	1	200	Buena suspensión
Ácido L-láctico	Agua	1	200	Buena suspensión
Ácido L-málico	Agua	1	200	Buena suspensión
Ácido malónico	Agua	1	200	Gelatinizado
Ácido succínico	Metanol/ Agua (1:1, v/v)	0,5	200	Buena suspensión

AGENTE FORMADOR DE SAL	SOLVENTE	CONC. (M)	VOL. (μ L)	OBSERVACIONES
Ácido L-tartárico	Agua	1	200	Buena suspensión
Ácido S-mandélico	Agua	0,5	200	Gelatinizado
Ácido R-mandélico	Agua	0,5	200	Gelatinizado

[163] Cada solución acuosa preparada se agregó con agitación a una ampolla de 4 ml que contenía 50 mg de atrasentan en su forma de origen en forma sólida. Los agregados se llevaron a cabo a la temperatura ambiente y el volumen de la solución acuosa que se agregó a la ampolla se informa en la tabla 1-D. El atrasentan solo se disolvió parcialmente en cada solución acuosa. Las suspensiones que se obtuvieron como resultado se agitaron durante más de una semana. Se analizaron los sólidos aislados de cada suspensión y se determinó que era el atrasentan en su forma de origen.

[164] No se pudieron preparar ni aislar las sales cristalinas de atrasentan.

E. Experimento E

[165] Se agregó atrasentan en su forma de origen a una solución acuosa de hidróxido de sodio. La solución se tornó rosada inmediatamente ante el agregado del atrasentan y no se aisló una sal sódica de atrasentan. Como el atrasentan generalmente se degrada en condiciones básicas, se cree que el atrasentan se degradó en presencia de hidróxido de sodio y no se convirtió en una sal de sodio.

Ejemplo 2: Sal S-mandelato de atrasentan

[166] Se realizaron varios estudios adicionales para preparar y aislar S-mandelato de atrasentan (en particular S-mandelato de atrasentan cristalino), que se describen a continuación.

A. Experimento A

[167] Se suspendieron aproximadamente 25 mg de atrasentan en su forma de origen en 0,2 ml de una solución acuosa de ácido S-mandélico (0,5 M) a la temperatura ambiente. Cuando se agitó la solución el sólido suspendido rápidamente se convirtió en un semisólido similar a un gel. Luego de tres días de agitación a la temperatura ambiente, se inspeccionó bajo el microscopio una muestra del semisólido

suspendido y se observaron unas pocas partículas birrefringentes.

B. Experimento B

[168] Se suspendieron aproximadamente 22 mg de atrasentan en su forma de origen en 0,25 ml de metanol/agua (50/50, v/v) a la temperatura ambiente. Se agregó ácido S-mandélico (13,8 mg) a la suspensión. Los sólidos suspendidos se disolvieron parcialmente en el ácido S-mandélico y se convirtieron rápidamente en un semisólido similar a un gel. La solución se calentó a 40°C y se redisolvió el semisólido. Luego la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y produjo un precipitado sólido. El precipitado se aisló, se analizó por PXRD, y se determinó que era una mezcla de un S-mandelato de atrasentan anhidro (estequiometría 1:1) y un hemihidrato de atrasentan en su forma de origen.

C. Experimento C

[169] Se suspendieron aproximadamente 100 mg de atrasentan en su forma de origen en 1 ml de metanol/agua (1:1, v/v) a la temperatura ambiente. Se agregó ácido S-mandélico (41 mg) a la suspensión. Se disolvió la mayor parte de los sólidos suspendidos, pero en el fondo de la ampolleta se observó un semisólido similar a un gel. La suspensión se calentó a 50°C, pero el semisólido permaneció sin disolver. Cuando la suspensión se agitó durante 10 minutos a 50°C, se observó una precipitación adicional. Cuando la suspensión se agitó durante toda la noche, el semisólido se convirtió parcialmente en partículas cristalinas. Se analizó una muestra de las partículas cristalinas por PXRD y se determinó que era una mezcla de un S-mandelato de atrasentan anhidro (estequiometría 1:1) y un S-mandelato de atrasentan anhidro (estequiometría 2:1). Se agregó una cantidad adicional de ácido S-mandélico (aproximadamente 15 mg) a la suspensión con agitación para lograr una conversión adicional del semisólido en partículas cristalinas. Las partículas cristalinas que se obtuvieron como resultado se aislaron, se analizaron por PXRD, y se determinó que eran S-mandelato de atrasentan anhidro (estequiometría 1:1). El incremento de la cantidad de ácido S-mandélico presente en la suspensión dio como resultado la conversión del S-mandelato de atrasentan (estequiometría 2:1) en S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1).

D. Experimento D

[170] Se disolvieron aproximadamente 500 mg de atrasentan en su forma de origen en 2,5 ml metanol a la temperatura ambiente. Se agregó a la solución ácido S-mandélico (315 mg). Se agregó gradualmente agua a la solución en incrementos de 0,1 ml (para reducir la solubilidad y facilitar la precipitación). Luego de agregar un total de 1,5 ml de agua a la solución, se observó la precipitación de partículas finas. Se agregó a la suspensión una cantidad adicional de ácido S-mandélico (aproximadamente 150 mg) luego de 10 minutos seguido de una cantidad adicional de agua (1 ml). Luego la suspensión se agitó durante tres horas. Los sólidos presentes en la suspensión se aislaron, se analizaron por PXRD, y se determinó que eran S-mandelato de atrasentan anhidro (estequiometría 1:1).

E. Experimento E

[171] Se suspendieron aproximadamente 22 mg de atrasentan en su forma de origen en 0,25 ml de una mezcla de metanol/agua (1/1, v/v) en una ampolleta para centelleo de 1 ml a la temperatura ambiente con agitación. Luego de agregar 9,8 mg de ácido S-mandélico a la suspensión, el atrasentan se disolvió por completo y muy poco después se formó un aglomerado semisólido en el fondo de la ampolleta. Se agitó la mezcla continuamente durante toda la noche y el aglomerado semisólido se transformó en un sólido blanco que se suspendió en la solución. El sólido se aisló por filtración y se analizó por PXRD. Los datos de PXRD indicaron que el sólido era una combinación de por lo menos dos formas cristalinas diferentes.

Ejemplo 3: Cristalización de una sal S-mandelato de atrasentan desde solventes adicionales

A. Cristalización desde acetonitrilo

[172] Se suspendió una cantidad en exceso de ácido S-mandélico en acetonitrilo (1 ml) para preparar una solución saturada de ácido S-mandélico /acetonitrilo. Luego de llegar a la saturación, se eliminó por filtración el exceso de ácido S-mandélico de la solución. Se suspendió una cantidad en exceso de la sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1) en la solución de ácido S-mandélico /acetonitrilo a la temperatura ambiente durante tres días con agitación. El sólido

resultante se aisló por filtración y se analizó por PXRD aproximadamente 10 minutos luego del aislamiento (véase el Ejemplo 8).

B. Cristalización desde etanol

[173] Se suspendió una cantidad en exceso de ácido S-mandélico en etanol (1 ml) para preparar una solución saturada de ácido S-mandélico /acetonitrilo. Luego de llegar a la saturación, se eliminó por filtración el exceso ácido S-mandélico de la solución. Se suspendió una cantidad en exceso de una sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1) en la solución de ácido S-mandélico /etanol a la temperatura ambiente durante tres días con agitación. El sólido resultante se aisló por filtración y se analizó por PXRD aproximadamente 10 minutos luego del aislamiento (véase el Ejemplo 8).

C. Cristalización desde piridina

[174] Se suspendió una cantidad en exceso de ácido S-mandélico en piridina (1 ml) para preparar una solución saturada de ácido S-mandélico /piridina. Luego de llegar a la saturación, se eliminó por filtración el exceso ácido S-mandélico de la solución. Se suspendió una cantidad en exceso de una sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1) en la solución de ácido S-mandélico /etanol a la temperatura ambiente durante tres días con agitación. El sólido resultante se aisló por filtración y se analizó por PXRD aproximadamente 10 minutos luego del aislamiento (véase el Ejemplo 8).

Ejemplo 4: Sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 2:1)

[175] Se suspendieron 100,6 mg de atrasentan en su forma de origen en 1 ml de una mezcla de metanol/agua (1/1, v/v) en una ampolla para centelleo de 4 ml a 50°C con agitación. En el fondo de la ampolla se formó un aglomerado semisólido luego de agregar 31 mg de ácido S-mandélico a la suspensión. Se agitó la mezcla continuamente durante 15 minutos y luego el aglomerado semisólido se transformó en un sólido blanco que se suspendió en la solución. El sólido se aisló por filtración y se analizó por PXRD (véase el Ejemplo 8). Se vio que el sólido era un hidrato de una sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 2:1).

Ejemplo 5: Sal R-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1)

[176] Se agregaron aproximadamente 100 mg de atrasentan en su forma de origen a aproximadamente 1 ml de una solución de ácido R-mandélico /agua (0,5 M) a la temperatura ambiente. En la suspensión que se obtuvo como resultado se observó un precipitado similar a un gel. La suspensión se sonicó durante 15 minutos y se calentó a 50°C con agitación. Cuando la suspensión se agitó y se mantuvo la temperatura a 50°C, el precipitado similar a un gel se convirtió en un sólido blanco. El sólido blanco se aisló, se secó, se analizó por PXRD (véase el Ejemplo 8), y se determinó que era un R-mandelato de atrasentan anhidro (estequiometría 1:1).

Ejemplo 6: Sal de atrasentan y n-butilamina (estequiometría 1:1)

[177] Se agregó monoclórhidrato de atrasentan (11,42 mg) a una ampollita de vidrio de 2 ml que contenía una mezcla de n-butilamina (100 µL) y acetato de isopropilo (400 µL) y se disolvió mezclando con mezcladora Vortex. Luego de eliminar el solvente por evaporación en condiciones ambientes se recolectó un sólido cristalino. El sólido cristalino se analizó por PXRD (véase el Ejemplo 8) y se determinó que era una sal de atrasentan y n-butilamina anhidra (estequiometría 1:1).

[178] Aunque la sal de atrasentan y n-butilamina se pudo aislar, generalmente la n-butilamina es tóxica y una sal de n-butilamina no es una sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplo 7: Morfología de los cristales

[179] Se evaluó por microscopía la morfología de los cristales de varias sales diferentes de atrasentan y los resultados se informan a continuación en la tabla 7-A.

TABLA 7-A

SAL DE ATRASENTAN	CARACTERIZACIÓN ANALÍTICA	MORFOLOGÍA DE LOS CRISTALES
Sust. de origen	Anhidra	Agujas
Sust. de origen	Cuarto de hidrato	Agujas
Sust. de origen	Hemihidrato	Prismas
Hemi-Sulfato (estequiometría 1:1)	Monohidrato (Ejemplo 1, Experimento 2)	Agujas

SAL DE ATRASENTAN	CARACTERIZACIÓN ANALÍTICA	MORFOLOGÍA DE LOS CRISTALES
S-Mandelato (estequiometría 1:1)	Anhidro (Ejemplo 2, Experimento 4)	Prismas
S-Mandelato (estequiometría 1:1)	Cristalizado desde acetonitrilo (Ejemplo 3)	Prismas
S-Mandelato (estequiometría 1:1)	Cristalizado desde etanol (Ejemplo 3)	No se determinó
S-Mandelato (estequiometría 1:1)	Cristalizado desde piridina (Ejemplo 3)	No se determinó
S-Mandelato (estequiometría 2:1)	Hidrato (Ejemplo 4)	Prismas
R-Mandelato (estequiometría 1:1)	Anhidro (Ejemplo 5)	Prismas
n-Butilamina (estequiometría 1:1)	Anhidro (Ejemplo 6)	Barras
Clorhidrato (estequiometría 1:1)	Forma Cristalina I (informada en WO2006/034094)	Agujas
Clorhidrato (estequiometría 1:1)	Forma Cristalina II (informada en WO2006/034084)	Agujas
Clorhidrato (estequiometría 1:1)	Forma Cristalina III (informada en WO2006/034234)	Agujas

[180] Se adjuntan imágenes microscópicas de (a) atrasentan hemi-sulfato (estequiometría 1:1), monohidrato, (b) sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidra, y (c) Forma cristalina II de la sal monoclóridato de atrasentan; como Figura 1-A, Figura 1-B, y Figura 1-C, respectivamente.

Ejemplo 8: Análisis por PXRD de sales cristalinas de atrasentan

[181] Varias de las formas cristalinas de atrasentan que se mencionan en la tabla 7-A se analizaron por difracción de rayos X de polvo ("PXRD"). Específicamente, los estudios de PXRD se llevaron a cabo en un difractómetro G3000 (Inel Corp.,

Artenay, Francia) equipado con un detector curvo sensible a la posición y óptica de haces paralelos. El difractómetro se hizo funcionar con un ánodo de tubo de cobre (1,5 kW, foco fino) a 40 kV y 30 mA. Un monocromador de germanio del haz incidente proporcionó radiación $K\alpha_1$ monocromática. El difractómetro se calibró usando el haz directo atenuado en intervalos de un grado. La calibración se controló usando como estándar de referencia la posición de la línea del polvo de silicio (NIST 640c). La muestra se cargó sobre un soporte de muestra de aluminio y se niveló con un portaobjetos de vidrio. El instrumento se controló con una computadora usando el software Symphonix (Inel Corp., Artenay, Francia) y los datos se analizaron usando el software Jade (versión 6.5, Materials Data, Inc., Livermore, CA). Todos los estudios se realizaron a la temperatura ambiente (es decir, a aproximadamente 25°C).

[182] En las Tablas 8-A a 8-N se dan los parámetros significativos de los picos principales en términos de valores 2θ y las intensidades para las formas cristalinas que se analizaron. En el arte se sabe que al obtener un patrón de difracción de rayos X de polvo se pueden cometer uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de la medición (por ejemplo del equipo, de la preparación de la muestra o de la máquina que se utilice). En particular, generalmente se sabe que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de la medición y la preparación de la muestra. Por ejemplo, las personas con experiencia en la difracción de rayos X de polvo podrán notar que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra que se está probando y del tipo y de los ajustes del instrumento que se utilice. Una persona con experiencia también podrá notar que la posición de las reflexiones puede ser afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractómetro y de la calibración del cero del difractómetro. La planitud de la superficie de la muestra también puede tener un efecto sobre los resultados. Una persona con experiencia en el arte apreciará que los datos del patrón de difracción que se presentan a continuación no se deben entender como absolutos y que cualquier forma cristalina que provea un patrón de difracción del polvo sustancialmente idéntico a aquellas que se divulgan a continuación se encuentra

dentro del alcance de la presente invención (por mayor información véase Jenkins, R & Snyder, R.L. '*Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*' John Wiley & Sons, 1996).

Tabla 8-A: Lista de picos de PXRD
Sal hemi-sulfato (estequiometría 1:1), monohidrato

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
5,5	100,0
7,3	7,1
8,3	31,8
11,0	2,1
11,8	1,8
13,1	3,7
16,0	4,4
16,5	11,0
16,8	13,7
17,1	7,4
19,0	7,2
19,3	9,1
19,8	7,1
22,1	9,1
23,8	13,8
25,8	9,1

[183] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-A se muestra gráficamente en la Figura 2-A.

Tabla 8-B: Lista de picos de PXRD
Sal S-mandelato (estequiometría 1:1), anhidra

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
5,5	100,0
8,4	7,3

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
9,1	10,9
9,7	62,9
10,3	12,8
11,2	2,5
11,8	4,8
12,1	51,5
13,7	12,0
14,2	11,3
16,1	26,2
16,3	23,7
17,7	14,1
18,0	37,5
18,4	37,0
19,4	94,6
20,0	26,5
20,6	10,7
20,8	33,1
21,2	23,2
22,3	20,1
23,0	37,7
23,9	20,8
24,2	17,3

[184] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-B se muestra gráficamente en la Figura 2-B.

Tabla 8-C: Lista de picos de PXRD

Sal S-mandelato (estequiometría 1:1)—Cristalizada desde acetonitrilo

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
6,0	100,0

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
7,7	0,6
9,0	1,8
9,2	0,6
10,0	6,6
12,1	1,8
12,5	1,8
13,9	8,6
14,4	8,7
15,7	3,5
16,1	2,5
16,4	2,4
17,5	9,1
18,3	4,9
20,2	2,0
21,0	5,5
23,8	7,6

[185] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-C se muestra gráficamente en la Figura 2-C.

Tabla 8-D: Lista de picos de PXRD

Sal S-mandelato (estequiometría 1:1)—Cristalizada desde etanol

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
6,0	100,0
6,7	10,2
8,4	30,3
9,6	2,2
12,1	35,8
13,0	10,3
13,6	15,4

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
15,6	9,4
16,9	5,4
18,5	8,9
19,4	6,4
20,3	6,2
20,5	6,2
21,1	13,1
21,6	7,6
22,1	8,9
22,8	5,6

[186] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-D se muestra gráficamente en la Figura 2-D.

Tabla 8-E: Lista de picos de PXRD

Sal S-mandelato (estequiometría 1:1)—Cristalizada desde piridina

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
6,7	17,2
11,6	22,4
13,0	9,6
13,4	8,7
15,0	4,6
16,9	2,0
17,4	17,9
18,5	1,5
19,1	3,2
20,2	100,0
21,6	3,9
22,4	14,4
22,6	19,3

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
23,4	12,0

[187] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-E se muestra gráficamente en la Figura 2-E.

Tabla 8-F: Lista de picos de PXRD

Sal S-mandelato (estequiometría 2:1), Hidrato

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
4,5	100,0
6,7	5,9
8,2	7,3
8,6	84,8
9,1	27,5
9,5	19,5
10,7	19,4
11,7	13,2
12,3	17,6
13,4	14,9
14,1	19,9
17,2	15,0
17,4	15,1
18,1	95,1
18,5	19,4
18,7	73,5
19,2	16,1
19,6	12,2
20,3	13,4
20,7	17,9
21,6	24,5
22,0	15,1

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
24,0	15,3
24,2	12,3

[188] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-F se muestra gráficamente en la Figura 2-F.

Tabla 8-G: Lista de picos de PXRD
Sal R-mandelato (estequiometría 1:1), anhidra

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
5,7	100,0
8,2	32,7
8,6	25,3
10,1	16,7
11,5	15,3
11,8	49,0
16,2	42,7
16,4	12,1
16,8	18,5
18,4	28,1
18,7	47,1
19,3	36,5
20,2	16,3
20,9	62,4
21,8	10,0
23,4	26,4
24,7	18,7
25,3	20,7

[189] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-G se muestra gráficamente en la Figura 2-G.

Tabla 8-H: Lista de picos de PXRD

Sal con n-butilamina (estequiometría 1:1), anhidra

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
5,4	2,9
7,6	100,0
7,8	83,9
8,5	4,0
8,7	4,9
10,9	40,1
13,8	14,5
14,3	88,2
14,8	68,8
15,2	23,9
17,6	40,3
17,9	23,2
18,3	97,4
18,5	25,4
19,5	20,6
20,0	65,8
20,9	35,9
21,3	33,0
22,0	37,0
22,3	38,7
22,7	43,4
23,7	21,4
23,9	25,5
24,3	23,7
24,8	50,7

[190] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-H se muestra gráficamente en la Figura 2-H.

Tabla 8-I: Lista de picos de PXRDSust. de origen, anhidra

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
1,305	6,7
1,634	5,5
7,168	25,5
8,759	16,0
11,314	100,0
12,142	7,4
14,327	20,2
15,002	19,2
15,638	11,5
16,457	8,4
17,388	86,8
19,625	5,4
19,986	11,6
20,151	28,6
20,469	7,8
20,929	41,7
21,575	51,5
22,750	15,3
23,161	14,4
23,773	14,9
24,816	9,1
26,382	17,8

[191] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-I se muestra gráficamente en la Figura 2-I.

Tabla 8-J: Lista de picos de PXRDSust. de origen, cuarto de hidrato

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
3,7	100,0
7,5	7,1
8,4	32,1
9,9	22,0
10,2	4,0
11,2	2,5
12,0	6,1
13,4	4,2
14,1	5,2
16,4	9,5
16,7	6,6
18,0	23,3
18,5	30,0
19,5	9,5
22,2	16,6
22,6	35,7
24,8	13,2
25,8	15,6

[192] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-J se muestra gráficamente en la Figura 2-J.

Tabla 8-K: Lista de picos de PXRD

Sust. de origen, hemihidrato

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
3,6	100,0
8,6	8,5
8,9	8,8
9,1	6,6
9,3	2,9

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
10,0	8,0
10,7	4,6
10,9	6,0
12,2	9,2
13,1	6,8
14,9	3,8
15,2	4,5
15,5	3,1
16,0	16,4
17,3	3,0
17,7	8,4
18,0	9,0
18,3	9,4
19,6	12,8
20,2	6,3
21,3	30,0
21,9	23,2

[193] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-K se muestra gráficamente en la Figura 2-K.

Tabla 8-L: Lista de picos de PXRD

Sal monoclorhidrato, Forma Cristalina I

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
8,3	100,0
9,7	97,9
10,1	58,9
10,9	27,5
11,8	7,0
12,1	8,3

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
13,1	75,6
13,5	25,9
14,8	20,2
15,7	46,7
16,1	22,0
16,7	42,4
17,2	46,6
17,5	22,8
19,5	47,7
20,2	11,0
20,7	26,8
21,8	11,4
22,6	33,5
23,2	29,2
24,2	27,6

[194] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-L se muestra gráficamente en la Figura 2-L.

Tabla 8-M: Lista de picos de PXRD

Sal monoclorhidrato, Forma Cristalina II

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
8,3	100,0
9,7	97,9
10,1	58,9
10,9	27,5
13,1	75,6
13,5	25,9
14,8	20,2
15,7	46,7

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
16,1	22,0
16,7	42,4
17,2	46,6
17,5	22,8
19,5	47,7
20,2	11,0
20,7	26,8
21,8	11,4
22,6	33,5
23,2	29,2
24,2	27,6

[195] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-M se muestra gráficamente en la Figura 2-M.

Tabla 8-N: Lista de picos de PXRD

Sal monoclóridato, Forma Cristalina III

POSICIÓN DEL PICO ($^{\circ}2\theta$)	INTENSIDAD RELATIVA
6,7	79,6
8,5	27,4
10,0	3,6
11,2	6,9
12,9	4,4
15,7	25,1
16,1	4,7
17,1	12,9
19,3	10,0
20,1	6,0
20,7	23,3
22,0	80,2

[196] El patrón de PXRD correspondiente a los datos que se informan en la tabla 8-N se muestra gráficamente en la Figura 2-N.

Ejemplo 9: Parámetros de celda unidad

[197] Se determinaron los parámetros de celda unidad y se informan a continuación en las tablas 9-A, 9-B, y 9-C para la sal hemi-sulfato (estequiometría 1:1), monohidrato; la sal de n-butilamina (estequiometría 1:1), anhidra; y la sal S-mandelato (estequiometría 1:1), anhidra, respectivamente.

[198] Se recolectaron datos de difracción de rayos X en un único cristal usando un difractómetro Bruker Apex II (Bruker AXS, Madison, WI) equipado con un detector de área Apex II CCD. El difractómetro se hizo funcionar con un ánodo de tubo de molibdeno (2,0 kW foco fino) a 50 kV y 40 mA. Un monocromador de haz incidente sobre silicio proporcionó radiación Mo-K α 1 monocromática. Los datos se recolectaron bajo una corriente de gas nitrógeno frío a 100 K usando un dispositivo Kryoflex para baja temperatura (Bruker AXS, Madison, WI). El diámetro del haz para la recolección de datos fue de 5 mm y la distancia al detector de 6 cm. La alineación del goniómetro se controló usando un cristal esférico de 2-dimetilsulfuranilideno-1,3-indanodiona (ILIDA). El instrumento se controló con una computadora usando los programas de software BIS y Apex 2 (Bruker AXS, Madison, WI). Los datos se analizaron usando el software Apex 2 (Versión 2011, 2-0, Bruker AXS, Madison, WI).

Tabla 9-A: Parámetros de celda unidad

Sal hemi-sulfato (estequiometría 1:1), monohidrato

Tipo de red cristalina	Monoclínico
Grupo espacial	C2
a (Å)	32,47
b (Å)	5,628
c (Å)	15,891
α (°)	90
β (°)	97,449
γ (°)	90

Volumen ($\text{\AA}^3$)	2879,43
Z	4

Tabla 9-B: Parámetros de celda unidad

Sal con n-butilamina (estequiometría 1:1), anhidra

Tipo de red cristalina	Ortorrómbica
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
a ($\text{\AA}$)	6,437
b ($\text{\AA}$)	22,601
c ($\text{\AA}$)	23,324
α ($^\circ$)	90
β ($^\circ$)	90
γ ($^\circ$)	90
Volumen ($\text{\AA}^3$)	3393,24
Z	4

Tabla 9-C: Parámetros de celda unidad

Sal S-mandelato (estequiometría 1:1), anhidra

Tipo de red cristalina	Ortorrómbica
Grupo espacial	$P\ 212121$
a ($\text{\AA}$)	9,954 (2)
b ($\text{\AA}$)	11,049 (2)
c ($\text{\AA}$)	30,861 (6)
α ($^\circ$)	90,00
β ($^\circ$)	90,00
γ ($^\circ$)	90,00
Volumen ($\text{\AA}^3$)	3394 (1)
Z	4

* * *

[199] A no ser que se indique otra cosa, en cada uno de los siguientes Ejemplos: (a) el atrasentan en su forma de origen que se probó fue el hemihidrato, (b)

la sal clorhidrato de atrasentan que se probó era la forma cristalina II de la sal monoclóridato, y (c) la sal mandelato de atrasentan que se probó era la sal S-mandelato anhidra (estequiometría 1:1).

Ejemplo 10: Densidad aparente

[200] Se realiza un estudio para evaluar la densidad aparente, densidad compactada, y las propiedades de flujo del atrasentan en su forma de origen, de la sal mandelato de atrasentan, y de la sal clorhidrato de atrasentan.

A. Métodos generales

[201] Densidad aparente y compactada se miden siguiendo las directrices de la *United States Pharmacopeia and National Formulary* (USP <616>). Se agregan aproximadamente 60 ml de cada muestra a un cilindro graduado de 100 ml. El polvo se nivela cuidadosamente sin compactar, y el volumen se lee directamente del cilindro y se utiliza para calcular la densidad aparente de acuerdo con la relación: masa/volumen. Luego, el cilindro que contiene la muestra de polvo se golpetea mecánicamente usando un medidor de densidad compactada VanKel (Modelo 50-1200, Varian, Inc., Palo Alto, CA) hasta que no hay cambio de volumen. Luego se lee el volumen de la muestra y se utiliza para calcular la densidad compactada.

[202] Las propiedades de flujo de cada muestra se caracterizan usando una máquina medidora de fuerzas de cizalla con celda anular de Schulze RST-XS (Dietmar Schulze Schüttgutmesstechnik, Wolfenbüttel, Alemania). Se utiliza una celda anular estándar con un área en sección transversal de 24 cm^2 y un volumen de 30 cm^3 para medir los lugares de plastificación. Todos los experimentos se llevan a cabo a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y $33 \pm 2\%$ de humedad relativa para minimizar los efectos de la temperatura y la humedad sobre las propiedades de flujo. Durante cada medición, el polvo primero se somete a un esfuerzo de cizalla previo bajo un esfuerzo previo a la consolidación hasta alcanzar un estado estacionario. El polvo sometido a un esfuerzo de cizalla previo se somete luego a un esfuerzo de cizalla bajo una tensión normal. Así, se obtiene un gráfico de la carga máxima de ruptura en función de la tensión normal en un punto de cizalla del lugar de plastificación. Para medir otro punto de cizalla del lugar de plastificación, luego la muestra se somete nuevamente a un esfuerzo de cizalla

previo bajo el mismo esfuerzo previo a la consolidación y se somete a un esfuerzo de cizalla bajo una tensión normal creciente hasta el colapso. Luego se grafica el lugar de plastificación completo a través de todos los puntos de cizalla medidos.

[203] En este estudio, el procedimiento se realiza por triplicado aplicando esfuerzos previos a la consolidación de 1 kPa y cuatro niveles de tensión normal espaciados igualmente entre 20 y 60% del esfuerzo previo a la consolidación. De cada lugar de plastificación, se obtienen la máxima tensión principal (σ_1) y la carga de rotura no confinada (f_c) dibujando dos círculos de tensión crítica de Mohr con el software RST-CONTROL 95 (Dietmar Schulze Schüttgutmesstechnik, Wolfenbüttel, Alemania). La máxima tensión principal (σ_1) se obtiene como resultado del círculo de tensión de Mohr que es tangente al lugar de la plastificación e interseca el punto de las tensiones normal y de cizalla en un flujo en el estado estacionario. La carga de rotura no confinada (f_c) se obtiene porque el círculo de tensión de Mohr es tangente al lugar de plastificación y atraviesa el origen. El coeficiente de la función de flujo ($FFC = \sigma_1 / f_c$) se utiliza para caracterizar el flujo de un polvo.

B. Medición de la densidad aparente y la densidad compactada

[204] Se midieron la densidad aparente y la densidad compactada en muestras de los siguientes materiales: (i) sal clorhidrato de atrasentan sin moler con la morfología y distribución de tamaños de partícula que se dan más adelante en la tabla 10; y (ii) sal mandelato de atrasentan sin moler con la morfología y distribución de tamaños de partícula que se dan más adelante en la tabla 10. Cada muestra tenía un contenido de humedad menor del 2% en peso con un 80% de humedad relativa. La densidad aparente se midió de acuerdo con el método I de medición de densidad aparente, de las *United States Pharmacopeia and National Formulary Guidelines* (USP <616>) excepto que se rellenó un cilindro de 100 ml con la muestra para las muestras. La densidad compactada se midió de acuerdo con el método I de medición de densidad compactada, de las *United States Pharmacopeia and National Formulary Guidelines* (USP <616>) excepto que se rellenó un cilindro de 100 ml con la muestra para las muestras. Los resultados se informan a continuación en la tabla 10.

Tabla 10: Densidad aparente y densidad compactada

SAL		CLORHIDRATO	MANDELATO
MORFOLOGÍA		Aguja	Prismático
DESCRIPCIÓN		Sin moler	Sin moler
DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑOS DE PARTÍCULA	D10 (μm)	6,0	16
	D50 (μm)	20	49
	D90 (μm)	86	141
DENSIDAD APARENTE (g/ml)		0,11	0,25
DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)		0,20	0,40

Ejemplo 11: Estabilidad oxidativa

[205] Se realizó un estudio para evaluar la estabilidad oxidativa del atrasentan en su forma de origen, la sal mandelato de atrasentan, y la sal clorhidrato de atrasentan.

[206] Se dispuso aproximadamente 1 mg de cada sólido en una ampollita de vidrio de 4 ml y en otra ampollita de 4 ml se dispusieron aproximadamente 10 mg de co-cristal de urea- H_2O_2 . Luego las dos ampollitas se conectaron con un conector (conector Kontes, 13-425X13-425, apt NO 747205-1313) y se dejaron en un horno a 40°C durante siete días. Se prepararon muestras de blanco disponiendo aproximadamente 1 mg de cada compuesto en una ampollita de 4 ml y luego almacenando la ampollita en un congelador a aproximadamente -20°C durante el mismo período de tiempo. Las muestras del horno y los blancos del congelador se analizaron al mismo tiempo por HPLC. Las condiciones de la HPLC se resumen a continuación en la tabla 11-A. Los datos medidos se informan a continuación en la tabla 11-B y en la Figura 3 se muestran los datos normalizados de la tabla 11-B como un gráfico de barras.

Tabla 11-A: Condiciones de la HPLC

MÉTODO DE HPLC		
Columna	YMC, 150mm x 4,6mm, rellena con partículas esféricas 3µm C4, tamaño de poro de 120Å	
Caudal	1ml/min	
Temperatura de la columna	17°C	
Volumen de inyección	20 µl	
Longitud de onda del detector	234 nm	
GRADIENTE		
Fase móvil A	pH 2,0 Solución de ácido perclórico: Ajuste del pH de agua Milli-Q a pH 2,0 usando ácido perclórico	
Fase móvil B	Acetonitrilo	
Tiempo (minutos)	Solución de ácido perclórico (%)	Acetonitrilo (%)
0	70	30
5	70	30
45	45	55
75	45	55
77	70	30
90	70	30

Tabla 11-B: Datos de estabilidad oxidativa

MUESTRA	CONC. (mg/ml)	PESO RECUP. (mg)	PESO INICIAL (mg)	RECUP. (%)	PROM. (%)	Desv. est.	% PROM. (NORM.)	PROP. RECUP. MUESTRA (%)
Sust. de origen Blanco 1	29,126	1,165	1,13	103,10	102,26	0,84	89,56	
Sust. de origen Blanco 2	27,867	1,115	1,09	102,26				
Sust. de origen Blanco 3	27,636	1,105	1,09	101,42				
Sust. de origen Muestra 1	22,737	0,909	0,97	93,76	91,58	2,20		91,69
Sust. de origen Muestra 2	21,760	0,870	0,95	91,62				89,60

MUESTRA	CONC. (mg/ml)	PESO RECUP. (mg)	PESO INICIAL (mg)	RECUP. (%)	PROM. (%)	Desv. est.	% PROM. (NORM.)	PROP. RECUP. MUESTRA (%)
Sust. de origen Muestra 3	24,577	0,983	1,1	89,37				87,39
Clorhidrato Blanco 1	26,127	1,045	1,08	96,77	96,09	0,60	89,48	
Clorhidrato Blanco 2	30,687	1,227	1,28	95,90				
Clorhidrato Blanco 3	29,160	1,166	1,22	95,61				
Clorhidrato Muestra 1	21,029	0,841	0,96	87,62	85,98	2,49		91,18

MUESTRA	CONC. (mg/ml)	PESO RECUP. (mg)	PESO INICIAL (mg)	RECUP. (%)	PROM. (%)	Desv. est.	% PROM. (NORM.)	PROP. RECUP. MUESTRA (%)
Clorhidrato Muestra 2	24,637	0,985	1,13	87,21				90,76
Clorhidrato Muestra 3	22,856	0,914	1,1	83,11				86,49
Mandelato Blanco 1	22,676	0,907	1,07	84,77	80,14	4,18	99,30	
Mandelato Blanco 2	20,545	0,822	1,04	79,02				
Mandelato Blanco 3	19,349	0,774	1,01	76,63				

MUESTRA	CONC. (mg/ml)	PESO RECUP. (mg)	PESO INICIAL (mg)	RECUP. (%)	PROM. (%)	Desv. est.	% PROM. (NORM.)	PROP. RECUP. MUESTRA (%)
Mandelato Muestra 1	22,248	0,890	1,08	82,40	79,58	3,50		102,82
Mandelato Muestra 2	20,975	0,839	1,04	80,67				100,66
Mandelato Muestra 3	22,856	0,914	1,1	83,11				94,41

[207] La estabilidad oxidativa datos que se informó en la tabla 11-B se evaluó adicionalmente mediante un análisis ANOVA. Los resultados del ANOVA se informan a continuación en la tabla 11-C.

Tabla 11-C: Análisis ANOVA

	ESTIMACIÓN	DESV. ESTÁNDAR	VALOR t	Pr (> t)
(Ordenada al origen)	0,99297	0,01839	54,008	2,71 E-09
Sal clorhidrato-Sal mandelato	-0,09822	0,02600	-3,777	0,00921
Atrasentan en su forma de origen-Sal mandelato	-0,09738	0,02600	-3,745	0,00956

[208] Los datos muestran que la sal mandelato tuvieron una proporción de recuperación de la muestra que estadísticamente fue significativamente mayor que la sal clorhidrato y el atrasentan en su forma de origen y, por lo tanto, tuvieron una mayor estabilidad oxidativa que el atrasentan en su forma de origen y que la sal clorhidrato.

Ejemplo 12: Velocidad de disolución intrínseca (Función del pH)

[209] Se realizó un estudio para evaluar la velocidad de disolución intrínseca en función del pH para dos diferentes formas cristalinas de morfología prismática (atrasentan en su forma de origen y sal mandelato de atrasentan).

[210] Se prepararon aproximadamente 100 mg de la muestra de prueba comprimiendo la muestra en una matriz de acero inoxidable con una fuerza de 1100 libras con a tiempo de permanencia de un minuto para formar un gránulo. La matriz (diámetro: 0,373 pulgada, área: 0,704 cm²) que contenía el pellet se sumergió en 250 ml de un medio para la prueba de disolución amortiguador de pH al fosfato con un pH de 2,0, 5,0, o 7,4. El medio se agitó con una mezcladora de paletas a 50 rpm y se mantuvo a 37°C. Para medir la concentración del material de muestra en el medio, se utilizó una sonda de inmersión de fibra óptica (µDiss Profile, pION Inc) para monitorear la absorbancia en el UV en función del tiempo. Los datos medidos se informan a

continuación, en la tabla 12-A y se muestran gráficamente en la Figura 4.

Tabla 12-A: Velocidad de disolución intrínseca ("IDR")

pH	IDR DEL MANDELATO** (mg/min/cm ²)	IDR SUST. DE ORIGEN ** (mg/min/cm ²)
2,0	1,0 x 10 ⁻¹ 6,9 x 10 ⁻²	2,7 x 10 ⁻² (n = 1)
5,0	2,1 x 10 ⁻² 1,8 x 10 ⁻²	5,1 x 10 ⁻³ 5,4 x 10 ⁻³
7,4	1,1 x 10 ⁻¹ 1,0 x 10 ⁻¹	3,6 x 10 ⁻² (n = 1)

** Datos informados para dos corridas (es decir, n = 2) a no ser que se indique otra cosa.

[211] Los datos de disolución intrínseca que se informan en la tabla 12-A se evaluaron adicionalmente usando un análisis por prueba t pareada que dio los siguientes resultados:

$$\begin{aligned}
 t &= 2,6645 \\
 df &= 3 \\
 \text{valor } p &= 0,03802 (< 0,05).
 \end{aligned}$$

[212] La sal S-mandelato mostró una velocidad de disolución intrínseca estadísticamente mayor que el correspondiente atrasentan en su forma de origen.

Ejemplo 13: Velocidad de disolución intrínseca (Función de la [Cl⁻])

[213] Se realizó un estudio para evaluar la velocidad de disolución intrínseca en función de la concentración del ion cloruro ([Cl⁻]) para la sal mandelato de atrasentan y la sal clorhidrato de atrasentan.

[214] Se prepararon aproximadamente 100 mg de la muestra que se probó comprimiendo la muestra en una matriz de acero inoxidable con una fuerza de 1100 libras con un tiempo de permanencia de un minuto para formar un gránulo. La matriz (diámetro: 0,373 pulgada, área: 0,704 cm²) que contenía el pellet se sumergió en 250 ml de un medio para la prueba de disolución amortiguador de pH al fosfato con un pH

de 2,0 y una concentración del ion cloruro 0 M, 0,017 M, o 0,17 M. El medio se agitó con una mezcladora de paletas a 50 rpm y se mantuvo a 37 °C. Para medir la concentración del material de muestra en el medio de prueba, se utilizó una sonda de inmersión de fibra óptica (μ Diss Profile, pION Inc) para monitor la absorbancia en el UV en función del tiempo. Los datos medidos se informan a continuación en la tabla 13-A y se muestran gráficamente en la Figura 5.

Tabla 13-A: Velocidad de disolución intrínseca ("IDR")

[Cl ⁻] (M)	IDR DEL CLORHIDRATO (mg/min/cm ²)	IDR DEL MANDELATO (mg/min/cm ²)
0,17	$4,2 \times 10^{-2}$ (n=1)	$8,3 \times 10^{-2}$ (n=3)**
0,017	$1,3 \times 10^{-1}$ (n=1)	$1,0 \times 10^{-1}$ (n=1)
0,0	$1,4 \times 10^{-1}$ (n=1)	$1,0 \times 10^{-1}$ (n=1)

** Los valores medidos fueron $8,2 \times 10^{-2}$, $8,6 \times 10^{-2}$, y $8,0 \times 10^{-2}$.

[215] Los datos de disolución intrínseca que se informaron en la tabla 13-A se evaluaron adicionalmente usando un análisis de regresión lineal. Los resultados del análisis de regresión lineal se informan en la tabla 13-B.

Tabla 13-B: Análisis de regresión lineal

MODELO SAL MANDELATO: IDR=a1+b1 x [Cl ⁻]	MODELO SAL CLORHIDRATO: IDR=a2+b2 x [Cl ⁻]
a1= 0,103458	a2= 0,1377269
b1=-0,122241	b2 =-0,5608597
valor p=0,00383	valor p= 0,00934
Diferencia de pendiente (b1-b2) = 0,4386 (valor p < 0,0001)	

[216] La sal S-mandelato mostró una pendiente estadísticamente menor que la sal clorhidrato en el análisis de regresión lineal, lo que indica que la velocidad de disolución intrínseca de la sal mandelato es menos sensible a la concentración del ion cloruro que la velocidad de disolución intrínseca de la sal clorhidrato.

Ejemplo 14: Corrosividad (Suspensión a 50°C)

[217] Se realizó un estudio para evaluar la corrosividad de una sal mandelato de atrasentan y una sal clorhidrato de atrasentan. La prueba se realizó de acuerdo con la Práctica G31-72 de la American Society for Testing and Materials (ASTM) “*Standard Practice for Laboratory Immersion Corrosion Testing of Metals*” (Reaprobada en 2004) (véase el Annual Book of ASTM (American Society for Testing and Materials) Standards, Vol. 03,02, 2004).

[218] Se pulieron a mano seis probetas de acero inoxidable 316LW (soldadas) y se estamparon con marcas de identificación. Luego se lavaron en un baño ultrasónico con detergente durante quince minutos, se enjuagaron con agua corriente, se enjuagaron con acetona, y luego se secaron. Las dimensiones de cada probeta se midieron usando un calibre digital con una precisión de $\pm 0,05$ mm. Las probetas se pesaron con una balanza analítica con una precisión de $\pm 0,1$ mg.

[219] Tres de las probetas se sumergieron por completo en la fase líquida de una suspensión de la sal mandelato de atrasentan (una suspensión acuosa que contenía 9,545% en peso de sal mandelato de atrasentan y 8,8% en peso de HPMC E5). Las tres probetas restantes se sumergieron por completo en la fase líquida de una suspensión de la sal monoclóridrato de atrasentan (una suspensión acuosa que contenía 7,215% en peso de sal monoclóridrato de atrasentan y 8,8% en peso de HPMC E5). Las suspensiones se agitaron usando un agitador con barra magnética y se mantuvieron a 50°C. Luego de los días 1, 5, y 15, se retiraron de cada suspensión una probeta y 5 ml de la suspensión expuesta. Se observó y registró el aspecto de las probetas que se retiraron. Luego las probetas se lavaron en un baño ultrasónico con detergente durante quince minutos, se enjuagaron con agua corriente, se enjuagaron con acetona, se secaron, y se pesaron.

[220] La velocidad de la corrosión (pulgadas por año, “IPY”, por las siglas en inglés de *Inches Per Year*) se calculó usando la siguiente fórmula (véase el Annual Book de la ASTM (American Society for Testing and Materials) Standards, Vol. 03,02, 2004):

$$\text{Velocidad de la corrosión} = \frac{3450 \times \Delta W}{A \times t \times \rho}$$

donde:

ΔW	=	pérdida de peso (g)
A	=	área superficial de la probeta (cm ²)
t	=	duración del experimento (horas)
ρ	=	densidad de la probeta (g/cm ³)

[221] Las condiciones de la prueba de corrosividad y los resultados para las dos suspensiones se informan a continuación en las tablas 14-A y 14-B. En la siguiente tabla 14-C (que se reproduce de *Corrosion Resistance Tables, Fourth Edition, Revised and Expanded*, editado por Philip A. Schweitzer, 1995) provee una guía general para interpretar los resultados de corrosión de la prueba para muestras de metal a la temperatura de las pruebas.

Tabla 14-A: Resultados de corrosión para la suspensión de sal mandelato

	PROBETA B	PROBETA A	PROBETA C
Duración de la prueba (h)	24	120	360
Longitud (cm)	3,716	3,771	3,771
Ancho (cm)	1,585	1,616	1,618
Espesor (cm)	0,292	0,306	0,303
Área superficial (cm ²)	14,88	15,48	15,47
Peso inicial (g)	12,9573	14,0885	13,5392
Peso final (g)	12,957	14,0881	13,5387
Cambio de peso (g)	0,0003	0,0004	0,0005
Velocidad de la corrosión (IPY)	$3,63 \times 10^{-4}$	$9,31 \times 10^{-5}$	$3,88 \times 10^{-5}$
Aspecto	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

Tabla 14-B: Resultados de corrosión para la suspensión de sal clorhidrato

	PROBETA F	PROBETA E	PROBETA D
Duración de la prueba (h)	24	120	360

Longitud (cm)	3,669	3,718	3,769
Ancho (cm)	1,59	1,596	1,597
Espesor (cm)	0,296	0,298	0,297
Área superficial (cm ²)	14,78	15,04	15,23
Peso inicial (g)	12,8682	12,9074	13,4665
Peso final (g)	12,868	12,9073	13,4653
Cambio de peso (g)	0,0002	0,0001	0,0012
Velocidad de la corrosión (IPY)	$2,44 \times 10^{-4}$	$2,40 \times 10^{-5}$	$9,47 \times 10^{-5}$
Aspecto	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

Tabla 14-C: Guía de corrosión

RESISTENCIA A LA CORROSIÓN	VELOCIDAD DE LA CORROSIÓN
Excelente	$\leq 2,0 \times 10^{-3}$ pulgada/año
Buena	$\leq 2,0 \times 10^{-2}$ pulgada/año
Satisfactoria	$\leq 5,0 \times 10^{-2}$ pulgada/año
No satisfactoria	$\geq 5,0 \times 10^{-2}$ pulgada/año

Ejemplo 15: Corrosividad (Suspensión a 75°C)

[222] Se realizó un segundo estudio para evaluar la corrosividad de una sal mandelato de atrasentan y una sal clorhidrato de atrasentan. La prueba se realizó de acuerdo con el Annual Book de ASTM (American Society for Testing and Materials) Standards, Vol. 03.02, 2004.

[223] Se pulieron a mano seis probetas de acero inoxidable 316LW (soldadas) y se estamparon con marcas de identificación. Luego se lavaron en un baño ultrasónico con detergente durante quince minutos, se enjuagaron con agua corriente, se enjuagaron con acetona, y luego se secaron. Las dimensiones de cada probeta se midieron usando un calibre digital con una precisión de $\pm 0,05$ mm. Las probetas se pesaron con un balanza analítica con una precisión de $\pm 0,1$ mg.

[224] Tres de las probetas se sumergieron por completo en la fase líquida de una suspensión de la sal mandelato de atrasentan y las tres probetas restantes se

sumergieron por completo en la fase líquida de una suspensión de la sal monoclóridato de atrasentan. Las composiciones de las suspensiones de sal se describen a continuación en las tablas 15-A y 15-B.

Tabla 15-A: Composición de la suspensión de sal mandelato

COMPONENTE DE LA SUSPENSIÓN	PESO REAL (g)	PORCENTAJE EN PESO
Mandelato de atrasentan (662,8 g/mol)	5,7125	27,53
HPMC E5 (8,8% solución que se agregó)	0,3555	1,71
Lactosa MH normal	6,0085	28,96
Agua	8,6745	41,80
Total	20,751	100,00

Tabla 15-B: Composición de la suspensión de sal clorhidrato

COMPONENTE DE LA SUSPENSIÓN	PESO REAL (g)	PORCENTAJE EN PESO
Monoclóridato de atrasentan (547,1 g/mol)	4,3089	18,24
HPMC E5 (8,8% solución que se agregó)	0,35728	1,51
Lactosa MH normal	6,043	25,58
Agua	12,91272	54,66
Total	23,6219	100,00

[225] Las suspensiones se dispusieron en un horno y se mantuvieron a 75°C. Cada semana se retiró una probeta de cada suspensión. Se observó y registró el aspecto de las probetas que se retiraron. Luego se lavaron las probetas en un baño ultrasónico con detergente durante quince minutos, se enjuagaron con agua corriente, se enjuagaron con acetona, se secaron, y se pesaron.

[226] La velocidad de la corrosión se calculó de la misma manera que se expuso en el Ejemplo 14. Las condiciones de la prueba de corrosividad y los

resultados para las dos suspensiones se resumen en las tablas 15-C y 15-D.

Tabla 15-C: Resultados de corrosión para la suspensión de sal mandelato

DETALLES DE LA PRUEBA			
Tipo de probeta	SS316LW		
Densidad (g/cm3)	7,98		
DETALLES DE LA PROBETA			
	F	E	D
Lugar			
Longitud (cm)	3,768	3,71	3,715
Ancho (cm)	1,588	1,581	1,577
Espesor (cm)	0,312	0,29	0,294
Peso inicial (g)	13,8479	12,8965	12,7577
Peso final (g)	13,8478	12,8961	12,7565
Aspecto	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
RESULTADOS DE LA PRUEBA			
Tiempo (horas)	169,25	337,92	570,75
Área superficial (cm²)	15,31	14,80	14,83
Cambio de peso (g)	-0,0001	-0,0004	-0,0012
Velocidad de la corrosión (IPY)	1,67× 10-5	3,46× 10-5	6,13× 10-5

Tabla 15-D: Resultados de corrosión para la suspensión de sal clorhidrato

DETALLES DE LA PRUEBA			
Tipo de probeta	SS316LW		
Densidad (g/cm3)	7,98		
DETALLES DE LA PROBETA			
	A	C	B
Lugar			
Longitud (cm)	3,748	3,639	3,726
Ancho (cm)	1,599	1,586	1,579

Espesor (cm)	0,308	0,301	0,293
Peso inicial (g)	13,9433	12,8431	12,8826
Peso final (g)	13,9424	12,8405	12,8776
Aspecto	Sin cambios	Sin cambios	Ataque visible en la soldadura
RESULTADOS DE LA PRUEBA			
Tiempo (horas)	169,25	337,92	570,75
Área superficial (cm ²)	15,28	14,69	14,88
Cambio de peso (g)	-0,0009	-0,0026	-0,0050
Velocidad de la corrosión (IPY)	$1,50 \times 10^{-4}$	$2,26 \times 10^{-4}$	$2,55 \times 10^{-4}$

Ejemplo 16: Isoterma de sorción de humedad

[227] Se realizó un estudio para evaluar las isotermas de sorción de humedad de una sal hemi-sulfato de atrasentan (estequiometría 1:1), como monohidrato, y sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidra. Se cargó una muestra (aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg) del polvo para probar sobre la bandeja tarada de un analizador gravimétrico de sorción dinámica de agua DVS Advantage (Surface Measurement Systems Ltd, Alpertown, Reino Unido). La isoterma de sorción de humedad de cada muestra se tomó con intervalos del 10% de humedad relativa ajustando la humedad relativa de la siguiente manera: (a) 0% a 90% a 0% a 90% a 40% para la sal hemi-sulfato, y (b) 0% a 90% a 0% para la sal S-mandelato. Para cada paso, los criterios dm/dt fueron 0,001% durante 5 minutos con un mínimo tiempo de dm/dt de 30 minutos y un máximo dm/dt de 120 minutos. Los datos se tomaron isotérmicamente a 25 °C con un caudal de nitrógeno de 200 cm³/minuto. La muestra se mantuvo con un 30% de humedad relativa y se analizó por PXRD. Las isotermas de sorción de humedad generadas para las muestras de hemi-sulfato y de la sal S-mandelato se muestran en la Figura 6-A y la Figura 6-B, respectivamente. La sal hemi-sulfato mostró una conversión parcial de la forma hidrato a la forma anhidra a medida que la humedad relativa se redujo hasta menos del 10%.

Ejemplo 17: Calorimetría de barrido diferencial

[228] Se analizaron por Calorimetría de barrido diferencial (“DSC”) la sal hemi-sulfato de atrasentan (estequiometría 1:1), como monohidrato, y la sal S-mandelato de atrasentan (estequiometría 1:1), anhidra. Se utilizó un calorímetro diferencial de barrido (Q-2000, TA Instruments, New Castle, DE) equipado con el software Universal Analysis 2000 (Versión 4.5A, TA Instruments, New Castle, DE) para determinar las trazas térmicas de DSC. El eje de temperatura se calibró con estándares de bifenilo, indio, y estaño. La constante de celda se calibró con indio. A no ser que se diga otra cosa, la muestra (entre 2 y 5 mg) se encapsuló en una bandeja de aluminio ventilada, y se calentó con una velocidad de 10 °C/minuto bajo un flujo de gas nitrógeno de 50 ml/minuto durante el estudio. Las curvas de DSC generadas para las muestras de hemi-sulfato y sal S-mandelato se muestran en la Figura 7-A y la Figura 7-B, respectivamente.

* * * * *

[229] Todas las referencias (patentes y no patentes) citadas anteriormente se incorporan por referencia a la presente solicitud de patente. Es la intención que los contenidos de dichas referencias se entiendan solo como un resumen de las afirmaciones de sus autores. No se admite que ninguna de las referencias (ni tampoco ninguna parte de ninguna referencia) constituya arte anterior relevante (o arte anterior en algún aspecto). Los Inventores se reservan el derecho de cuestionar la exactitud y pertinencia de las referencias citadas.

REIVINDICACIONES

1. Una sal CARACTERIZADA PORQUE es mandelato de atrasentan.
2. La sal de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal S-mandelato.
3. La sal de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal S-mandelato cristalina.
4. La sal de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal S-mandelato amorfa.
5. La sal de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE la proporción molar de atrasentan a S-mandelato es de aproximadamente 1:1.
6. La sal de la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal anhidra.
7. La sal de la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal solvatada.
8. La sal de la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE la sal solvatada se selecciona entre el grupo que consiste en un solvato de acetonitrilo, un solvato de etanol, y un solvato de piridina.
9. La sal de la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal S-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,5 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, y $19,4 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación K α 1 monocromática.
10. La sal de la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal S-mandelato cristalina con una red cristalina de tipo ortorrómbico.
11. La sal de la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE la sal tiene un grupo espacial P212121.
12. La sal de la reivindicación 11, CARACTERIZADA PORQUE la sal tiene valores de celda unidad a, b y c de aproximadamente 9,954 Å, aproximadamente 11,049 Å, y aproximadamente 30,861 Å, respectivamente.
13. La sal de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE la proporción molar de atrasentan a S-mandelato es de aproximadamente 2:1.

14. La sal de la reivindicación 13, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal hidratada.

15. La sal de la reivindicación 14, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal S-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $4,5 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, y $18,1 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación K α 1 monocromática.

16. La sal de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal R-mandelato.

17. La sal de la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal cristalina R-mandelato.

18. La sal de la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal R-mandelato amorfa.

19. La sal de la reivindicación 17, CARACTERIZADA PORQUE la proporción molar de atrasentan a R-mandelato es de aproximadamente 1:1.

20. La sal de la reivindicación 19, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal anhidra.

21. La sal de la reivindicación 20, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal S-mandelato cristalina con un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,7 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, y $20,9 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación K α 1 monocromática.

22. Una sal mandelato de atrasentan preparada por un proceso que comprende los pasos de:

(a) poner en contacto atrasentan con un solvente que comprende ácido mandélico para formar una mezcla que comprende una sal mandelato de atrasentan; y

(b) aislar de la mezcla la sal mandelato de atrasentan,

CARACTERIZADA PORQUE la sal aislada es una sal cristalina anhidra.

23. La sal de la reivindicación 22, CARACTERIZADA PORQUE el ácido mandélico es ácido S-mandélico.

24. La sal de la reivindicación 22, CARACTERIZADA PORQUE el ácido mandélico es ácido R-mandélico.

25. La sal de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la proporción molar de ácido S-mandélico a atrasentan en el paso de contacto es de por lo menos aproximadamente 1:1.

26. La sal de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el solvente comprende agua.

27. La sal de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el solvente comprende metanol.

28. La sal de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el solvente comprende agua y metanol.

29. La sal de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el solvente comprende por lo menos un miembro que se selecciona entre el grupo que consiste en acetonitrilo, etanol, y piridina.

30. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una sal mandelato de atrasentan de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

31. La composición de la reivindicación 30, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende entre aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 1,25 mg de la sal en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen.

32. Un método para tratar una nefropatía, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 a un sujeto humano susceptible de padecer nefropatía o que la padece.

33. Un método para tratar una enfermedad renal crónica, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 a un sujeto humano susceptible de padecer una enfermedad renal crónica o que la padece.

34. Un método de reducir la proporción de albúmina urinaria a creatinina en un sujeto humano que padece una enfermedad renal crónica o es susceptible de padecerla CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan de cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 29.

35. Un método de reducir la velocidad del incremento de la concentración de creatinina sérica en un sujeto humano que padece una enfermedad renal crónica o es susceptible de padecerla, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal mandelato de atrasentan de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de la sal que se administra es de entre aproximadamente 0,25 mg diarios y aproximadamente 1,25 mg diarios en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen.

37. Un método para la preparación de una sal mandelato de atrasentan, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende los pasos de:

- (a) poner en contacto atrasentan con un solvente que comprende ácido mandélico para formar una mezcla que comprende una sal mandelato de atrasentan; y
 - (b) aislar de la mezcla la sal mandelato de atrasentan,
- donde la sal aislada es una sal cristalina anhidra.

38. El método de la reivindicación 37, CARACTERIZADO PORQUE el ácido mandélico es ácido S-mandélico.

39. El método de la reivindicación 37, CARACTERIZADO PORQUE el ácido mandélico es ácido R-mandélico.

40. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la proporción molar de ácido S-mandélico a atrasentan en el paso de contacto es de por lo menos aproximadamente 1:1.

41. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el solvente comprende agua.

42. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el solvente comprende metanol.

43. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el solvente comprende agua y metanol.

44. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el solvente

comprende por lo menos un miembro que se selecciona entre el grupo que consiste en acetonitrilo, etanol, y piridina.



(51) International Patent Classification:

C07D 405/04 (2006.01) *A61P 7/12* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2014/054888

(22) International Filing Date:

10 September 2014 (10.09.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/877,101 12 September 2013 (12.09.2013) US
14/133,297 18 December 2013 (18.12.2013) US

(71) **Applicant:** ABBVIE, INC. [US/US]; 1 North Waukegan Rd., AP06A - V0377, Chicago, Illinois 60064 (US).

(72) **Inventors:** GONG, Yuchuan; 947 South Darla Court, Waukegan, Illinois 60085 (US). ZHANG, Geoff, G.; 1372 N. Maidstone Drive, Vernon Hills, Illinois 60061 (US).

(74) **Agents:** DAVIS, Bradley et al.; AbbVie, Inc., 1 North Waukegan Rd., AP06A - V0377, Chicago, Illinois 600064 (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, 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, ST, 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).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) **Title:** ATRASENTAN MANDELATE SALTS FOR THE TREATMENT OF KIDNEY DISEASES

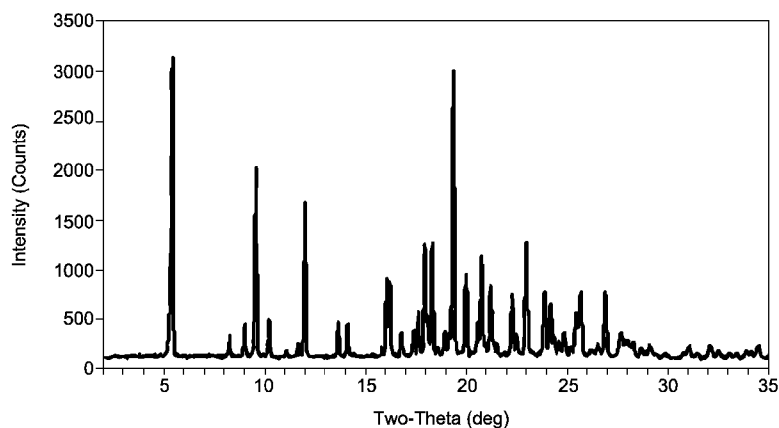


Figure 2B

(57) **Abstract:** The present disclosure relates to: (a) mandelate salts of atrasentan, (b) pharmaceutical compositions comprising an atrasentan mandelate salt, and, optionally, one or more additional therapeutic agents; (b) methods of using an atrasentan mandelate salt to treat nephropathy, chronic kidney disease, and/or other conditions; (c) kits comprising a first pharmaceutical composition comprising an atrasentan mandelate salt, and, optionally, a second pharmaceutical composition comprising one or more additional therapeutic agents; (d) methods for the preparation of an atrasentan mandelate salt; and (e) atrasentan mandelate salts prepared by such method.

ATRASENTAN MANDELATE SALTS FOR THE TREATMENT OF KIDNEY DISEASES

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION

[0001] This application claims priority to U.S. Patent Application Serial No. 14/133,297 filed on December 18, 2013, which claims the benefit of priority from U.S. Provisional Application Serial No. 61/877,101 filed on September 12, 2013. The entire text of each application is incorporated by reference into this application in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present disclosure relates to: (a) mandelate salts of atrasentan, (b) pharmaceutical compositions comprising an atrasentan mandelate salt, and, optionally, one or more additional therapeutic agents; (b) methods of using an atrasentan mandelate salt to treat nephropathy, chronic kidney disease, and/or other conditions; (c) kits comprising a first pharmaceutical composition comprising an atrasentan mandelate salt, and, optionally, a second pharmaceutical composition comprising one or more additional therapeutic agents; (d) methods for the preparation of an atrasentan mandelate salt; and (e) atrasentan mandelate salts prepared by such methods.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Atrasentan is a potent and selective antagonist for the endothelin A (ET_A) receptor. It previously was evaluated in clinical trials for the treatment of prostate cancer and is now being evaluated in clinical trials for the treatment of chronic kidney disease associated with Type II diabetes.

[0004] The compound atrasentan was first reported in U.S. Patent No. 5,767,144. Subsequently, several published international applications reported atrasentan monohydrochloride salts. WO2006/034085 reports amorphous atrasentan monohydrochloride. WO2006/034094 reports crystalline Form I of atrasentan monohydrochloride. WO2006/034084 reports crystalline Form II of atrasentan monohydrochloride. WO2006/034234 reports crystalline Form III of atrasentan monohydrochloride.

[0005] The preparation of atrasentan monohydrochloride and corresponding pharmaceutical formulations containing atrasentan monohydrochloride presents a number of manufacturing challenges that are discussed in greater detail below. There is a present need for

pharmaceutically acceptable, alternative salts of atrasentan that reduce or eliminate the manufacturing challenges encountered with respect to the monohydrochloride salt.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The present disclosure relates to atrasentan mandelate salts. In one aspect, the salt is an atrasentan S-mandelate salt. In another aspect, the salt is an atrasentan R-mandelate salt.

[0007] In one aspect, the present disclosure relates to pharmaceutical compositions comprising an atrasentan mandelate salt and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0008] In another aspect, the present disclosure relates to pharmaceutical compositions comprising an atrasentan mandelate salt, and further comprising one or more additional therapeutic agents.

[0009] In another aspect, the present disclosure relates to methods of treating nephropathy in a human subject suffering from or susceptible to nephropathy comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt.

[0010] In another aspect, the present disclosure relates to methods of treating chronic kidney disease in a human subject suffering from or susceptible to chronic kidney disease comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt.

[0011] In another aspect, the present disclosure relates to methods of reducing the urinary-albumin-to-creatinine ratio in a human subject suffering from or susceptible to chronic kidney disease comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt.

[0012] In another aspect, the present disclosure relates to methods of reducing the rate of increase in serum creatinine concentration in a human subject suffering from or susceptible to chronic kidney disease, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt.

[0013] In another aspect, the present disclosure relates to methods of treatment comprising administering a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt, in combination with one or more additional therapeutic agents (*e.g.*, an inhibitor of one or more elements of the renin-angiotensin-aldosterone system).

[0014] In another aspect, the present disclosure relates to kits comprising one or more pharmaceutical compositions comprising an atrasentan mandelate salt. The kit optionally can comprise one or more additional therapeutic agents and/or instructions, for example, instructions for using the kit.

[0015] In another aspect, the present disclosure relates to methods for the preparation of an atrasentan mandelate salt, wherein the method comprises the steps of (a) contacting atrasentan with a solvent comprising mandelic acid to form the atrasentan mandelate salt, and (b) isolating the atrasentan mandelate salt.

[0016] In another aspect, the present disclosure relates to atrasentan mandelate salts prepared in accordance with the method comprising the steps of (a) contacting atrasentan with a solvent comprising mandelic acid to form the atrasentan mandelate salt, and (b) isolating the atrasentan mandelate salt.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0017] Figure 1-A is a microscopic image of atrasentan hemi-sulfate salt (1:1 stoichiometry), monohydrate.

[0018] Figure 1-B is a microscopic image of atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry), anhydrate.

[0019] Figure 1-C is a microscopic image of atrasentan monohydrochloride salt, crystalline Form II.

[0020] Figure 2-A is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan hemi-sulfate salt (1:1 stoichiometry), monohydrate.

[0021] Figure 2-B is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry), anhydrate.

[0022] Figure 2-C is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry) crystallized from acetonitrile.

[0023] Figure 2-D is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry) crystallized from ethanol.

[0024] Figure 2-E is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry) crystallized from pyridine.

[0025] Figure 2-F is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan S-mandelate salt (2:1 stoichiometry), hydrate.

[0026] Figure 2-G is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan R-mandelate salt (1:1 stoichiometry), anhydrate.

[0027] Figure 2-H is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan n-butylamine salt (1:1 stoichiometry), anhydrate.

[0028] Figure 2-I is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan parent, anhydrate.

[0029] Figure 2-J is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan parent, quarter-hydrate.

[0030] Figure 2-K is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan parent, hemi-hydrate.

[0031] Figure 2-L is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan monohydrochloride salt, crystalline Form I.

[0032] Figure 2-M is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan monohydrochloride salt, crystalline Form II.

[0033] Figure 2-N is an X-ray powder diffraction pattern for atrasentan monohydrochloride salt, crystalline Form III.

[0034] Figure 3 is a bar chart illustrating the oxidative stability of atrasentan S-mandelate (1:1 stoichiometry), anhydrate; atrasentan monohydrochloride, crystalline Form II; and atrasentan parent, hemihydrate.

[0035] Figure 4 is a graph illustrating the intrinsic dissolution rate as a function of pH for atrasentan S-mandelate (1:1 stoichiometry), anhydrate, and atrasentan parent, hemihydrate.

[0036] Figure 5 is a graph illustrating the intrinsic dissolution rate as a function of chloride ion concentration for atrasentan S-mandelate (1:1 stoichiometry), anhydrate, and atrasentan monohydrochloride, crystalline Form II.

[0037] Figure 6-A is a moisture sorption isotherm for atrasentan hemi-sulfate salt (1:1 stoichiometry), monohydrate.

[0038] Figure 6-B is a moisture sorption isotherm for atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry), anhydrate.

[0039] Figure 7-A is a differential scanning calorimetry curve for atrasentan hemi-sulfate salt (1:1 stoichiometry), monohydrate.

[0040] Figure 7-B is a differential scanning calorimetry curve for atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry), anhydrate.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0041] This written description uses examples to disclose the invention, including the best mode, and also to enable any person skilled in the art to practice the invention, including making and using any of the disclosed salts, substances, or compositions, and performing any of the disclosed methods or processes. The patentable scope of the invention is defined by the claims, and may include other examples that occur to those skilled in the art. Such other examples are intended to be within the scope of the claims if they have elements that do not differ from the literal language of the claims, or if they include equivalent elements with insubstantial differences from the literal language of the claims.

I. Definitions

[0042] Section headings as used in this section and the entire disclosure are not intended to be limiting.

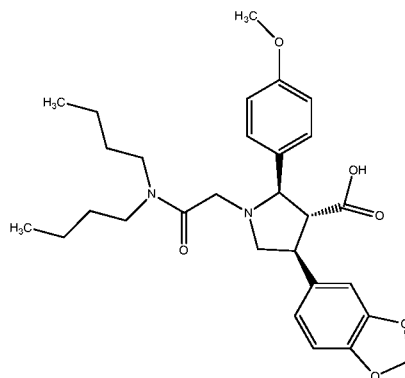
[0043] Where a numeric range is recited, each intervening number within the range is explicitly contemplated with the same degree of precision. For example, for the range 6 to 9, the numbers 7 and 8 are contemplated in addition to 6 and 9, and for the range 6.0 to 7.0, the numbers 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 and 7.0 are explicitly contemplated. In the same manner, all recited ratios also include all sub-ratios falling within the broader ratio.

[0044] The singular forms “a,” “an” and “the” include plural referents unless the context clearly dictates otherwise.

[0045] The term “about” generally refers to a range of numbers that one of skill in the art would consider equivalent to the recited value (*i.e.*, having the same function or result). In many instances, the term “about” may include numbers that are rounded to the nearest significant figure.

[0046] The term “amorphous” as applied to an atrasentan mandelate salt refers to a solid state wherein the atrasentan mandelate salt molecules are present in a disordered arrangement and do not form a distinguishable crystal lattice or unit cell. When subjected to X-ray powder diffraction, an amorphous atrasentan mandelate salt does not produce any characteristic crystalline peaks.

[0047] The term “atrasentan” refers to the compound (2*R*,3*R*,4*S*)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(dibutylamino)-2-oxoethyl]-2-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid which has the structure shown below:



The term “atrasentan parent” as used throughout this disclosure is intended to encompass the parent form (*i.e.*, non-salt form) of the compound shown, including any zwitterionic form of the compound. Unless otherwise stated, any reference to an amount of atrasentan mandelate salt in this disclosure is based on the atrasentan parent equivalent weight. For example, 0.75 mg of atrasentan refers to 0.75 mg of atrasentan parent or an equivalent amount of an atrasentan mandelate salt. Methods for making atrasentan are described, for example, in U.S. Patent Nos. 5,731,434; 5,622,971; 5,767,144; 6,162,927; 6,380,241; 6,462,194; 6,946,481; 7,208,517; and 7,365,093. The contents of these patents are incorporated by reference in this application.

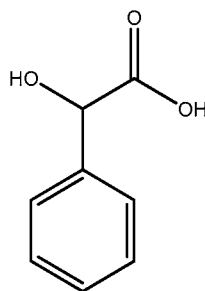
[0048] Unless the context requires otherwise, the terms "comprise," "comprises," and "comprising" are used on the basis and clear understanding that they are to be interpreted inclusively, rather than exclusively, and that Applicant intends each of those words to be so interpreted in construing this patent, including the claims below.

[0049] The term "crystalline" as applied to an atrasentan mandelate salt refers to a solid state form wherein the atrasentan mandelate salt molecules are arranged to form a distinguishable crystal lattice (i) comprising distinguishable unit cells, and (ii) yielding diffraction peaks when subjected to X-ray radiation.

[0050] The term "crystalline purity" means the crystalline purity of an atrasentan mandelate salt with regard to a particular crystalline form of the atrasentan mandelate salt as determined by the powder X-ray diffraction analytical methods described in this application.

[0051] The term "crystallization" as used throughout this application can refer to crystallization and/or recrystallization depending upon the applicable circumstances relating to the preparation of the atrasentan mandelate salt.

[0052] The term "mandelic acid" refers to the compound 2-hydroxy-2-phenylacetic acid which has the structure shown below:



The stereoisomers of mandelic acid are characterized as "R" or "S" depending on the configuration of substituents around the chiral carbon atom. The terms "R" and "S" are configurations as defined in IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30.

[0053] The term "pharmaceutically acceptable" (such as in the recitation of a "pharmaceutically acceptable salt" or a "pharmaceutically acceptable diluent") refers to a material that is compatible with administration to a subject, *e.g.*, the material does not cause an

undesirable biological effect. Examples of pharmaceutically acceptable salts are described in “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). Examples of pharmaceutically acceptable excipients are described in the “Handbook of Pharmaceutical Excipients,” Rowe et al., Ed. (Pharmaceutical Press, 7th Ed., 2012).

[0054] The term “subject” refers to an animal. In one aspect, the animal is a mammal, including a human or non-human, preferably a human subject.

[0055] The terms “treating” and “treatment” refer to ameliorating, suppressing, eradicating, reducing the severity of, decreasing the frequency of incidence of, preventing, reducing the risk of, or delaying the onset of the condition.

[0056] The abbreviation “PXRD” means powder X-ray diffraction.

[0057] The abbreviation “UACR” refers to urinary-albumin-to-creatinine ratio.

[0058] The abbreviation “v/v” refers to volume/volume.

II. Atrasentan Mandelate Salts

[0059] The present disclosure relates to atrasentan mandelate salts. As with all pharmaceutical compounds and compositions, the chemical and physical properties of atrasentan are important in its commercial development. These properties include, but are not limited to: (1) packing properties such as molar volume, bulk density and hygroscopicity, (2) thermodynamic properties such as melting temperature, vapor pressure and solubility, (3) kinetic properties such as dissolution rate and stability (including stability at ambient conditions, especially to moisture and under storage conditions), (4) surface properties such as surface area, wettability, interfacial tension and shape, (5) mechanical properties such as hardness, tensile strength, compactibility, handling, flow and blend; and (6) filtration properties. These properties can affect, for example, the processing and storage of atrasentan and pharmaceutical compositions comprising atrasentan. Salts, particularly crystalline salts, of atrasentan that improve upon one or more of these properties relative to other salts and/or solid state forms of atrasentan are desirable.

[0060] The atrasentan dosage forms prepared and administered in clinical trials to date have contained crystalline Form II atrasentan monohydrochloride (reported in WO2006/034084). Form II is the most thermodynamically stable of the three crystalline forms of atrasentan

monohydrochloride salts that have been identified (*i.e.*, Form I, Form II, and Form III). Although atrasentan clinical trials have proceeded with crystalline Form II of atrasentan monohydrochloride, efforts have continued to identify alternative atrasentan salts that provide further advantages relative to the monohydrochloride salt.

[0061] For example, one property of the crystalline Form I, Form II, and Form III atrasentan monohydrochloride salts that could be beneficially improved is crystal morphology. All of the known atrasentan monohydrochloride salts have a needle morphology that can create challenges during the preparation and formulation of such salts. For example, the needle morphology results in a relatively low bulk powder density that makes powder handling more difficult during the preparation of the atrasentan dosage form. The needle morphology also increases the difficulty of filtration, requiring a longer time in solid-liquid separation. These problems reduce the efficiency of the atrasentan purification (since the mother liquor will be enriched in impurities), increase energy consumption (due to removal of excess residual organic solvent in compliance with International Conference on Harmonization guidelines), and potentially lead to sintering or caking of the solid that may require an additional milling step.

[0062] Another property of the monohydrochloride salt that could be beneficially improved is corrosivity. The preparation of the crystalline Form I, Form II, and Form III atrasentan monohydrochloride salts requires the use and handling of corrosive hydrochloric acid and typically is carried out in a glass-lined reactor rather than a standard stainless steel reactor. In addition, during the preparation of the atrasentan monohydrochloride dosage form, the monohydrochloride salt can cause corrosion of the tooling (such as the punch and die of the tablet press) over time. Further, the monohydrochloride salt potentially can decompose to yield hydrogen chloride gas over time and/or at higher temperatures.

[0063] Prior efforts to prepare suitable crystalline forms of atrasentan (including crystalline atrasentan parent, crystalline atrasentan salts other than hydrochloride salts, co-crystals, and crystalline ionic or molecular adducts) have been unsuccessful. Applicant, however, has now succeeded in preparing and isolating crystalline atrasentan mandelate salts and has discovered that such salts have several advantages over the monohydrochloride salt. The mandelate salts exhibit improved crystal morphology and either have a reduced aspect ratio (the ratio of the height of a particle to the cross-sectional dimension of a particle) and are less needle-like or have a plate or prismatic shape. This crystal morphology results in a higher bulk powder density and improved powder handling properties for the mandelate salt. For example, a 120 mg

tablet containing 0.75 mg of atrasentan will have a drug loading of 0.67% for the hydrochloride salt (*i.e.*, 0.8025 mg of the hydrochloride salt per tablet) compared to a drug loading of 0.88% for the mandelate salt (*i.e.*, 1.05 mg of the mandelate salt per tablet). As the drug loading increases, the likelihood of achieving acceptable content uniformity also increases. In addition, the improvement in crystal morphology also facilitates solid-liquid separation during filtration.

[0064] The mandelate salts also represent an improvement over the hydrochloride salts with respect to corrosivity. There is no need to handle corrosive hydrochloric acid during the preparation of the mandelate salt. Further, the previously-discussed concerns regarding corrosion of tooling and longer-term chemical stability associated with the monohydrochloride salt are materially reduced for the mandelate salt.

[0065] Accordingly, in one embodiment the disclosure relates to an atrasentan mandelate salt. In one aspect, the salt is an atrasentan S-mandelate salt. In another aspect, the salt is an atrasentan R-mandelate salt. The atrasentan mandelate salt can be in the form of an anhydrate, a hydrate, or a solvate.

[0066] In another embodiment, the salt is a crystalline atrasentan S-mandelate salt. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is an amorphous salt. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is an anhydrous salt. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is a solvated salt. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is a solvated salt selected from the group consisting of an acetonitrile solvate, an ethanol solvate, and a pyridine solvate. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is a hydrated salt.

[0067] In another embodiment, the salt is a crystalline atrasentan R-mandelate salt. In another aspect, the atrasentan R-mandelate salt is an amorphous salt. In another aspect, the atrasentan R-mandelate salt is an anhydrous salt. In another aspect, the atrasentan R-mandelate salt is a solvated salt. In another aspect, the atrasentan R-mandelate salt is a hydrated salt.

(a) S-Mandelate Salt (1:1 Stoichiometry)

[0068] In one embodiment, the salt is a crystalline atrasentan S-mandelate salt wherein the molar ratio of atrasentan to S-mandelate is about 1:1. In one aspect, the atrasentan S-mandelate salt is an anhydrous salt. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is a solvated salt. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is a solvated salt selected from

the group consisting of an acetonitrile solvate, an ethanol solvate, and a pyridine solvate. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is a hydrated salt.

[0069] In another embodiment, the salt is a crystalline S-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 5.5 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , and 19.4 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation. In one aspect, the salt is a crystalline S-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 5.5 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 12.1 ± 0.2 , and 19.4 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation. In another aspect, the salt is a crystalline S-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 5.5 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 12.1 ± 0.2 , 18.0 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , and 19.4 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation. In another aspect, the experimental error associated with the X-ray powder diffraction peak values recited in the various embodiments above is ± 0.1 degrees two theta. In another aspect, the salt is an anhydrous salt. In another aspect, the molar ratio of atrasentan to S-mandelate is about 1:1.

[0070] In another embodiment, the salt is a crystalline S-mandelate salt having an orthorhombic lattice type. In one aspect, the salt has a P212121 space group. In another aspect, the salt has unit cell a, b and c values of about 9.954 Å, about 11.049 Å, and about 30.861 Å, respectively. In another aspect, the salt has unit cell α , β and γ values of about 90°, about 90°, and about 90°, respectively. In another aspect, the salt has at least three or more of the following properties: (a) an orthorhombic lattice type, (b) a P212121 space group, (c) unit cell a, b and c values of about 9.954 Å, about 11.049 Å, and about 30.861 Å, respectively, and/or (d) unit cell α , β and γ values of about 90°, about 90°, and about 90°, respectively. In another aspect, the salt has: (a) an orthorhombic lattice type, (b) a P212121 space group, (c) unit cell a, b and c values of about 9.954 Å, about 11.049 Å, and about 30.861 Å, respectively, and (d) unit cell α , β and γ values of about 90°, about 90°, and about 90°, respectively. In another aspect, the salt is an anhydrous salt. In another aspect, the molar ratio of atrasentan to S-mandelate is about 1:1.

(b) S-Mandelate Salt (2:1 Stoichiometry)

[0071] In one embodiment, the salt is a crystalline atrasentan S-mandelate salt wherein the molar ratio of atrasentan to S-mandelate is about 2:1. In one aspect, the atrasentan S-mandelate salt is an anhydrous salt. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is a solvated salt. In another aspect, the atrasentan S-mandelate salt is a hydrated salt.

[0072] In another embodiment, the salt is a crystalline S-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 4.5 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , and 18.1 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation. In one aspect, the salt is a crystalline S-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 4.5 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , and 18.7 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation. In another aspect, the salt is a crystalline S-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 4.5 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 9.1 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , and 18.7 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation. In another aspect, the experimental error associated with the X-ray powder diffraction peak values recited in the various embodiments above is ± 0.1 degrees two theta. In another aspect, the salt is an anhydrous salt. In another aspect, the salt is a hydrated salt.

(c) R-Mandelate Salt (1:1 Stoichiometry)

[0073] In one embodiment, the salt is a crystalline atrasentan R-mandelate salt wherein the molar ratio of atrasentan to R-mandelate is about 1:1. In one aspect, the atrasentan R-mandelate salt is an anhydrous salt. In another aspect, the atrasentan R-mandelate salt is a solvated salt. In another aspect, the atrasentan R-mandelate salt is a hydrated salt.

[0074] In another embodiment, the salt is a crystalline R-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 5.7 ± 0.2 , 11.8 ± 0.2 , and 20.9 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation. In one aspect, the salt is a crystalline R-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 5.7 ± 0.2 , 8.2 ± 0.2 , 11.8 ± 0.2 , and 20.9 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation. In another aspect, the salt is a crystalline R-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 5.7 ± 0.2 , 8.2 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 11.8 ± 0.2 , and 20.9 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation. In another aspect, the experimental error associated with the X-ray powder diffraction peak values recited in the various embodiments above is ± 0.1 degrees two theta. In another aspect, the salt is an anhydrous salt.

III. Methods of Treatment

[0075] The present disclosure also relates to methods of treating a condition in a subject, particularly a human subject suffering from or susceptible to the condition, comprising

administering to the subject a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt as described in the present disclosure.

[0076] In one embodiment, the present disclosure relates to methods of treating nephropathy in a human subject suffering from or susceptible to nephropathy comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt. In a further aspect, the nephropathy treated is diabetic nephropathy. In a further aspect, the subject selected for treatment is suffering from diabetic nephropathy. In a further aspect, the subject selected for treatment is suffering from type 2 diabetes mellitus. In a further aspect, the subject selected for treatment is suffering from one or more of the following conditions: (a) diabetic nephropathy; (b) type 2 diabetes; (c) Stage 3 chronic kidney disease, Stage 4 chronic kidney disease, or end stage renal disease; (d) a urinary-albumin-to-creatinine ratio greater than about 30 mg/g (*i.e.*, the subject is suffering from microalbuminuria); (e) a urinary-albumin-to-creatinine ratio greater than about 300 mg/g (*i.e.*, the subject is suffering from macroalbuminuria); and/or (f) an estimated glomerular filtration rate from about 25 ml/min/1.73m² to about 59 ml/min/1.73m². In a further aspect, the subject is also administered a second therapeutic agent that inhibits one or more elements of the renin-angiotensin-aldosterone system. In a further aspect, the second therapeutic agent that inhibits one or more elements of the renin-angiotensin-aldosterone system is selected from the group consisting of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, renin inhibitors, and aldosterone antagonists. In a further aspect, the second therapeutic agent that inhibits one or more elements of the renin-angiotensin-aldosterone system is selected from the group consisting of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers.

[0077] In another embodiment, the present disclosure relates to methods of treating chronic kidney disease in a human subject suffering from or susceptible to chronic kidney disease comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt. In a further aspect, the chronic kidney disease is Stage 3 or Stage 4 chronic kidney disease. In a further aspect, the chronic kidney disease is end stage renal disease. In a further aspect, the treatment delays progression of chronic kidney disease in the subject. In a further aspect, the treatment delays progression of end stage renal disease in the subject. In a further aspect, the subject selected for treatment is suffering from diabetic nephropathy. In a further aspect, the subject selected for treatment is suffering from type 2 diabetes mellitus. In a further aspect, the subject selected for treatment is suffering from Stage 3 or Stage 4 chronic

kidney disease. In a further aspect, the subject selected for treatment is suffering from end stage renal disease. In a further aspect, the subject selected for treatment is suffering from one or more of the following conditions: (a) diabetic nephropathy; (b) type 2 diabetes; (c) Stage 3 chronic kidney disease, Stage 4 chronic kidney disease, or end stage renal disease; (d) a urinary-albumin-to-creatinine ratio greater than about 30 mg/g; (e) a urinary-albumin-to-creatinine ratio greater than about 300 mg/g; and/or (f) an estimated glomerular filtration rate from about 25 ml/min/1.73m² to about 59 ml/min/1.73m². In a further aspect, the subject is also administered a second therapeutic agent that inhibits one or more elements of the renin-angiotensin-aldosterone system. In a further aspect, the second therapeutic agent that inhibits one or more elements of the renin-angiotensin-aldosterone system is selected from the group consisting of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, renin inhibitors, and aldosterone antagonists. In a further aspect, the second therapeutic agent that inhibits one or more elements of the renin-angiotensin-aldosterone system is selected from the group consisting of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers.

[0078] In another embodiment, the present disclosure relates to methods of reducing the urinary-albumin-to-creatinine ratio in a human subject suffering from or susceptible to chronic kidney disease comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt.

[0079] In another embodiment, the present disclosure relates to methods of reducing the rate of increase in serum creatinine concentration in a human subject suffering from or susceptible to chronic kidney disease comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt.

[0080] In additional embodiments, the amount of the atrasentan mandelate salt administered to the subject in any of the above-described methods is from about 0.25 mg daily to about 1.25 mg daily on an atrasentan parent equivalent weight basis. In one aspect, the amount of the atrasentan mandelate salt administered to the subject is from about 0.40 mg daily to about 1.00 mg daily on an atrasentan parent equivalent weight basis. In another aspect, the amount of the atrasentan mandelate salt administered to the subject is from about 0.40 mg daily to about 0.85 mg daily on an atrasentan parent equivalent weight basis. In another aspect, the amount of the atrasentan mandelate salt administered to the subject is about 0.50 mg daily on an atrasentan parent equivalent weight basis. In another aspect, the amount of the atrasentan mandelate salt

administered to the subject is about 0.75 mg daily on an atrasentan parent equivalent weight basis.

[0081] In another embodiment, the present disclosure relates to the use of an atrasentan mandelate salt for treating a condition as described in the various embodiments of the disclosure.

[0082] In another embodiment, the present disclosure relates to the use of an atrasentan mandelate salt in the preparation of a medicament for treating a condition as described in the various embodiments of the disclosure.

IV. Pharmaceutical Compositions

[0083] The present disclosure also relates to pharmaceutical compositions comprising an atrasentan mandelate salt as described in the present disclosure, and a pharmaceutically acceptable carrier. Such pharmaceutical compositions can be formulated for various routes of systemic or local delivery for example, by oral administration, topical administration, transmucosal administration, rectal administration, intravaginal administration, or administration by subcutaneous, intrathecal, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular or intraventricular injection.

[0084] The pharmaceutical compositions often further comprise one or more pharmaceutically acceptable excipients in addition to the carrier. The term “excipient” is used in this application to describe any ingredient other than atrasentan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or another pharmacological agent. The choice of excipient(s) will depend to a large extent on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form. The pharmaceutical compositions can be formulated for immediate release or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release formulations. Methods generally known in the art can be employed to manufacture the pharmaceutical compositions of the present invention, *e.g.*, conventional granulating, mixing, dissolving, encapsulating, lyophilizing, emulsifying, or levigating processes, among others. The pharmaceutical compositions discussed below are given by way of example and should not be construed as limiting the present invention.

(d) Oral Administration

[0085] For oral, buccal, and sublingual administration, the atrasentan mandelate salt can be formulated as a solid dosage form such as a powder, suspension, granule, tablet, pill, capsule, gelcap, or caplet. These solid dosage forms can be prepared, for example, by mixing the atrasentan mandelate salt with at least one excipient such as sucrose, lactose, cellulose sugar, mannitol, maltitol, dextran, sorbitol, starch, agar, alginates, chitins, chitosans, pectins, tragacanth gum, gum arabic, gelatins, collagens, casein, albumin, synthetic or semi-synthetic polymers or glycerides, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and/or polyvinylpyrrolidone. Solid dosage forms optionally can contain additional excipients to aid in administration, such as an inactive diluent, a lubricant (such as magnesium stearate), a preservative (such as a paraben acid or sorbic acid), an antioxidant (such as ascorbic acid, tocopherol or cysteine), a disintegrating agent, a binder, a thickener, a buffer, a sweetener, a flavoring agent, or a perfuming agent. Dyestuffs or pigments can be added to the pharmaceutical composition for identification. Tablets and pills can be further treated with suitable coating materials known in the art (*e.g.*, enteric coating materials).

[0086] Atrasentan mandelate salts also can be formulated for oral administration as a liquid dosage form such as an emulsion, syrup, elixir, suspension, slurry, or solution. Such liquid dosage forms generally contain one or more pharmaceutically acceptable excipients in addition to the atrasentan mandelate salt, *e.g.*, a sterile liquid (such as water, an oil, an alcohol, or a combination of these excipients), a surfactant, a suspending agent, or an emulsifying agent. Examples of pharmaceutically acceptable oils include peanut oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil, olive oil and mixtures of oils. Examples of pharmaceutically acceptable alcohols include ethanol, isopropyl alcohol, hexadecyl alcohol, glycerol and propylene glycol. Additionally, liquid suspensions can also contain, for example, esters of fatty acids (such as ethyl oleate, isopropyl myristate, fatty acid glycerides and acetylated fatty acid glycerides) and ethers (such as poly(ethyleneglycol)), petroleum hydrocarbons including mineral oil and petrolatum.

(e) Parenteral Administration

[0087] The atrasentan mandelate salt can be formulated for administration by injection, *e.g.*, by subcutaneous, intrathecal, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular or intraventricular injection. Such injectable dosage forms can be in solution phase or in the form of a suspension (such as an aqueous suspension or oil suspension employing a suitable dispersant or wetting agent and a suspending agent). Injectable dosage forms generally

are prepared using a solvent or diluent. Pharmaceutically acceptable solvents or vehicles include sterilized water, Ringer's solution, and isotonic aqueous saline solution. Alternatively, sterile oils or fatty acids can be employed as solvents or suspending agents. Generally, the oil or fatty acid is non-volatile, including natural or synthetic oils, fatty acids, mono-, di- or tri-glycerides.

[0088] Injectable dosage forms also can be prepared as a powder suitable for reconstitution with an appropriate vehicle as described above. Examples of these injectable dosage forms include freeze-dried powders, rotary-dried powders, spray-dried powders, amorphous powders, granules, precipitates, and particulates.

[0089] Injectable dosage forms optionally can contain additional excipients including stabilizers, cyclodextrins (such as a beta-cyclodextrin), pH modifiers, surfactants, bioavailability modifiers, and combinations of these excipients. They can be formulated for administration by bolus injection or continuous infusion. A unit dosage form for injection can be in ampoules or in multi-dose containers.

(f) Topical Administration

[0090] The atrasentan mandelate salt can be formulated for administration topically to the skin or mucosa, *i.e.*, dermally or transdermally. Topical formulations include, *e.g.*, gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibers, bandages and microemulsions. Typical carriers used in topical formulations include, *e.g.*, alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Topical formulations may also employ liposomes and penetration enhancers.

(g) Inhaled/Intranasal Administration

[0091] The atrasentan mandelate salt can be formulated for inhalation or administration nasally. These pharmaceutical formulations can be a spray or aerosol containing an appropriate solvent and optionally other excipients including stabilizers, antimicrobial agents, antioxidants, pH modifiers, surfactants, bioavailability modifiers, and combinations of these. A propellant for an aerosol formulation can include, *e.g.*, compressed air, nitrogen, carbon dioxide, or a hydrocarbon-based, low-boiling solvent. The atrasentan mandelate salt can be conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from a nebulizer or the like.

(h) Rectal/Intravaginal Administration

[0092] The atrasentan mandelate salt can be formulated for rectal or intravaginal administration. These formulations can be in the form of a suppository, pessary, ointment, enema, a tablet, or a cream for release of the atrasentan mandelate salt, such as in the intestines, sigmoid flexure and/or rectum. Rectal suppositories are prepared by mixing an atrasentan mandelate salt of the present invention with an acceptable vehicle (*e.g.*, cocoa butter or polyethylene glycol) which is present in a solid phase at normal storing temperatures, and present in a liquid phase at those temperatures suitable to release a drug inside the body, such as in the rectum. Oils can also be employed in the preparation of formulations of the soft gelatin type and suppositories. Water, saline, aqueous dextrose and related sugar solutions, and glycerols can be employed in the preparation of suspension formulations which can also contain suspending agents such as pectins, carbomers, methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose or carboxymethyl cellulose, as well as buffers and preservatives.

(i) Ocular and Aural Administration

[0093] The atrasentan mandelate salt can be formulated for administration directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronized suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include, *e.g.*, ointments, biodegradable (*e.g.*, absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (*e.g.*, silicone) implants, wafers, lenses, and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. Ocular and aural formulation may also incorporate additional excipients such as preservatives (such as benzalkonium chloride) and a polymer such as a cross-linked polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, or hyaluronic acid; a cellulosic polymer (such as hydroxypropyl-methylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose); or a heteropolysaccharide polymer (such as gelatin gum). These formulations also may be delivered by iontophoresis.

(j) Other Technologies

[0094] The atrasentan mandelate salt may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration. Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an

alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are commonly used for these purposes, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO1991/11172, WO1994/02518 and WO1998/55148.

[0095] The pharmaceutical compositions for administering the atrasentan mandelate salt can also comprise, for example, micelles or liposomes, or some other encapsulated form, or can be administered in an extended release form to provide a prolonged storage and/or delivery effect. Therefore, the pharmaceutical compositions can be compressed into pellets or cylinders and implanted intramuscularly or subcutaneously as depot injections or as implants such as stents. Such implants can employ known materials such as silicones and biodegradable polymers.

[0096] Besides those representative dosage forms described above, pharmaceutically acceptable excipients and carriers are generally known to those skilled in the art and are thus included in the instant invention. Such excipients and carriers are described, for example, in "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

[0097] In one embodiment, the pharmaceutical composition is a solid pharmaceutical dosage form comprising from about 0.25 mg to about 1.25 mg of the atrasentan mandelate salt on an atrasentan parent equivalent weight basis. In one aspect, the pharmaceutical composition comprises from about 0.40 mg to about 1.00 mg of the atrasentan mandelate salt on an atrasentan parent equivalent weight basis. In another aspect, the pharmaceutical composition comprises from about 0.40 mg to about 0.85 mg of the atrasentan mandelate salt on an atrasentan parent equivalent weight basis. In another aspect, the pharmaceutical composition comprises from about 0.50 of the atrasentan mandelate salt on an atrasentan parent equivalent weight basis. In another aspect, the pharmaceutical composition comprises from about 0.75 of the atrasentan mandelate salt on an atrasentan parent equivalent weight basis.

[0098] In another embodiment, the pharmaceutical composition is a tablet. In one aspect, the tablet has a weight from about 37.5 mg to about 1500 mg. In another aspect, the tablet has a weight from about 50 mg to about 750 mg. In another aspect, the tablet has a weight from about 50 mg to about 250 mg. In another aspect, the tablet has a weight from about 75 mg to about 500 mg. In another aspect, the tablet has a weight from about 75 mg to about 150 mg. In another aspect, the tablet has a weight from about 100 mg to about 250 mg. In another aspect, the tablet has a weight from about 100 mg to about 230 mg.

[0099] In general, the tablet optionally can be surrounded or coated with at least one non-rate-controlling layer. The non-rate-controlling layer can be formed as a single layer, coating or membrane or a plurality of single layers, coatings or membranes. The functions of the non-rate-controlling layer can include, for example, providing further stability for the atrasentan, serving as a process aid and/or as a cosmetic enhancement for the formulation, and/or acting as a masking agent to reduce any undesired odor associated with the formulation (such as the odor commonly associated with L-cysteine).

[0100] When the dosage form comprises a non-rate-controlling layer, the non-rate-controlling layer can be made of one or more polymers, as well as, other ingredients known in the art, such as, but not limited to, plasticizers, pigments/opacifiers, waxes, etc. Examples of polymers that can be used include, but are not limited to, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose, polyvinyl alcohol and polyethylene glycol. Examples of plasticizers that can be used include, but are not limited to, polyethylene glycol(s), glycerin, triacetin, triethyl citrate, diethyl phthalate, L-cysteine, and mineral oils. Examples of pigments/opacifiers that can be used include, but are not limited to, water soluble dyes (for example, sunset yellow, quinoline yellow, erythrosine, and tartrazine), pigments (for example, aluminum lakes, titanium oxides, iron oxides and talc), and natural products (for example, riboflavin, carotenoids, chlorophyll, anthocyanins, and carmine). An example of a wax that can be used includes, but is not limited to, a paraffin wax.

[0101] In another embodiment, the dosage form is a tablet coated with a pharmaceutically acceptable polymer.

[0102] In another embodiment, the dosage form is a capsule.

[0103] In another embodiment, the dosage form is packaged in a semi-permeable container. In one aspect, the semi-permeable container is a blister pack.

[0104] In another embodiment, the dosage form is packaged in a substantially impermeable container.

[0105] In another embodiment, the dosage form is an immediate release dosage form. In one aspect, the dosage form is an immediate release tablet and releases at least about 85% of the atrasentan, or pharmaceutically acceptable salt thereof, within about 45 minutes as determined in an in vitro dissolution test conducted using a USP Dissolution Apparatus 2 (Paddle Apparatus), a

0.01N hydrochloric acid dissolution medium, and a paddle rotation of 50 RPM. In another aspect, the dosage form is an immediate release tablet and releases at least about 75% of the atrasentan mandelate salt within about 30 minutes.

V. Combination Therapy and Fixed-Dose Combinations

[0106] The methods of the present disclosure also contemplate treatments comprising administering an atrasentan mandelate salt in combination with one or more additional therapeutic agents (such as an inhibitor of one or more elements of the renin-angiotensin-aldosterone system as previously discussed above). Accordingly, the atrasentan mandelate salts of the present disclosure can be administered alone or in combination with one or more additional therapeutic agents. When administered to a subject in combination with one or more additional therapeutic agents, the atrasentan mandelate salt and additional therapeutic agent(s) can be administered as separate dosage forms or as a single dosage form comprising the atrasentan mandelate salt and the additional therapeutic agent(s) (*i.e.*, a fixed-dose combination). If administered as a separate dosage form, the additional therapeutic agent may be administered either simultaneously with, or sequentially with, the dosage form comprising the atrasentan mandelate salt.

[0107] Representative additional therapeutic agents include, for example, diuretics, antihypertensive agents, therapeutic agents for diabetes or diabetic complications, and therapeutic agents for hyperlipidemia.

[0108] In one embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more diuretics such as hydrochlorothiazide (such as MICROZIDE™ or ORETIC™), hydroflumethiazide (such as SALURON™), bumetanide (such as BUMEX™), torsemide (such as DEMADEX™), metolazone (such as ZAROXOLYN™), chlorothiazide (such as DIURIL™, ESIDRIX™ or HYDRODIURIL™), triamterene (such as DYRENIUM™), ethacrynic acid (such as EDECRIN™), chlorthalidone (such as HYGROTON™), furosemide (such as LASIX™), indapamide (such as LOZOL™), or amiloride (such as MIDAMOR™ or MODURETIC™).

[0109] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as quinapril (such as ACCUPRIL™), perindopril (such as ACEON™), captopril (such as CAPOTEN™), enalapril (such as VASOTEC™), ENALAPRILAT™, ramipril (such as ALTACE™), cilazapril, delapril, fosinopril (such as MONOPRIL™), zofenopril, indolapril, benazepril (such as LOTENSIN™),

lisinopril (such as PRINIVIL™ or ZESTRIL™), spirapril, trandolapril (such as MAVIK™), perindopril, pentopril, moexipril (such as UNIVASC™), or pivopril.

[0110] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more angiotensin II receptor blockers such as candesartan (such as ATACAND™), eprosartan (such as TEVETEN™), irbesartan (such as AVEPRO™), losartan (such as COZAAR™), olmesartan, olmesartan medoxomil (such as BENICAR™), tasosartan, telmisartan (such as MICARDIS™), valsartan (such as DIOVAN™), zolasartan, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657, or TA-606.

[0111] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more calcium channel blockers such as nifedipine (such as ADALAT™, ADALAT CC™, or PROCARDIA™), verapamil (such as GALAN™, COVERA-HS™, ISOPTIN SR™, or VERELAN™), diltiazem (such as CARDIZEM™, CARDIZEM CD™, CARDIZEM LA™, CARDIZEM SR™, DILACOR™, TIAMATE™, or TIAZAC™), isradipine (such as DYNACIRC™ or DYNACIRC CR™), amlodipine (such as NORVASC™), felodipine (such as PLENDIL™), nisoldipine (such as SULAR™), bepridil (such as VASCOR™), vatanidipine, clevidipine, lercanidipine, or dilitiazem.

[0112] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more renin inhibitors such as aliskiren (such as TEKTURNA™).

[0113] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more aldosterone receptor antagonists such as eplerenone (such as INSPIRA™) or spironolactone (such as ALDACTONE™).

[0114] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more alpha blockers such as doxazosin (such as CARDURA™), phenoxybenzamine (such as DIBENZYLINE™), terazosin (such as HYTRIN™), CDRI-93/478, or CR-2991.

[0115] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more beta blockers such as timolol (such as BLOCARDEN™), carteolol (such as CARTROL™), carvedilol (such as COREG™), nadolol (such as CORGARD™), propranolol (such as INNOPRAN XL™), betaxolol (such as KERLONE™), penbutolol (such as LEVATOL™), metoprolol (such as LOPRESSOR™ or TOPROL-XL™), atenolol (such as TENORMIN™), pindolol (such as VISKEN™), or bisoprolol.

[0116] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more alpha-beta blockers such as labetalol (such as NORMODYNE™ or TRANDATE™).

[0117] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more central antiadrenergics such as methyldopa (such as ALDOMET™), clonidine (such as CATAPRES™ or CATAPRES-TTS™), guanfacine (such as TENEX™), or guanabenz (such as WYTENSIN™).

[0118] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more glycosides/inotropic agents such as digoxin (such as LANOXIN™).

[0119] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more alpha glucosidase inhibitors, such as miglitol (such as GLYSET™) or acarbose (such as PRECOSE™).

[0120] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more biguanides, such as rosiglitazone (such as AVANDAMET™) or metformin (such as GLUCOPHAGE™ or GLUCOPHAGE XR™).

[0121] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more insulins, such as HUMALOG™, HUMALOG 50/50™, HUMALOG 75/25™, HUMULIN 50/50™, HUMALIN 75/25™, HUMALIN L™, HUMALIN N™, HUMALIN R™, HUMALIN R U-500™, HUMALIN U™, ILETIN II LENTE™, ILETIN II NPH™, ILETIN II REGULAR™, LANTUS™, NOVOLIN 70/30™, NOVILIN N™, NOVILIN R™, NOVOLOG™, or VELOSULIN BR™, and EXUBERATM.

[0122] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more meglitinides, such as repaglinide (such as PRANDIN™) or nateglinide (such as STARLIX™).

[0123] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more sulfonylureas, such as glimepiride (such as AMARYL™), glyburide (such as DIABETA™, GLYNASE PRESTAB™ or MICRONASE™), or glipizide (such as GLUCOTROL™, or GLUCOTROL XL™).

[0124] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more thiazolidinediones, such as pioglitazone (such as ACTOS™) or rosiglitazone (such as AVANDIA™).

[0125] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with niacin or one or more nicotinic acid derivatives, such as NIACOR™, NIASPAN™, NICOLAR™, or SLO-NIACIN™.

[0126] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more fibric acid derivatives, such as clofibrate (such as ATROMID- S™), gemfibrozil (such as LOPID™), or fenofibrate (such as TRICOR™).

[0127] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more bile acid sequestrants, such as colestipol (such as COLESTID™), cholestyramine (such as LOCHOLEST™, PREVALITE™, QUESTRAN™, or QUESTRAN LIGHT™), or colesevelam (such as WELCHOL™).

[0128] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more cholesterol absorption inhibitors, such as ezetimibe (such as ZETIA™).

[0129] In another embodiment, the atrasentan mandelate salt may be co-administered with one or more 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) such as fluvastatin (such as LESCOL™), atorvastatin (such as LIPITOR™), lovastatin (such as ALTOCOR™ or MEVACOR™), pravastatin (such as PRAVACHOL™), rosuvastatin (such as CRESTOR™), or simvastatin (such as ZOCOR™).

[0130] In another embodiment, the present disclosure relates to the use of a pharmaceutical composition comprising an atrasentan mandelate salt for treating a condition as described in the various embodiments of the disclosure.

[0131] In another embodiment, the present disclosure relates to the use of a first pharmaceutical composition in combination with a second pharmaceutical composition for treating a condition as described in the various embodiments of the disclosure, wherein the first pharmaceutical composition comprises an atrasentan mandelate salt, and the second pharmaceutical composition comprises a second therapeutic agent.

[0132] In another embodiment, the present disclosure relates to the use of a pharmaceutical composition comprising an atrasentan mandelate salt for treating a condition as described in the various embodiments of the disclosure, wherein the pharmaceutical composition further comprises one or more additional therapeutic agents.

[0133] In another embodiment, the present disclosure relates to a pharmaceutical composition comprising an atrasentan mandelate salt, and further comprising a second therapeutic agent. In one aspect, the second therapeutic agent inhibits one or more elements of the renin-angiotensin-aldosterone system. In a further aspect, the second therapeutic agent is selected from the group consisting of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, renin inhibitors, and aldosterone antagonists. In a further aspect, the second therapeutic agent is selected from the group consisting of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. In a further aspect, the second therapeutic agent is an angiotensin converting enzyme inhibitor. In a further aspect, the second therapeutic agent is an angiotensin II receptor blocker.

VI. Kits

[0134] The present disclosure also relates to kits comprising one or more solid pharmaceutical dosage forms (such as tablets or capsules) comprising an atrasentan mandelate salt. The kit optionally can comprise one or more additional therapeutic agents and/or instructions, for example, instructions for using the kit.

[0135] In one embodiment, the kit comprises a semi-permeable container containing one or more solid pharmaceutical dosage forms comprising an atrasentan mandelate salt. In one aspect, the semi-permeable container is a blister pack.

[0136] In another embodiment, the kit comprises a substantially impermeable container containing one or more solid pharmaceutical dosage forms comprising an atrasentan mandelate salt.

[0137] In another embodiment, the kit comprises a first dosage form and a second dosage form, wherein the first dosage form is a solid pharmaceutical dosage form comprising an atrasentan mandelate salt, and the second dosage form comprises a second therapeutic agent. In a further aspect, the second therapeutic agent is selected from the group consisting of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel

blockers, renin inhibitors, and aldosterone antagonists. In a further aspect, the second therapeutic agent is selected from the group consisting of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. In a further aspect, the second therapeutic agent is an angiotensin converting enzyme inhibitor. In a further aspect, the second therapeutic agent is an angiotensin II receptor blocker. In a further aspect, the kit comprises a semi-permeable container containing the first dosage form and the second dosage form. In a further aspect, the kit comprises a blister pack containing the first dosage form and the second dosage form. In a further aspect, the kit comprises an impermeable container containing the first dosage form and the second dosage form.

VII. Methods of Preparation

[0138] The present disclosure also relates to methods for preparing an atrasentan mandelate salt, wherein the method comprises the steps of (a) contacting atrasentan with a solvent comprising mandelic acid to form a mixture comprising an atrasentan mandelate salt, and (b) isolating the atrasentan mandelate salt from the mixture. In one embodiment, the molar ratio of mandelic acid to atrasentan in the contacting step is greater than about 1:1. In another embodiment, the isolated salt is a crystalline salt such as an anhydrous crystalline salt. In another embodiment, the molar ratio of mandelic acid to atrasentan in the contacting step is greater than about 1:1, and the isolated salt is a crystalline salt such as an anhydrous crystalline salt. In one embodiment, the mandelic acid is S-mandelic acid. In another embodiment, the mandelic acid is R-mandelic acid. In another embodiment, the contacting step optionally comprises heating the mixture to substantially dissolve any solids present. In another embodiment, the contacting step optionally comprises stirring or agitating the mixture. In another embodiment, the isolation step optionally comprises cooling the mixture. In another embodiment, the isolation step optionally comprises filtering the mixture.

[0139] The solvent selected can be a single solvent or a mixture of two or more different solvents. In one embodiment, the solvent comprises water. In another embodiment the solvent comprises methanol. In another embodiment, the solvent comprises water and methanol. In another embodiment, the solvent is a 1:1 volume to volume mixture of water and methanol. In another embodiment, the solvent comprises at least one member selected from the group consisting of acetonitrile, ethanol, and pyridine.

[0140] Crystallization/precipitation of the salt can be facilitated as needed by methods such as cooling, seeding, partial removal of the solvent from the atrasentan/solvent solution, addition of an anti-solvent to the atrasentan/solvent solution, or combinations of such methods. In one embodiment, the atrasentan/solvent solution is seeded with the desired crystalline atrasentan mandelate salt, such as an anhydrous crystalline atrasentan S-mandelate salt having a molar ratio of atrasentan to S-mandelate of about 1:1.

[0141] The mandelate salt can be isolated using conventional isolation methods such as filtration, filtration under vacuum or pressure, decantation, centrifugation, manual separation, or a combination of those methods.

[0142] The isolated mandelate salt can be further dried in, for example, a vacuum tray dryer, Rotocon vacuum dryer, vacuum paddle dryer, or pilot plant Rota vapor, to further lower residual solvents. Drying can be carried out under reduced pressure until the residual solvent content is reduced to the desired amount (such as an amount that is within the limits of applicable International Conference on Harmonization guidelines).

[0143] Where the desired salt is an atrasentan S-mandelate salt having a molar ratio of atrasentan to S-mandelate of about 1:1, the method may employ a molar excess of mandelic acid in the contacting step, particularly where the use of a lower amount of mandelic acid results in a mixture of atrasentan S-mandelate salts (*e.g.*, a mixture of one salt having a molar ratio of atrasentan to S-mandelate of about 1:1 and a second salt having a molar ratio of atrasentan to S-mandelate of about 2:1). Accordingly, in one embodiment, the molar ratio of mandelic acid to atrasentan in the contacting step is at least about 2:1. In another embodiment, the molar ratio of mandelic acid to atrasentan in the contacting step is at least about 3:1. In another embodiment, the molar ratio of mandelic acid to atrasentan in the contacting step is at least about 4:1.

[0144] In one embodiment, the isolated salt comprises at least about 95 weight percent of atrasentan S-mandelate salt having a molar ratio of atrasentan to S-mandelate of about 1:1. In another aspect, the weight percent is at least about 96 weight percent. In another aspect, the weight percent is at least about 97 weight percent. In another aspect, the weight percent is at least about 98 weight percent. In another aspect, the weight percent is at least about 99 weight percent. In another aspect, the isolated salt is substantially pure atrasentan S-mandelate salt having a molar ratio of atrasentan to S-mandelate of about 1:1.

[0145] In another embodiment, the isolated salt comprises at least about 95 weight percent of crystalline atrasentan S-mandelate salt and has a crystalline purity of at least about 90 percent with respect to crystalline atrasentan S-mandelate salt having a molar ratio of atrasentan to S-mandelate of about 1:1. In another aspect, the weight percent is at least about 96 weight percent and the crystalline purity is at least 93 percent. In another aspect, the weight percent is at least about 97 weight percent and the crystalline purity is at least 95 percent. In another aspect, the weight percent is at least about 98 weight percent and the crystalline purity is at least 97 percent. In another aspect, the weight percent is at least about 99 weight percent and the crystalline purity is at least 99 percent. In another aspect, the isolated salt is substantially pure anhydrous crystalline atrasentan S-mandelate salt having a molar ratio of atrasentan to S-mandelate of about 1:1.

VIII. Product-By-Process

[0146] The present disclosure also relates to atrasentan mandelate salts prepared in accordance with any of the methods described in the disclosure.

IX. Examples

Example 1: Atrasentan Salts

[0147] Several studies were conducted to identify new atrasentan salts (particularly new crystalline atrasentan salts) and are described below.

A. Experiment A

[0148] Solutions of several different organic or inorganic acids in a methanol solvent were prepared for use in the study. These solutions (including their concentrations) are reported in Table 1-A below.

TABLE 1-A

SALT FORMING AGENT	SOLVENT	CONC. (M)	VOLUME (μ L)	PRECIPITATION
H ₂ SO ₄	Methanol	1	100	Yes (amorphous)
H ₃ PO ₄	Methanol	1	100	No
Citric acid	Methanol	0.5	200	No
L-Tartaric acid	Methanol	0.5	200	No
Malonic acid	Methanol	0.5	200	No
Succinic acid	Methanol	0.5	200	No
Glycolic acid	Methanol	0.5	200	No
L-Malic acid	Methanol	0.5	200	No
S-Mandelic acid	Methanol	0.5	200	Yes (gel-like semi-solid)

[0149] Each acid/methanol solution prepared was added with stirring to a vial containing 25 mg of atrasentan parent dissolved completely in 100 μ L of methanol. Each addition was carried out at room temperature and the volume of acid/methanol solution added to the vial is reported in Table 1-A.

[0150] A solid precipitate resulted from the H₂SO₄/methanol addition. The precipitate was isolated and determined to be an amorphous solid.

[0151] A gel-like semi-solid precipitate resulted from the S-mandelic acid/methanol addition. The solution containing the precipitate was stirred for at least one week, but the precipitate remained a gel-like semi-solid.

[0152] No precipitation was observed for any of the other acid/solvent additions. For each addition where no precipitation was observed, the vial was covered with parafilm having two pin-holes and the solution was allowed to slowly evaporate. An amorphous film was observed in each vial after the solution was completely dried.

[0153] No crystalline atrasentan salts were successfully prepared and isolated.

B. Experiment B

[0154] Aqueous solutions of several different organic or inorganic acids (including a methanol/water solution for one acid) were prepared for use in the study. These solutions (including their concentrations) are reported in Table 1-B below.

TABLE 1-B

SALT FORMING AGENT	SOLVENT	CONC. (M)	VOLUME (μ L)	PRECIPITATION
H ₂ SO ₄	Water	1	400	Yes (crystalline)
H ₃ PO ₄	Water	1	300	Yes (gel-like semi-solid)
Citric acid	Water	1	200	Yes (gel-like semi-solid)
L-Tartaric acid	Water	1	200	Yes (gel-like semi-solid)
Malonic acid	Water	1	200	Yes (gel-like semi-solid)
Succinic acid	Methanol/Water (1:1, v/v)	1	200	Yes (gel-like semi-solid)
Glycolic acid	H ₂ O	1	200	Yes (gel-like semi-solid)
L-Malic acid	H ₂ O	1	200	Yes (gel-like semi-solid)
S-Mandelic acid	H ₂ O	0.5	200	Yes (gel-like semi-solid)
R-Mandelic acid	H ₂ O	0.5	200	Yes (gel-like semi-solid)

[0155] Each aqueous solution prepared was added with stirring to a vial containing 25 mg of atrasentan parent dissolved completely in 100 μ L of 2-propanol/water (80/20, v/v). Each addition was carried out at room temperature and the volume of the aqueous solution added to the vial is reported in Table 1-B.

[0156] A solid precipitate resulted from the H₂SO₄/water addition. The precipitate was isolated as a crystalline solid and determined to be a monohydrate of the atrasentan hemi-sulfate salt (1:1 molar ratio of atrasentan to sulfate).

[0157] A gel-like semi-solid precipitate resulted from all of the other aqueous solution additions. Each solution was then heated to 70°C to re-dissolve the semi-solid precipitate. In several cases, up to 25 μ L of additional 2-propanol/water (80/20, v/v) was added to the vial as needed to completely re-dissolve the semi-solid precipitate. After the semi-solid precipitate was re-dissolved, each solution was cooled slowly to room temperature. A gel-like semi-solid was observed at the bottom of each vial within 10 hours.

[0158] Except for the monohydrate of the hemi-sulfate salt, no other crystalline atrasentan salts were successfully prepared and isolated.

C. Experiment C

[0159] Aqueous solutions of several different organic or inorganic acids (or a methanol/water solution for one acid) and an aqueous solution of nicotinamide were prepared for use in the study. These solutions (including their concentrations) are reported in Table 1-C below.

TABLE 1-C

SALT FORMING AGENT	SOLVENT	CONC. (M)	VOLUME (μL)	REMAINED AS PARENT?
H ₃ PO ₄	Water	1	1000	Yes
Citric acid	Water	1	1000	Yes
L-Tartaric acid	Water	1	1000	Yes
Malonic acid	Water	1	1000	Yes
Succinic acid	Methanol/ Water (1:1, v/v)	1	1000	Yes
Glycolic acid	Water	1	1000	Yes
L-Malic acid	Water	1	1000	Yes
S-Mandelic acid	Water	0.5	1000	Yes
R-Mandelic acid	Water	0.5	1000	Yes
Nicotinamide	Water	1	1000	Yes

[0160] About 52 mg of atrasentan parent was suspended in 1 mL of each aqueous solution prepared and the resulting suspensions were stirred for three to seven days. The solids isolated from each suspension were analyzed and determined to be the atrasentan parent solid.

[0161] No crystalline atrasentan salts or co-crystals were successfully prepared and isolated.

D. Experiment D

[0162] Aqueous solutions of several different organic or inorganic acids (or a methanol/water solution for one acid) were prepared for use in the study. These solutions (including their concentrations) are reported in Table 1-D below.

TABLE 1-D

SALT FORMING AGENT	SOLVENT	CONC. (M)	VOL. (μL)	OBSERVATIONS
H ₃ PO ₄	Water	1	400	Good suspension
Citric acid	Water	1	300	Agglomerated
Glycolic acid	Water	1	200	Good suspension
L-Lactic acid	Water	1	200	Good suspension
L-Malic acid	Water	1	200	Good suspension
Malonic acid	Water	1	200	Gelled up
Succinic acid	Methanol/ Water (1:1, v/v)	0.5	200	Good suspension
L-Tartaric acid	Water	1	200	Good suspension
S-Mandelic acid	Water	0.5	200	Gelled up
R-Mandelic acid	Water	0.5	200	Gelled up

[0163] Each aqueous solution prepared was added with stirring to a 4 mL vial containing 50 mg of atrasentan parent in solid form. The additions were carried out at room temperature and the volume of the aqueous solution added to the vial is reported in Table 1-D. The atrasentan only partially dissolved in each aqueous solution. The resulting suspensions were stirred for more than a week. The solids isolated from each suspension were analyzed and determined to be the atrasentan parent.

[0164] No crystalline atrasentan salts were successfully prepared and isolated.

E. Experiment E

[0165] Atrasentan parent was added to an aqueous sodium hydroxide solution. The solution turned pink immediately upon the addition of the atrasentan and no sodium salt of atrasentan was isolated. Because atrasentan generally degrades under basic conditions, it is believed that the atrasentan degraded in the presence of the sodium hydroxide and was not converted into a sodium salt.

Example 2: Atrasentan S-Mandelate Salt

[0166] Several additional studies were conducted to prepare and isolate atrasentan S-mandelate (particularly crystalline atrasentan S-mandelate) and are described below.

A. Experiment A

[0167] About 25 mg of atrasentan parent was suspended in 0.2 mL of an aqueous solution of S-mandelic acid (0.5 M) at room temperature. The suspended solid quickly converted to a gel-

like semi-solid when the solution was stirred. After three days of stirring at room temperature, a sample of the suspended semi-solid was inspected under microscope and a few birefringent particles were observed.

B. Experiment B

[0168] About 22 mg of atrasentan parent was suspended in 0.25 mL of methanol/water (50/50, v/v) at room temperature. S-Mandelic acid (13.8 mg) was added to the suspension. The suspended solids partially dissolved in the S-mandelic acid and were converted quickly to a gel-like semi-solid. The solution was heated to 40°C and the semi-solid was re-dissolved. The solution was then slowly cooled to room temperature and produced a solid precipitate. The precipitate was isolated, analyzed by PXRD, and determined to be a mixture of an anhydrate of atrasentan S-mandate (1:1 stoichiometry) and a hemi-hydrate of atrasentan parent.

C. Experiment C

[0169] About 100 mg of atrasentan parent was suspended in 1 mL of methanol/water (1:1, v/v) at room temperature. S-Mandelic acid (41 mg) was added to the suspension. The majority of the suspended solids dissolved, but a gel-like semi-solid was observed at the bottom of the vial. The suspension was heated to 50°C, but the semi-solid remained undissolved. When the suspension was stirred for 10 minutes at 50°C, additional precipitation was observed. When the suspension was stirred overnight, the semi-solid partially converted to crystalline particles. A sample of the crystalline particles was analyzed by PXRD and determined to be a mixture of an anhydrate of atrasentan S-mandate (1:1 stoichiometry) and an anhydrate of atrasentan S-mandate (2:1 stoichiometry). Additional S-mandelic acid (about 15 mg) was added to the suspension with stirring to further convert the semi-solid to crystalline particles. The resulting crystalline particles were isolated, analyzed by PXRD, and determined to be an anhydrate of atrasentan S-mandate (1:1 stoichiometry). Increasing the amount of S-mandelic acid present in the suspension resulted in the conversion of the atrasentan S-mandate (2:1 stoichiometry) to atrasentan S-mandate (1:1 stoichiometry).

D. Experiment D

[0170] About 500 mg of atrasentan parent was dissolved in 2.5 mL methanol at room temperature. S-Mandelic acid (315 mg) was added to the solution. Water was gradually added to the solution in increments of 0.1 mL (to reduce solubility and facilitate precipitation). After a total of 1.5 mL of water had been added to the solution, precipitation of fine particles was

observed. An additional amount of S-mandelic acid (about 150 mg) was added to the suspension after 10 minutes followed by an additional amount of water (1 mL). The suspension was then stirred for three hours. The solids present in the suspension were isolated, analyzed by PXRD, and determined to be an anhydrate of atrasentan S-mandelate (1:1 stoichiometry).

E. Experiment E

[0171] About 22 mg of atrasentan parent was suspended in 0.25 mL of a methanol/water (1/1, v/v) mixture in a 1 mL scintillation vial at room temperature with stirring. After 9.8 mg of S-mandelic acid had been added to the suspension, the atrasentan was completely dissolved and a semi-solid agglomerate appeared at the bottom of the vial shortly afterwards. The mixture was stirred continuously overnight and the semi-solid agglomerate turned into a white solid that was suspended in the solution. The solid was isolated by filtration and analyzed by PXRD. The PXRD data indicated the solid was a combination of at least two different crystalline forms.

Example 3: Crystallization of Atrasentan S-Mandelate Salt from Additional Solvents

A. Crystallization From Acetonitrile

[0172] An excess amount of S-mandelic acid was suspended in acetonitrile (1 mL) to prepare a saturated S-mandelic acid/acetonitrile solution. After saturation was achieved, the excess S-mandelic acid was removed from the solution by filtration. An excess amount of atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry) was suspended in the S-mandelic acid/acetonitrile solution at room temperature for three days with stirring. The resulting solid was isolated by filtration and analyzed by PXRD about 10 minutes after isolation (see Example 8).

B. Crystallization From Ethanol

[0173] An excess amount of S-mandelic acid was suspended in ethanol (1 mL) to prepare a saturated S-mandelic acid/acetonitrile solution. After saturation was achieved, the excess S-mandelic acid was removed from the solution by filtration. An excess amount of atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry) was suspended in the S-mandelic acid/ethanol solution at room temperature for three days with stirring. The resulting solid was isolated by filtration and analyzed by PXRD about 10 minutes after isolation (see Example 8).

C. Crystallization From Pyridine

[0174] An excess amount of S-mandelic acid was suspended in pyridine (1 mL) to prepare a saturated S-mandelic acid/pyridine solution. After saturation was achieved, the excess

S-mandelic acid was removed from the solution by filtration. An excess amount of atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry) was suspended in the S-mandelic acid/ethanol solution at room temperature for three days with stirring. The resulting solid was isolated by filtration and analyzed by PXRD about 10 minutes after isolation (see Example 8).

Example 4: Atrasentan S-Mandelate Salt (2:1 Stoichiometry)

[0175] 100.6 mg of atrasentan parent was suspended in 1 mL of a methanol/water (1/1, v/v) mixture in a 4 mL scintillation vial at 50°C with stirring. A semi-solid agglomerate appeared at the bottom of the vial after 31 mg of S-mandelic acid had been added to the suspension. The mixture was stirred continuously for 15 minutes and then the semi-solid agglomerate turned into a white solid that was suspended in the solution. The solid was isolated by filtration and analyzed by PXRD (see Example 8). The solid was found to be a hydrate of atrasentan S-mandelate salt (2:1 stoichiometry).

Example 5: Atrasentan R-Mandelate Salt (1:1 Stoichiometry)

[0176] About 100 mg of atrasentan parent was added to about 1 mL of an R-mandelic acid/water solution (0.5 M) at room temperature. A gel-like precipitate was observed in the resulting suspension. The suspension was sonicated for 15 minutes and heated to 50°C with stirring. As the suspension was stirred and the temperature maintained at 50°C, the gel-like precipitate converted to a white solid. The white solid was isolated, dried, analyzed by PXRD (see Example 8), and determined to be an anhydrate of atrasentan R-mandelate (1:1 stoichiometry).

Example 6: Atrasentan n-Butylamine Salt (1:1 Stoichiometry)

[0177] Atrasentan monohydrochloride (11.42 mg) was added to a 2 mL glass vial containing a mixture of n-butylamine (100 µL) and isopropanyl acetate (400 µL) and dissolved by vortexing. A crystalline solid was collected after the solvent was removed by evaporation under ambient conditions. The crystalline solid was analyzed by PXRD (see Example 8) and determined to be an anhydrate of atrasentan n-butylamine (1:1 stoichiometry).

[0178] Although the atrasentan n-butylamine salt was successfully isolated, n-butylamine is generally toxic and an n-butylamine salt is not a pharmaceutically acceptable salt.

Example 7: Crystal Morphology

[0179] The crystal morphology of several different atrasentan salts was assessed by microscopy and the results reported in Table 7-A below.

TABLE 7-A

ATRASENTAN SALT	ANALYTICAL CHARACTERIZATION	CRYSTAL MORPHOLOGY
Parent	Anhydrate	Needle
Parent	Quarter-hydrate	Needle
Parent	Hemi-hydrate	Prism
Hemi-Sulfate (1:1 Stoichiometry)	Monohydrate (Example 1, Experiment 2)	Needle
S-Mandelate (1:1 Stoichiometry)	Anhydrate (Example 2, Experiment 4)	Prism
S-Mandelate (1:1 Stoichiometry)	Crystallized From Acetonitrile (Example 3)	Prism
S-Mandelate (1:1 Stoichiometry)	Crystallized From Ethanol (Example 3)	Not Determined
S-Mandelate (1:1 Stoichiometry)	Crystallized From Pyridine (Example 3)	Not Determined
S-Mandelate (2:1 Stoichiometry)	Hydrate (Example 4)	Prism
R-Mandelate (1:1 Stoichiometry)	Anhydrate (Example 5)	Prism
n-Butylamine (1:1 Stoichiometry)	Anhydrate (Example 6)	Bar
Hydrochloride (1:1 Stoichiometry)	Crystalline Form I (Reported in WO2006/034094)	Needle
Hydrochloride (1:1 Stoichiometry)	Crystalline Form II (Reported in WO2006/034084)	Needle
Hydrochloride (1:1 Stoichiometry)	Crystalline Form III (Reported in WO2006/034234)	Needle

[0180] Microscopic images of (a) atrasentan hemi-sulfate (1:1 stoichiometry), monohydrate, (b) atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry), anhydrate, and (c) atrasentan monohydrochloride salt, crystalline Form II are attached as Figure 1-A, Figure 1-B, and Figure 1-C, respectively.

Example 8: PXRD Analysis of Crystalline Atrasentan Salts

[0181] Several of the atrasentan crystalline forms listed in Table 7-A were analyzed by X-ray powder diffraction ("PXRD"). Specifically, the PXRD studies were performed on a G3000 diffractometer (Inel Corp., Ardenay, France) equipped with a curved position sensitive detector

and parallel beam optics. The diffractometer was operated with a copper anode tube (1.5 kW fine focus) at 40 kV and 30 mA. An incident beam germanium monochromator provided monochromatic $K\alpha_1$ radiation. The diffractometer was calibrated using the attenuated direct beam at one-degree intervals. Calibration was checked using a silicon powder line position reference standard (NIST 640c). The sample was loaded onto an aluminum sample holder and leveled with a glass slide. The instrument was computer controlled using the Symphonix software (Inel Corp., Artenay, France) and the data was analyzed using the Jade software (version 6.5, Materials Data, Inc., Livermore, CA). All studies were conducted at room temperature (*i.e.*, about 25°C).

[0182] Tables 8-A through 8-N set out the significant parameters of the main peaks in terms of 2Θ values and intensities for the crystalline forms analyzed. It is known in the art that an X-ray powder diffraction pattern may be obtained which has one or more measurement errors depending on measurement conditions (such as equipment, sample preparation or machine used). In particular, it is generally known that intensities in an X-ray powder diffraction pattern may fluctuate depending on measurement conditions and sample preparation. For example, persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will realize that the relative intensities of peaks may vary according to the orientation of the sample under testing and on the type and setting of the instrument used. The skilled person also will realize that the position of reflections can be affected by the precise height at which the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample also may have an effect on the results. A person skilled in the art will appreciate that the diffraction pattern data presented below is not to be construed as absolute and any crystalline form that provides a power diffraction pattern substantially identical to those disclosed below fall within the scope of the present disclosure (for further information see Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffraction' John Wiley & Sons, 1996).

Table 8-A: PXRD Peak Listing
Hemi-Sulfate Salt (1:1 Stoichiometry), Monohydrate

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
5.5	100.0
7.3	7.1
8.3	31.8
11.0	2.1
11.8	1.8

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
13.1	3.7
16.0	4.4
16.5	11.0
16.8	13.7
17.1	7.4
19.0	7.2
19.3	9.1
19.8	7.1
22.1	9.1
23.8	13.8
25.8	9.1

[0183] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-A is graphically shown in Figure 2-A.

Table 8-B: PXRD Peak Listing
S-Mandelate Salt (1:1 Stoichiometry), Anhydrate

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
5.5	100.0
8.4	7.3
9.1	10.9
9.7	62.9
10.3	12.8
11.2	2.5
11.8	4.8
12.1	51.5
13.7	12.0
14.2	11.3
16.1	26.2
16.3	23.7
17.7	14.1
18.0	37.5
18.4	37.0
19.4	94.6
20.0	26.5
20.6	10.7
20.8	33.1
21.2	23.2
22.3	20.1
23.0	37.7

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
23.9	20.8
24.2	17.3

[0184] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-B is graphically shown in Figure 2-B.

Table 8-C: PXRD Peak Listing

S-Mandelate Salt (1:1 Stoichiometry)—Crystallized From Acetonitrile

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
6.0	100.0
7.7	0.6
9.0	1.8
9.2	0.6
10.0	6.6
12.1	1.8
12.5	1.8
13.9	8.6
14.4	8.7
15.7	3.5
16.1	2.5
16.4	2.4
17.5	9.1
18.3	4.9
20.2	2.0
21.0	5.5
23.8	7.6

[0185] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-C is graphically shown in Figure 2-C.

Table 8-D: PXRD Peak Listing

S-Mandelate Salt (1:1 Stoichiometry)—Crystallized From Ethanol

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
6.0	100.0
6.7	10.2
8.4	30.3
9.6	2.2
12.1	35.8
13.0	10.3
13.6	15.4

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
15.6	9.4
16.9	5.4
18.5	8.9
19.4	6.4
20.3	6.2
20.5	6.2
21.1	13.1
21.6	7.6
22.1	8.9
22.8	5.6

[0186] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-D is graphically shown in Figure 2-D.

Table 8-E: PXRD Peak Listing

S-Mandelate Salt (1:1 Stoichiometry)—Crystallized From Pyridine

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
6.7	17.2
11.6	22.4
13.0	9.6
13.4	8.7
15.0	4.6
16.9	2.0
17.4	17.9
18.5	1.5
19.1	3.2
20.2	100.0
21.6	3.9
22.4	14.4
22.6	19.3
23.4	12.0

[0187] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-E is graphically shown in Figure 2-E.

Table 8-F: PXRD Peak Listing
S-Mandelate Salt (2:1 Stoichiometry), Hydrate

PEAK POSITION ($^{\circ}2\theta$)	RELATIVE INTENSITY
4.5	100.0
6.7	5.9
8.2	7.3
8.6	84.8
9.1	27.5
9.5	19.5
10.7	19.4
11.7	13.2
12.3	17.6
13.4	14.9
14.1	19.9
17.2	15.0
17.4	15.1
18.1	95.1
18.5	19.4
18.7	73.5
19.2	16.1
19.6	12.2
20.3	13.4
20.7	17.9
21.6	24.5
22.0	15.1
24.0	15.3
24.2	12.3

[0188] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-F is graphically shown in Figure 2-F.

Table 8-G: PXRD Peak Listing
R-Mandelate Salt (1:1 Stoichiometry), Anhydrate

PEAK POSITION ($^{\circ}2\theta$)	RELATIVE INTENSITY
5.7	100.0
8.2	32.7
8.6	25.3
10.1	16.7
11.5	15.3
11.8	49.0

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
16.2	42.7
16.4	12.1
16.8	18.5
18.4	28.1
18.7	47.1
19.3	36.5
20.2	16.3
20.9	62.4
21.8	10.0
23.4	26.4
24.7	18.7
25.3	20.7

[0189] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-G is graphically shown in Figure 2-G.

Table 8-H: PXRD Peak Listing

n-Butylamine Salt (1:1 Stoichiometry), Anhydrate

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
5.4	2.9
7.6	100.0
7.8	83.9
8.5	4.0
8.7	4.9
10.9	40.1
13.8	14.5
14.3	88.2
14.8	68.8
15.2	23.9
17.6	40.3
17.9	23.2
18.3	97.4
18.5	25.4
19.5	20.6
20.0	65.8
20.9	35.9
21.3	33.0
22.0	37.0
22.3	38.7
22.7	43.4

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
23.7	21.4
23.9	25.5
24.3	23.7
24.8	50.7

[0190] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-H is graphically shown in Figure 2-H.

Table 8-I: PXRD Peak Listing
Parent, Anhydrate

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
1.305	6.7
1.634	5.5
7.168	25.5
8.759	16.0
11.314	100.0
12.142	7.4
14.327	20.2
15.002	19.2
15.638	11.5
16.457	8.4
17.388	86.8
19.625	5.4
19.986	11.6
20.151	28.6
20.469	7.8
20.929	41.7
21.575	51.5
22.750	15.3
23.161	14.4
23.773	14.9
24.816	9.1
26.382	17.8

[0191] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-I is graphically shown in Figure 2-I.

Table 8-J: PXRD Peak ListingParent, Quarter-Hydrate

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
3.7	100.0
7.5	7.1
8.4	32.1
9.9	22.0
10.2	4.0
11.2	2.5
12.0	6.1
13.4	4.2
14.1	5.2
16.4	9.5
16.7	6.6
18.0	23.3
18.5	30.0
19.5	9.5
22.2	16.6
22.6	35.7
24.8	13.2
25.8	15.6

[0192] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-J is graphically shown in Figure 2-J.

Table 8-K: PXRD Peak ListingParent, Hemi-Hydrate

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
3.6	100.0
8.6	8.5
8.9	8.8
9.1	6.6
9.3	2.9
10.0	8.0
10.7	4.6
10.9	6.0
12.2	9.2
13.1	6.8
14.9	3.8
15.2	4.5

PEAK POSITION ($^{\circ}2\theta$)	RELATIVE INTENSITY
15.5	3.1
16.0	16.4
17.3	3.0
17.7	8.4
18.0	9.0
18.3	9.4
19.6	12.8
20.2	6.3
21.3	30.0
21.9	23.2

[0193] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-K is graphically shown in Figure 2-K.

Table 8-L: PXRD Peak Listing
Monohydrochloride Salt, Crystalline Form I

PEAK POSITION ($^{\circ}2\theta$)	RELATIVE INTENSITY
8.3	100.0
9.7	97.9
10.1	58.9
10.9	27.5
11.8	7.0
12.1	8.3
13.1	75.6
13.5	25.9
14.8	20.2
15.7	46.7
16.1	22.0
16.7	42.4
17.2	46.6
17.5	22.8
19.5	47.7
20.2	11.0
20.7	26.8
21.8	11.4
22.6	33.5
23.2	29.2
24.2	27.6

[0194] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-L is graphically shown in Figure 2-L.

Table 8-M: PXRD Peak Listing
Monohydrochloride Salt, Crystalline Form II

PEAK POSITION ($^{\circ}2\theta$)	RELATIVE INTENSITY
8.3	100.0
9.7	97.9
10.1	58.9
10.9	27.5
13.1	75.6
13.5	25.9
14.8	20.2
15.7	46.7
16.1	22.0
16.7	42.4
17.2	46.6
17.5	22.8
19.5	47.7
20.2	11.0
20.7	26.8
21.8	11.4
22.6	33.5
23.2	29.2
24.2	27.6

[0195] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-M is graphically shown in Figure 2-M.

Table 8-N: PXRD Peak Listing
Monohydrochloride Salt, Crystalline Form III

PEAK POSITION ($^{\circ}2\theta$)	RELATIVE INTENSITY
6.7	79.6
8.5	27.4
10.0	3.6
11.2	6.9
12.9	4.4
15.7	25.1
16.1	4.7
17.1	12.9

PEAK POSITION ($^{\circ}2\Theta$)	RELATIVE INTENSITY
19.3	10.0
20.1	6.0
20.7	23.3
22.0	80.2

[0196] The PXRD pattern corresponding to the data reported in Table 8-N is graphically shown in Figure 2-N.

Example 9: Unit Cell Parameters

[0197] Unit cell parameters were determined and are reported below in Tables 9-A, 9-B, and 9-C for the hemi-sulfate salt (1:1 stoichiometry), monohydrate; the n-butylamine salt (1:1 stoichiometry), anhydrate; and the S-mandelate salt (1:1 stoichiometry), anhydrate, respectively.

[0198] Single crystal X-ray diffraction data were collected using a Bruker Apex II diffractometer (Bruker AXS, Madison, WI) equipped with an Apex II CCD area detector. The diffractometer was operated with a molybdenum anode tube (2.0 kW fine focus) at 50 kV and 40 mA. An incident beam silicon monochromator provided Mo-K α 1 monochromatic radiation. The data were collected under a stream of cold nitrogen gas at 100 K using a Kryoflex low temperature device (Bruker AXS, Madison, WI). The beam diameter for data collection was 5 mm and the detector distance was 6 cm. The alignment of the goniometer was checked using a spherical 2-Dimethylsulfuranylidene-1,3-indanedione (YLID) crystal. The instrument was computer controlled using the BIS and Apex 2 software programs (Bruker AXS, Madison, WI). The data were analyzed using Apex 2 software (Version 2011.2-0, Bruker AXS, Madison, WI).

Table 9-A: Unit Cell Parameters

Hemi-Sulfate Salt (1:1 Stoichiometry), Monohydrate

Lattice Type	Monoclinic
Space Group	C2
a (Å)	32.47
b (Å)	5.628
c (Å)	15.891
α ($^{\circ}$)	90
β ($^{\circ}$)	97.449
γ ($^{\circ}$)	90
Volume (Å ³)	2879.43
Z	4

Table 9-B: Unit Cell Parameters
n-Butylamine Salt (1:1 Stoichiometry), Anhydrate

Lattice Type	Orthorhombic
Space Group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	6.437
b (Å)	22.601
c (Å)	23.324
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volume (Å ³)	3393.24
Z	4

Table 9-C: Unit Cell Parameters
S-Mandelate Salt (1:1 Stoichiometry), Anhydrate

Lattice Type	Orthorhombic
Space Group	P 212121
a (Å)	9.954 (2)
b (Å)	11.049 (2)
c (Å)	30.861 (6)
α (°)	90.00
β (°)	90.00
γ (°)	90.00
Volume (Å ³)	3394 (1)
Z	4

* * *

[0199] Unless otherwise indicated, in each Example below: (a) the atrasentan parent tested was the hemi-hydrate, (b) the atrasentan hydrochloride salt tested was the crystalline form II of the monohydrochloride salt, and (c) the atrasentan mandelate salt tested was the anhydrate of the S-mandelate salt (1:1 stoichiometry).

Example 10: Bulk Density

[0200] A study is conducted to evaluate the bulk density, tap density, and flow properties of atrasentan parent, atrasentan mandelate salt, and atrasentan hydrochloride salt.

A. General Methods

[0201] Bulk and tap density are measured following *United States Pharmacopeia and National Formulary guidelines* (USP <616>). Approximately 60 mL of each sample is added

into a 100 mL graduated cylinder. The powder is carefully leveled without compacting, and the volume is read directly from the cylinder and used to calculate the bulk density according to the relationship: mass/volume. The cylinder containing the powder sample is then mechanically tapped using a VanKel Tap Density Tester (Model 50–1200, Varian, Inc., Palo Alto, CA) until there is no change in volume. The volume of the sample is then read and used in the calculation of tap density.

[0202] Flow properties of each sample are characterized using a Schulze ring shear tester RST-XS (Dietmar Schulze Schüttgutmesstechnik, Wolfenbüttel, Germany). A standard annular cell of a cross-sectional area of 24 cm^2 and a volume of 30 cm^3 is used to measure the yield loci. All experiments are performed at $23 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ and $33 \pm 2\%$ relative humidity to minimize the effects of temperature and moisture on flow properties. During each measurement, the powder is first pre-sheared under a pre-consolidation stress until a steady-state is reached. The pre-sheared powder is then subjected to shear under a normal stress. Thus one shear point of the yield locus, a plot of shear stress at failure as a function of the normal stress, is obtained. To measure another shear point of the yield locus, the sample is then pre-sheared again under the same pre-consolidation stress and sheared to failure under a subsequently increased normal stress. A complete yield locus is then plotted through all measured shear points.

[0203] In this study, the procedure is conducted in triplicates with applying pre-consolidation stresses of 1 kPa and four normal stress levels equally spaced between 20 to 60% of the pre-consolidation stress. From each yield locus, major principle stress (σ_1) and unconfined yield strength (f_c) are derived by drawing two critical Mohr stress circles with the software RST-CONTROL 95 (Dietmar Schulze Schüttgutmesstechnik, Wolfenbüttel, Germany). The major principle stress (σ_1) results from the Mohr stress circle which is tangential to the yield locus and intersects at the point of normal and shear stresses at steady state flow. The unconfined yield strength (f_c) results from the Mohr stress circle which is tangential to the yield locus and runs through the origin. Flow function coefficient ($\text{FFC} = \sigma_1/f_c$) is used to characterize the flow of a powder.

B. Bulk Density and Tap Density Measurement

[0204] Bulk density and tap density were measured for samples of the following materials: (i) unmilled atrasentan hydrochloride salt having the morphology and particle size distribution listed below in Table 10; and (ii) unmilled atrasentan mandelate salt having the

morphology and particle size distribution listed below in Table 10. Each sample had a moisture content less than 2% by weight at 80% relative humidity. Bulk density was measured in accordance with Bulk Density, Method I of *United States Pharmacopeia and National Formulary Guidelines* (USP <616>) except that a 100 mL cylinder was filled with the sample for the testing. Tap density was measured in accordance with Tapped Density, Method I of *United States Pharmacopeia and National Formulary guidelines* (USP <616>) except that a 100 mL cylinder was filled with the sample for the testing. Results are reported below in Table 10.

Table 10: Bulk Density and Tap Density

SALT		HYDROCHLORIDE	MANDELATE
MORPHOLOGY		Needle	Prismatic
DESCRIPTION		Unmilled	Unmilled
PARTICLE SIZE DISTRIBUTION	D10 (μm)	6.0	16
	D50 (μm)	20	49
	D90 (μm)	86	141
BULK DENSITY (g/mL)		0.11	0.25
TAP DENSITY (g/mL)		0.20	0.40

Example 11: Oxidative Stability

[0205] A study was conducted to evaluate the oxidative stability of atrasentan parent, atrasentan mandelate salt, and atrasentan hydrochloride salt.

[0206] About 1 mg of each solid was placed in a 4 mL glass vial and about 10 mg of urea-H₂O₂ co-crystal was placed in another 4 mL vial. The two vials then were connected by a connector (Kontes connector, 13-425X13-425, apt NO 747205-1313) and left in an oven at 40°C for seven days. Blank samples were prepared by placing about 1 mg of each compound in a 4 mL vial and then storing the vial in a freezer at about -20°C for the same period of time. The oven samples and freezer blanks were analyzed at the same time by HPLC. The HPLC conditions are summarized in Table 11-A below. The measured data are reported in Table 11-B below and the normalized data from Table 11-B are shown in a bar chart in Figure 3.

Table 11-A: HPLC Conditions

HPLC METHOD		
Column	YMC, 150mm x 4.6mm, paced with spherical 3μm C4 particles, 120Å pore size	
Flow rate	1ml/min	
Column temperature	17°C	
injection volume	20 μl	
Detector wavelength	234 nm	
GRADIENT		
Mobile phase A	pH 2.0 Perchloric acid solution: Adjust pH of Milli-Q water to pH 2.0 using perchloric acid	
Mobile phase B	Acetonitrile	
Time (minutes)	Perchloric acid solution (%)	Acetonitrile (%)
0	70	30
5	70	30
45	45	55
75	45	55
77	70	30
90	70	30

Table 11-B: Oxidative Stability Data

SAMPLE	CONCEN. (mg/mL)	RECOVERED WEIGHT (mg)	INITIAL WEIGHT (mg)	RECOVERED (%)	AVERAGE (%)	STD	AVERAGE % (NORMALIZED)	SAMPLE RECOVERY PROPORTION (%)
Parent Blank 1	29.126	1.165	1.13	103.10	102.26	0.84	89.56	
Parent Blank 2	27.867	1.115	1.09	102.26				
Parent Blank 3	27.636	1.105	1.09	101.42				
Parent Sample 1	22.737	0.909	0.97	93.76	91.58	2.20		91.69
Parent Sample 2	21.760	0.870	0.95	91.62				89.60
Parent Sample 3	24.577	0.983	1.1	89.37				87.39
Hydrochloride Blank 1	26.127	1.045	1.08	96.77	96.09	0.60	89.48	
Hydrochloride Blank 2	30.687	1.227	1.28	95.90				
Hydrochloride Blank 3	29.160	1.166	1.22	95.61				
Hydrochloride Sample 1	21.029	0.841	0.96	87.62	85.98	2.49		91.18
Hydrochloride Sample 2	24.637	0.985	1.13	87.21				90.76
Hydrochloride Sample 3	22.856	0.914	1.1	83.11				86.49
Mandelate Blank 1	22.676	0.907	1.07	84.77	80.14	4.18	99.30	
Mandelate Blank 2	20.545	0.822	1.04	79.02				
Mandelate Blank 3	19.349	0.774	1.01	76.63				
Mandelate Sample 1	22.248	0.890	1.08	82.40	79.58	3.50		102.82
Mandelate Sample 2	20.975	0.839	1.04	80.67				100.66
Mandelate Sample 3	22.856	0.914	1.1	83.11				94.41

[0207] The oxidative stability data reported in Table 11-B were further evaluated by ANOVA analysis. The ANOVA results are reported in Table 11-C below.

Table 11-C: ANOVA Analysis

	ESTIMATE	STANDARD ERROR	t VALUE	Pr (> t)
(Intercept)	0.99297	0.01839	54.008	2.71 E-09
Hydrochloride Salt- Mandelate Salt	-0.09822	0.02600	-3.777	0.00921
Atrasentan Parent- Mandelate Salt	-0.09738	0.02600	-3.745	0.00956

[0208] The data show that the mandelate salt had a statistically significantly higher sample recovery proportion than the hydrochloride salt and atrasentan parent and, therefore, had greater oxidative stability than the atrasentan parent and hydrochloride salt.

Example 12: Intrinsic Dissolution Rate (Function of pH)

[0209] A study was conducted to evaluate the intrinsic dissolution rate as a function of pH for two different crystal forms having prismatic morphology (atrasentan parent and atrasentan mandelate salt).

[0210] About 100 mg of the sample tested was prepared by compressing the sample in a stainless steel die under 1100 pounds force with a dwell time of one minute to form a pellet. The die (diameter: 0.373 inch, area: 0.704 cm²) containing the pellet was submerged in 250 mL of a phosphate buffer dissolution test medium having a pH of 2.0, 5.0, or 7.4. The medium was stirred by a paddle at 50 rpm and maintained at 37°C. To measure the concentration of the sample material in the medium, a fiber optic dip probe (μ Diss Profile, pION Inc) was used to monitor the UV absorbance as a function of time. The measured data are reported in Table 12-A below and are shown graphically in Figure 4.

Table 12-A: Intrinsic Dissolution Rate (“IDR”)

pH	MANDELATE IDR ^{**} (mg/min/cm ²)	PARENT IDR ^{**} (mg/min/cm ²)
2.0	1.0 x 10 ⁻¹ 6.9 x 10 ⁻²	2.7 x 10 ⁻² (n = 1)
5.0	2.1 x 10 ⁻² 1.8 x 10 ⁻²	5.1 x 10 ⁻³ 5.4 x 10 ⁻³
7.4	1.1 x 10 ⁻¹ 1.0 x 10 ⁻¹	3.6 x 10 ⁻² (n = 1)

^{**} Data reported for two runs (*i.e.*, n = 2) unless otherwise indicated.

[0211] The intrinsic dissolution data reported in Table 12-A were further evaluated using a paired t-test analysis that provided the following results:

$$\begin{aligned}
 t &= 2.6645 \\
 df &= 3 \\
 p\text{-value} &= 0.03802 (< 0.05).
 \end{aligned}$$

[0212] The S-mandelate salt exhibited a statistically greater intrinsic dissolution rate than the corresponding atrasentan parent.

Example 13: Intrinsic Dissolution Rate (Function of [Cl⁻])

[0213] A study was conducted to evaluate the intrinsic dissolution rate as a function of chloride ion concentration ([Cl⁻]) for atrasentan mandelate salt and atrasentan hydrochloride salt.

[0214] About 100 mg of the sample tested was prepared by compressing the sample in a stainless steel die under 1100 pounds force with a dwell time of one minute to form a pellet. The die (diameter: 0.373 inch, area: 0.704 cm²) containing the pellet was submerged in 250 mL of a phosphate buffer dissolution test medium having a pH of 2.0 and a chloride ion concentration of 0 M, 0.017 M, or 0.17 M. The medium was stirred by a paddle at 50 rpm and maintained at 37 °C. To measure the concentration of the sample material in test medium, a fiber optic dip probe (μDiss Profile, pION Inc) was used to monitor the UV absorbance as a function of time. The measured data are reported in Table 13-A below and are shown graphically in Figure 5.

Table 13-A: Intrinsic Dissolution Rate (“IDR”)

[Cl] (M)	HYDROCHLORIDE IDR (mg/min/cm ²)	MANDELATE IDR (mg/min/cm ²)
0.17	4.2×10^{-2} (n=1)	8.3×10^{-2} (n=3)**
0.017	1.3×10^{-1} (n=1)	1.0×10^{-1} (n=1)
0.0	1.4×10^{-1} (n=1)	1.0×10^{-1} (n=1)

** Measured values were 8.2×10^{-2} , 8.6×10^{-2} , and 8.0×10^{-2} .

[0215] The intrinsic dissolution data reported in Table 13-A were further evaluated using linear regression analysis. The linear regression analysis results are reported in Table 13-B.

Table 13-B: Linear Regression Analysis

MANDELATE SALT MODEL: IDR=a1+b1 x [Cl ⁻]	HYDROCHLORIDE SALT MODEL: IDR=a2+b2 x [Cl ⁻]
a1= 0.103458	a2= 0.1377269
b1=-0.122241	b2 =-0.5608597
p-value=0.00383	p-value= 0.00934
Slope difference (b1-b2) = 0.4386 (p-value < 0.0001)	

[0216] The S-mandelate salt exhibited a statistically smaller slope than the hydrochloride salt in the linear regression analysis which indicates the intrinsic dissolution rate of the mandelate salt is less sensitive to chloride ion concentration than the intrinsic dissolution rate of the hydrochloride salt.

Example 14: Corrosivity (Suspension At 50°C)

[0217] A study was conducted to evaluate the corrosivity of atrasentan mandelate salt and atrasentan hydrochloride salt. The test was conducted in accordance with the American Society for Testing and Materials (ASTM) Practice G31-72 “Standard Practice for Laboratory Immersion Corrosion Testing of Metals” (Reapproved 2004) (see Annual Book of ASTM (American Society for Testing and Materials) Standards, Vol. 03.02, 2004).

[0218] Six stainless steel 316LW (welded) coupons were hand polished and stamped with identifying marks. They were then washed in an ultrasonic bath with detergent for fifteen minutes, rinsed with tap water, rinsed with acetone, and then dried. The dimensions of each coupon were measured using a digital caliper with accuracy of ± 0.05 mm. The coupons were weighed with an analytical balance to an accuracy of ± 0.1 mg.

[0219] Three of the coupons were completely submerged in the liquid phase of an atrasentan mandelate salt suspension (an aqueous suspension containing 9.545% atrasentan mandelate salt by weight and 8.8% HPMC E5 by weight). The remaining three coupons were completely submerged in the liquid phase of an atrasentan monohydrochloride salt suspension (an aqueous suspension containing 7.215% atrasentan monohydrochloride salt by weight and 8.8% HPMC E5 by weight). The suspensions were agitated using a magnetic stir bar and maintained at 50°C. After days 1, 5, and 15, one coupon and 5 mL of the exposed suspension were removed from each suspension. The appearance of the removed coupons was observed and recorded. The coupons then were washed in an ultrasonic bath with detergent for fifteen minutes, rinsed with tap water, rinsed with acetone, dried, and weighed.

[0220] The corrosion rate (inches per year, “IPY”) was calculated using the following formula (see Annual Book of ASTM (American Society for Testing and Materials) Standards, Vol. 03.02, 2004):

$$\text{Corrosion Rate} = \frac{3450}{A \times t \times \rho} \times \Delta W$$

where:

ΔW	=	weight loss (g)
A	=	surface area of coupon (cm ²)
t	=	duration of experiment (hours)
ρ	=	density of coupon (g/cm ³)

[0221] The corrosivity test conditions and results for the two suspensions are reported in Tables 14-A and 14-B below. Table 14-C below (reproduced from Corrosion Resistance Tables, Fourth Edition, Revised and Expanded, edited by Philip A. Schweitzer, 1995) provides a general guide for interpreting the corrosion test results for metal specimens at the testing temperature.

Table 14-A: Corrosion Results for Mandelate Salt Suspension

	COUPON B	COUPON A	COUPON C
Test Duration (h)	24	120	360
Length (cm)	3.716	3.771	3.771
Width (cm)	1.585	1.616	1.618
Thickness (cm)	0.292	0.306	0.303
Surface Area (cm ²)	14.88	15.48	15.47

	COUPON B	COUPON A	COUPON C
Starting Weight (g)	12.9573	14.0885	13.5392
Final Weight (g)	12.957	14.0881	13.5387
Weight Change (g)	0.0003	0.0004	0.0005
Corrosion Rate (IPY)	3.63×10^{-4}	9.31×10^{-5}	3.88×10^{-5}
Appearance	Unchanged	Unchanged	Unchanged

Table 14-B: Corrosion Results for Hydrochloride Salt Suspension

	COUPON F	COUPON E	COUPON D
Test Duration (h)	24	120	360
Length (cm)	3.669	3.718	3.769
Width (cm)	1.59	1.596	1.597
Thickness (cm)	0.296	0.298	0.297
Surface Area (cm ²)	14.78	15.04	15.23
Starting Weight (g)	12.8682	12.9074	13.4665
Final Weight (g)	12.868	12.9073	13.4653
Weight Change (g)	0.0002	0.0001	0.0012
Corrosion Rate (IPY)	2.44×10^{-4}	2.40×10^{-5}	9.47×10^{-5}
Appearance	Unchanged	Unchanged	Unchanged

Table 14-C: Corrosion Guide

CORROSION RESISTIVITY	CORROSION RATE
Excellent	$\leq 2.0 \times 10^{-3}$ inch/year
Good	$\leq 2.0 \times 10^{-2}$ inch/year
Satisfactory	$\leq 5.0 \times 10^{-2}$ inch/year
Unsatisfactory	$\geq 5.0 \times 10^{-2}$ inch/year

Example 15: Corrosivity (Suspension At 75°C)

[0222] A second study was conducted to evaluate the corrosivity of atrasentan mandelate salt and atrasentan hydrochloride salt. The test was conducted in accordance with Annual Book of ASTM (American Society for Testing and Materials) Standards, Vol. 03.02, 2004.

[0223] Six stainless steel 316LW (welded) coupons were hand polished and stamped with identifying marks. They were then washed in an ultrasonic bath with detergent for fifteen minutes, rinsed with tap water, rinsed with acetone, and then dried. The dimensions of each coupon were measured using a digital caliper with accuracy of ± 0.05 mm. The coupons were weighed with an analytical balance to an accuracy of ± 0.1 mg.

[0224] Three of the coupons were completely submerged in the liquid phase of an atrasentan mandelate salt suspension and the remaining three coupons were completely submerged in the liquid phase of an atrasentan monohydrochloride salt suspension. The compositions of the salt suspensions are described in Tables 15-A and 15-B below.

Table 15-A: Composition of Mandelate Salt Suspension

SUSPENSION COMPONENT	ACTUAL WEIGHT (g)	WEIGHT PERCENT
Atrasentan Mandelate (662.8 g/mol)	5.7125	27.53
HPMC E5 (8.8% solution added)	0.3555	1.71
Lactose MH regular	6.0085	28.96
Water	8.6745	41.80
Total	20.751	100.00

Table 15-B: Composition of Hydrochloride Salt Suspension

SUSPENSION COMPONENT	ACTUAL WEIGHT (g)	WEIGHT PERCENT
Atrasentan Monohydrochloride (547.1 g/mol)	4.3089	18.24
HPMC E5 (8.8% solution added)	0.35728	1.51
Lactose MH regular	6.043	25.58
Water	12.91272	54.66
Total	23.6219	100.00

[0225] The suspensions were placed in an oven and maintained at 75°C. One coupon was removed from each suspension each week. The appearance of the removed coupons was observed and recorded. The coupons then were washed in an ultrasonic bath with detergent for fifteen minutes, rinsed with tap water, rinsed with acetone, dried, and weighed.

[0226] The corrosion rate was calculated in the same manner as discussed in Example 14. The corrosivity test conditions and results for the two suspensions are summarized in Tables 15-C and 15-D.

Table 15-C: Corrosion Results for Mandelate Salt Suspension

TEST DETAILS			
Coupon Type	SS316LW		
Density (g/cm ³)	7.98		
COUPON DETAILS			
	F	E	D
Location			
Length (cm)	3.768	3.71	3.715
Width (cm)	1.588	1.581	1.577
Thickness (cm)	0.312	0.29	0.294
Starting weight (g)	13.8479	12.8965	12.7577
Final weight (g)	13.8478	12.8961	12.7565
Appearance	Unchanged	Unchanged	Unchanged
TEST RESULTS			
Time (hours)	169.25	337.92	570.75
Surface Area (cm ²)	15.31	14.80	14.83
Weight Change (g)	-0.0001	-0.0004	-0.0012
Corrosion Rate (IPY)	1.67× 10 ⁻⁵	3.46× 10 ⁻⁵	6.13× 10 ⁻⁵

Table 15-D: Corrosion Results for Hydrochloride Salt Suspension

TEST DETAILS			
Coupon Type	SS316LW		
Density (g/cm ³)	7.98		
COUPON DETAILS			
	A	C	B
Location			
Length (cm)	3.748	3.639	3.726
Width (cm)	1.599	1.586	1.579
Thickness (cm)	0.308	0.301	0.293
Starting weight (g)	13.9433	12.8431	12.8826
Final weight (g)	13.9424	12.8405	12.8776
Appearance	Unchanged	Unchanged	Etching Visible on Weld
TEST RESULTS			
Time (hours)	169.25	337.92	570.75
Surface Area (cm ²)	15.28	14.69	14.88
Weight Change (g)	-0.0009	-0.0026	-0.0050
Corrosion Rate (IPY)	1.50× 10 ⁻⁴	2.26× 10 ⁻⁴	2.55× 10 ⁻⁴

Example 16: Moisture Sorption Isotherm

[0227] A study was conducted to evaluate the moisture sorption isotherms of atrasentan hemi-sulfate salt (1:1 stoichiometry), monohydrate, and atrasentan S-mandelate salt (1:1

stoichiometry), anhydrate. A sample (about 5 mg to about 20 mg) of the powder to be tested was loaded onto the tared pan of a DVS Advantage dynamic gravimetric water sorption analyzer (Surface Measurement Systems Ltd, Alpertown, United Kingdom). The moisture sorption isotherm for each sample was collected at 10% relative humidity intervals as the relative humidity was adjusted in the following manner: (a) 0% to 90% to 0% to 90% to 40% for the hemi-sulfate salt, and (b) 0% to 90% to 0% for the S-mandelate salt. For each step, the dm/dt criteria were 0.001% over 5 minutes with a minimum dm/dt time of 30 minutes and a maximum dm/dt of 120 minutes. Data was collected isothermally at 25 °C with a nitrogen flow rate of 200 cm²/minute. The sample was maintained at 30% relative humidity and analyzed by PXRD. The moisture sorption isotherms generated for the hemi-sulfate and S-mandelate salt samples are shown in Figure 6-A and Figure 6-B, respectively. The hemi-sulfate salt exhibited partial conversion from the hydrate form to the anhydrate form as the relative humidity decreased below 10%.

Example 17: Differential Scanning Calorimetry

[0228] Atrasentan hemi-sulfate salt (1:1 stoichiometry), monohydrate, and atrasentan S-mandelate salt (1:1 stoichiometry), anhydrate, were analyzed by differential scanning calorimetry (“DSC”). A differential scanning calorimeter (Q-2000, TA Instruments, New Castle, DE) equipped with Universal Analysis 2000 software (Version 4.5A, TA Instruments, New Castle, DE) was used to determine the DSC thermal traces. The temperature axis was calibrated with biphenyl, indium, and tin standards. The cell constant was calibrated with indium. Unless otherwise stated, the sample (2 to 5 mg) was encapsulated in a ventilated aluminum pan, and heated at a rate of 10 °C/minute under a nitrogen gas flow of 50 mL/minute during the study. The DSC curves generated for the hemi-sulfate and S-mandelate salt samples are shown in Figure 7-A and Figure 7-B, respectively.

* * * * *

[0229] All references (patent and non-patent) cited above are incorporated by reference into this patent application. The discussion of those references is intended merely to summarize the assertions made by their authors. No admission is made that any reference (or a portion of any reference) is relevant prior art (or prior art at all). Applicants reserve the right to challenge the accuracy and pertinence of the cited references.

WE CLAIM:

1. An atrasentan mandelate salt.
2. The salt of claim 1, wherein the salt is an S-mandelate salt.
3. The salt of claim 1, wherein the salt is a crystalline S-mandelate salt.
4. The salt of claim 1, wherein the salt is an amorphous S-mandelate salt.
5. The salt of claim 3, wherein the molar ratio of atrasentan to S-mandelate is about 1:1.
6. The salt of claim 5, wherein the salt is an anhydrous salt.
7. The salt of claim 5, wherein the salt is a solvated salt.
8. The salt of claim 7, wherein the solvated salt is selected from the group consisting of an acetonitrile solvate, an ethanol solvate, and a pyridine solvate.
9. The salt of claim 6, wherein the salt is a crystalline S-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 5.5 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , and 19.4 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation.
10. The salt of claim 6, wherein the salt is a crystalline S-mandelate salt having an orthorhombic lattice type.
11. The salt of claim 10, wherein the salt has a P212121 space group.
12. The salt of claim 11, wherein the salt has unit cell a, b and c values of about 9.954 Å, about 11.049 Å, and about 30.861 Å, respectively.
13. The salt of claim 3, wherein the molar ratio of atrasentan to S-mandelate is about 2:1.
14. The salt of claim 13, wherein the salt is a hydrated salt.
15. The salt of claim 14, wherein the salt is a crystalline S-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 4.5 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , and 18.1 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation.
16. The salt of claim 1, wherein the salt is an R-mandelate salt.
17. The salt of claim 16, wherein the salt is a crystalline R-mandelate salt.
18. The salt of claim 16, wherein the salt is an amorphous R-mandelate salt.
19. The salt of claim 17, wherein the molar ratio of atrasentan to R-mandelate is about 1:1.
20. The salt of claim 19, wherein the salt is an anhydrous salt.

21. The salt of claim 20, wherein the salt is a crystalline S-mandelate salt having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 5.7 ± 0.2 , 11.8 ± 0.2 , and 20.9 ± 0.2 degrees two theta when measured at about 25°C with monochromatic K α 1 radiation.

22. An atrasentan mandelate salt prepared by a process comprising the steps of:

(a) contacting atrasentan with a solvent comprising mandelic acid to form a mixture comprising an atrasentan mandelate salt; and

(b) isolating the atrasentan mandelate salt from the mixture;

5 wherein the isolated salt is an anhydrous crystalline salt.

23. The salt of claim 22, wherein the mandelic acid is S-mandelic acid.

24. The salt of claim 22, wherein the mandelic acid is R-mandelic acid.

25. The salt of claim 23, wherein the molar ratio of S-mandelic acid to atrasentan in the contacting step is at least about 1:1.

26. The salt of claim 23, wherein the solvent comprises water.

27. The salt of claim 23, wherein the solvent comprises methanol.

28. The salt of claim 23, wherein the solvent comprises water and methanol.

29. The salt of claim 23, wherein the solvent comprises at least one member selected from the group consisting of acetonitrile, ethanol, and pyridine.

30. A pharmaceutical composition comprising an atrasentan mandelate salt of any of claims 1 through 29, and a pharmaceutically-acceptable carrier.

31. The composition of claim 30, wherein the composition comprises from about 0.25 mg to about 1.25 mg of the salt on an atrasentan parent equivalent weight basis.

32. A method of treating nephropathy, comprising administering a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt of any of claims 1 to 29 to a human subject susceptible to or suffering from nephropathy.

33. A method of treating chronic kidney disease, comprising administering a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt of any of claims 1 to 29 to a human subject susceptible to or suffering from chronic kidney disease.

34. A method of reducing urinary-albumin-to-creatinine ratio in a human subject suffering from or susceptible to chronic kidney disease comprising administering a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt of any of claims 1 to 29 to the human subject.

35. A method of reducing the rate of increase in serum creatinine concentration in a human subject suffering from or susceptible to chronic kidney disease, comprising administering a therapeutically effective amount of an atrasentan mandelate salt of any of claims 1 to 29 to the human subject.

36. The method of any of claims 32 to 35 wherein the amount of the salt administered is from about 0.25 mg daily to about 1.25 mg daily on an atrasentan parent equivalent weight basis.

37. A method for the preparation of an atrasentan mandelate salt, wherein the method comprises the steps of:

(a) contacting atrasentan with a solvent comprising mandelic acid to form a mixture comprising an atrasentan mandelate salt; and

5 (b) isolating the atrasentan mandelate salt from the mixture;
wherein the isolated salt is an anhydrous crystalline salt.

38. The method of claim 37, wherein the mandelic acid is S-mandelic acid.

39. The method of claim 37, wherein the mandelic acid is R-mandelic acid.

40. The method of claim 38, wherein the molar ratio of S-mandelic acid to atrasentan in the contacting step is at least about 1:1.

41. The method of claim 38, wherein the solvent comprises water.

42. The method of claim 38, wherein the solvent comprises methanol.

43. The method of claim 38, wherein the solvent comprises water and methanol.

44. The method of claim 38, wherein the solvent comprises at least one member selected from the group consisting of acetonitrile, ethanol, and pyridine.

1/24

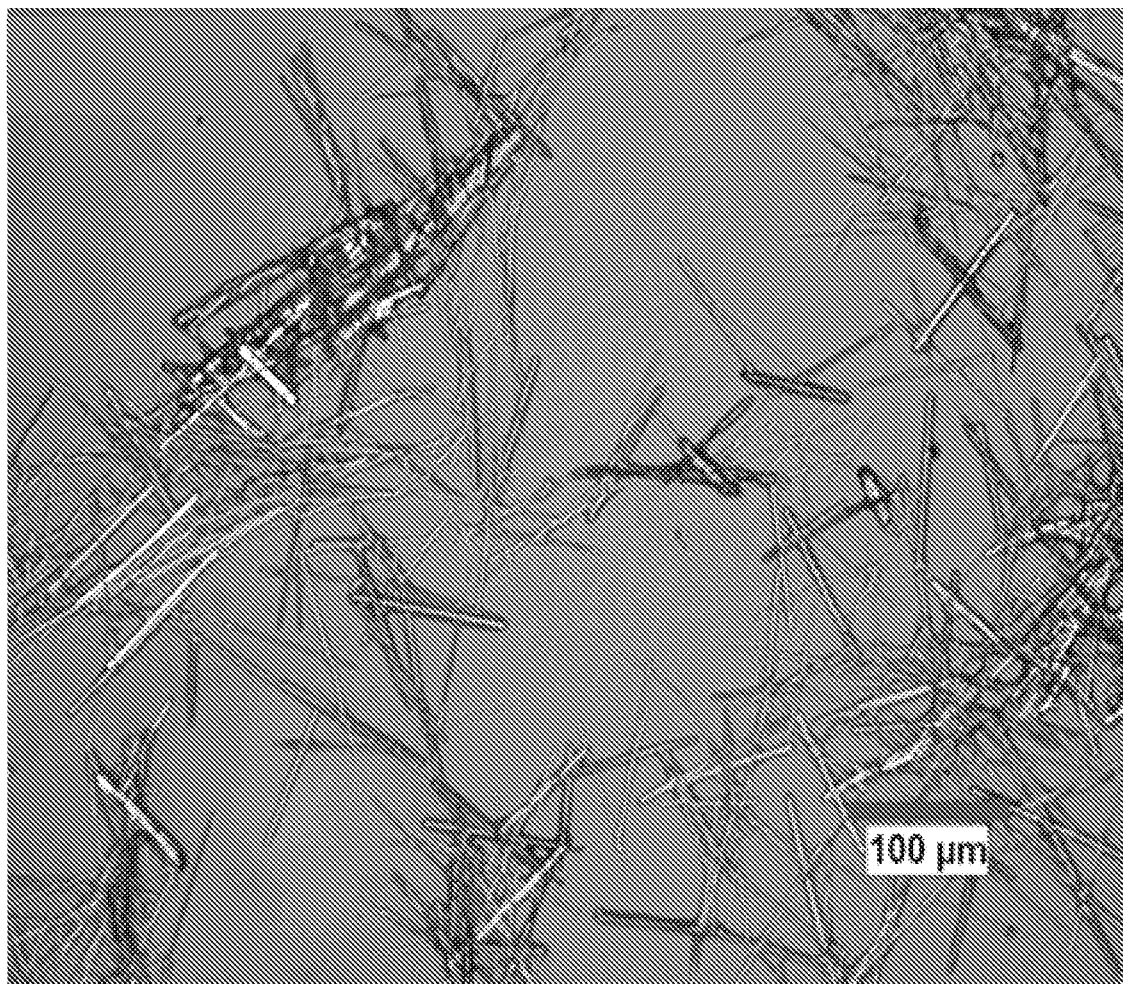


Figure 1A

2/24

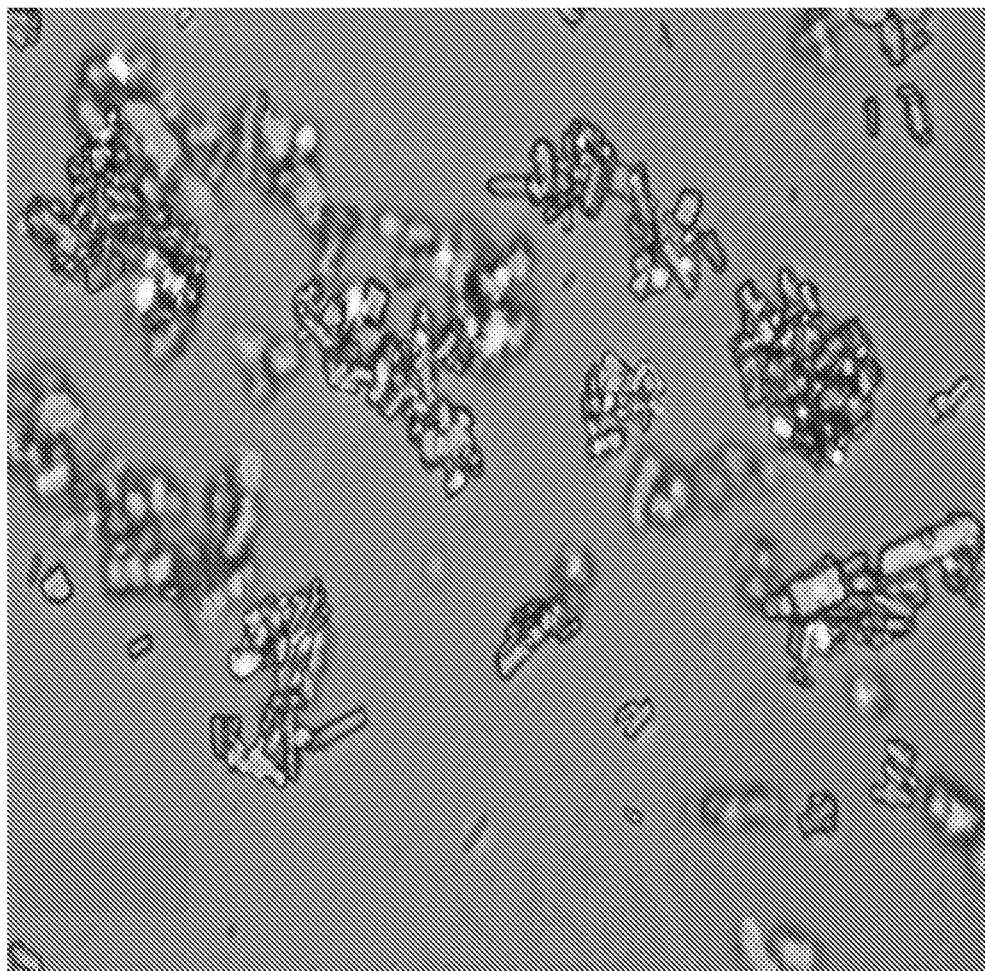


Figure 1B

3/24

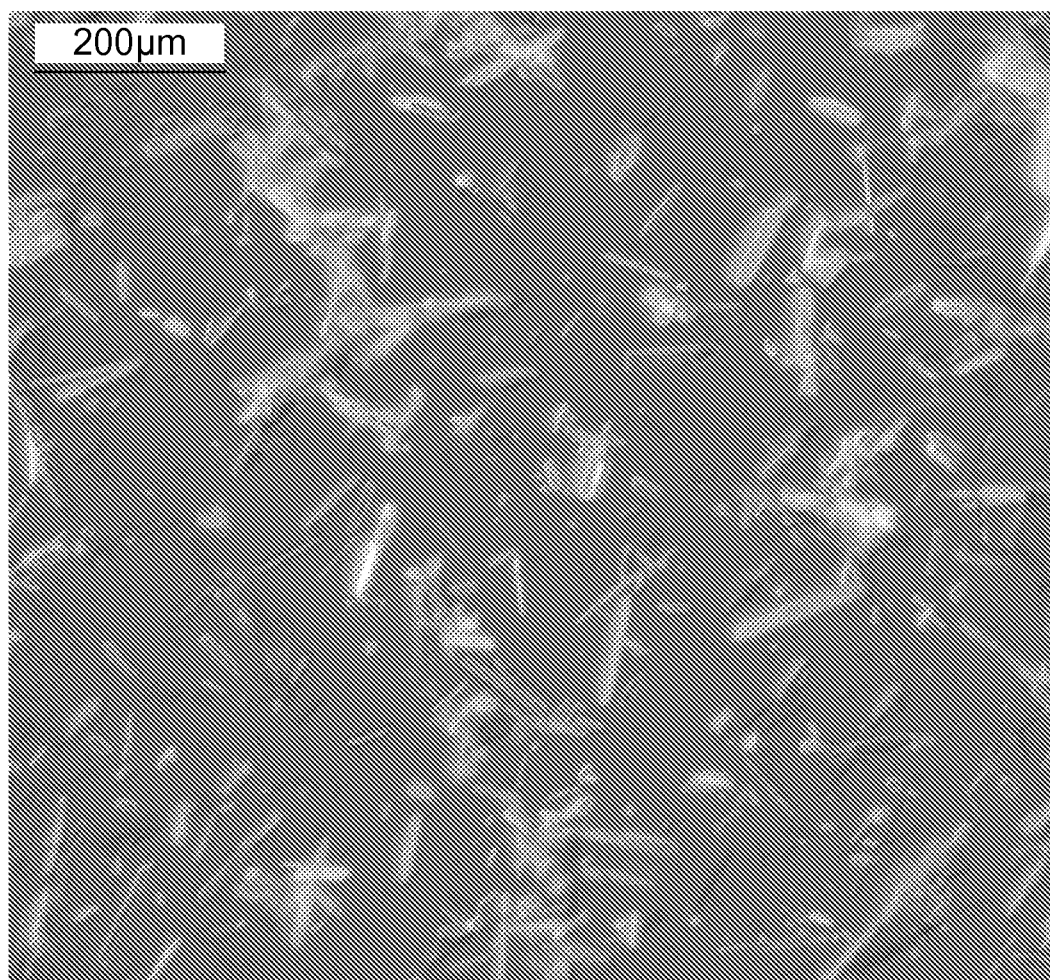


Figure 1C

4/24

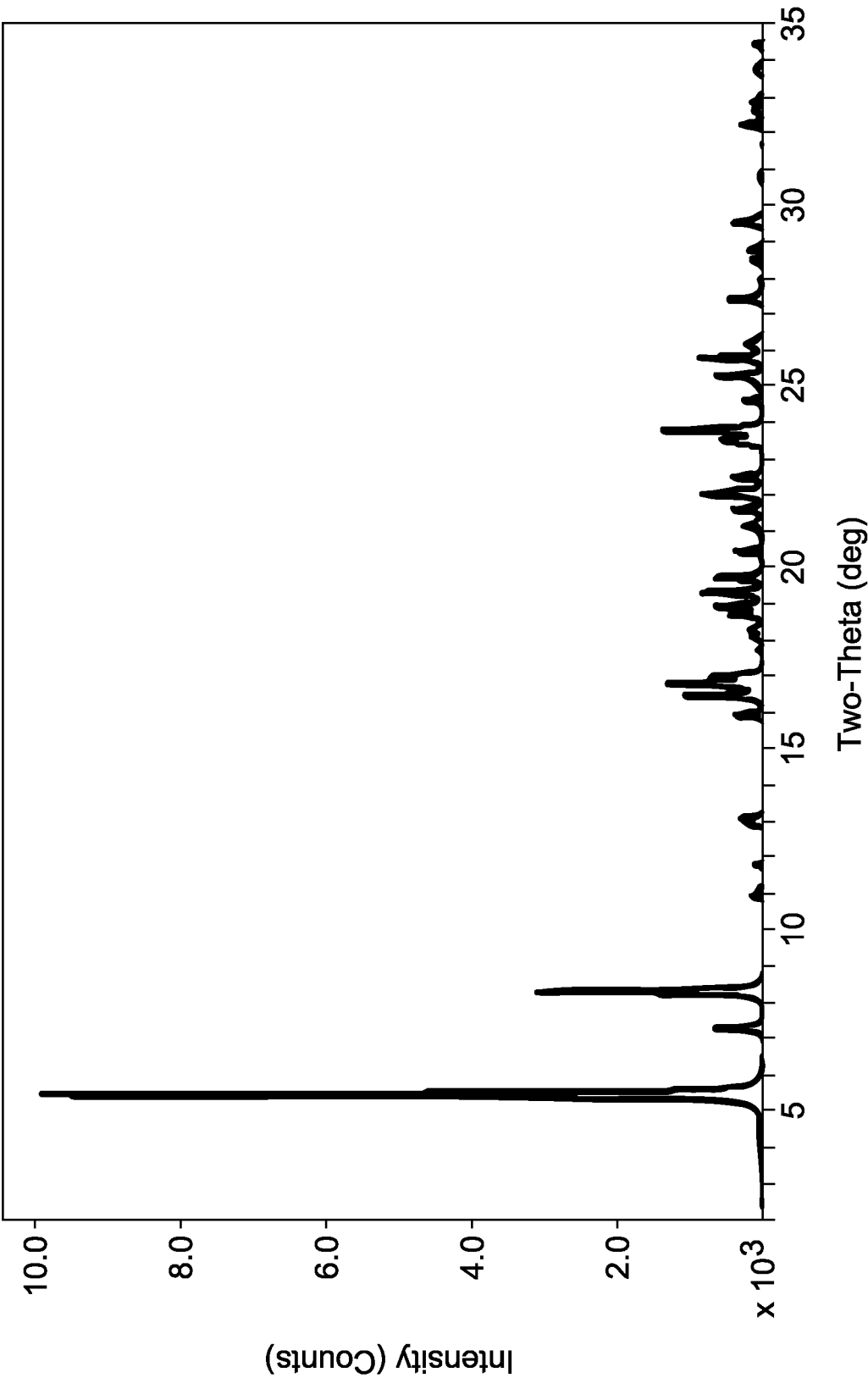


Figure 2A

5/24

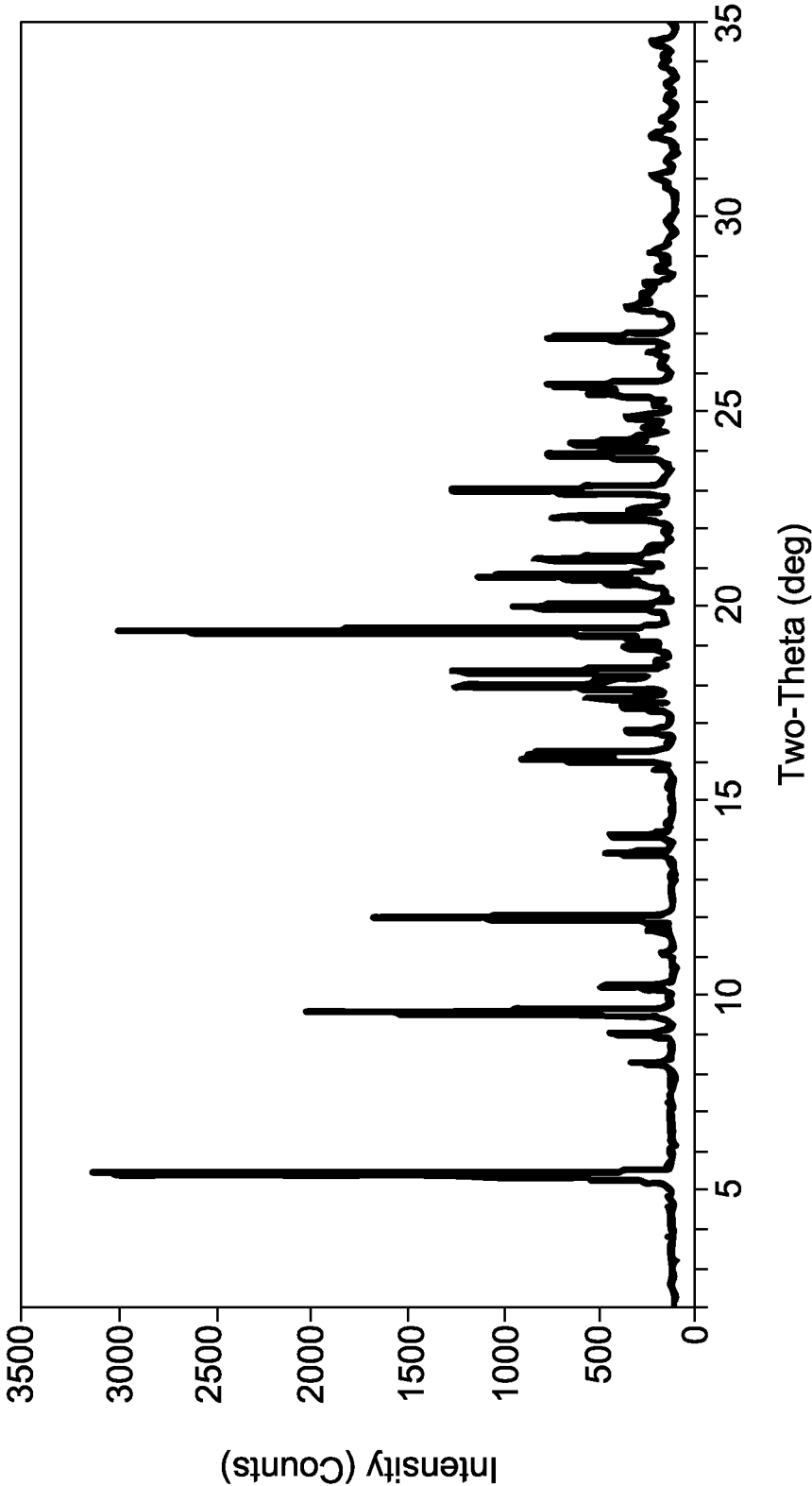


Figure 2B

6/24

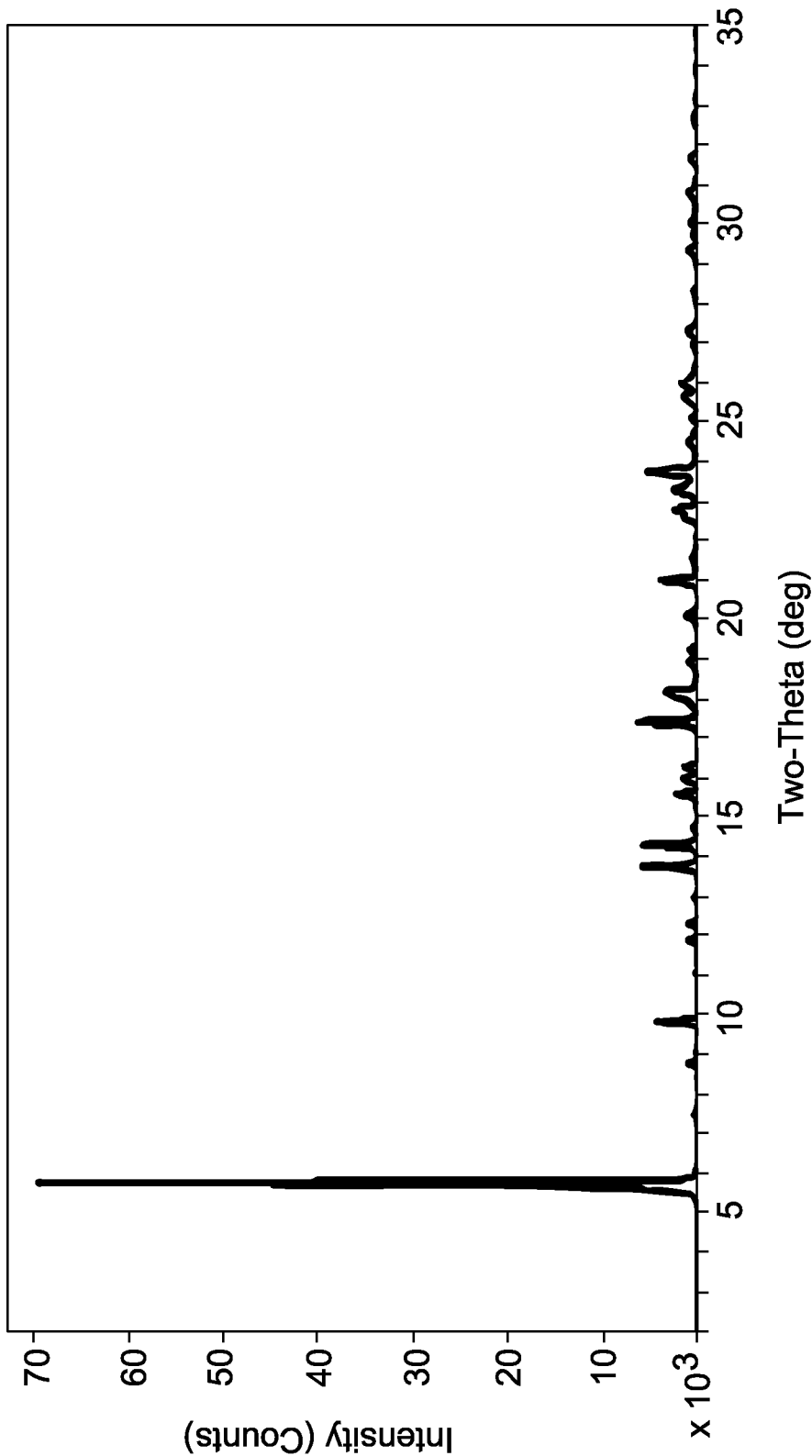


Figure 2C

7/24

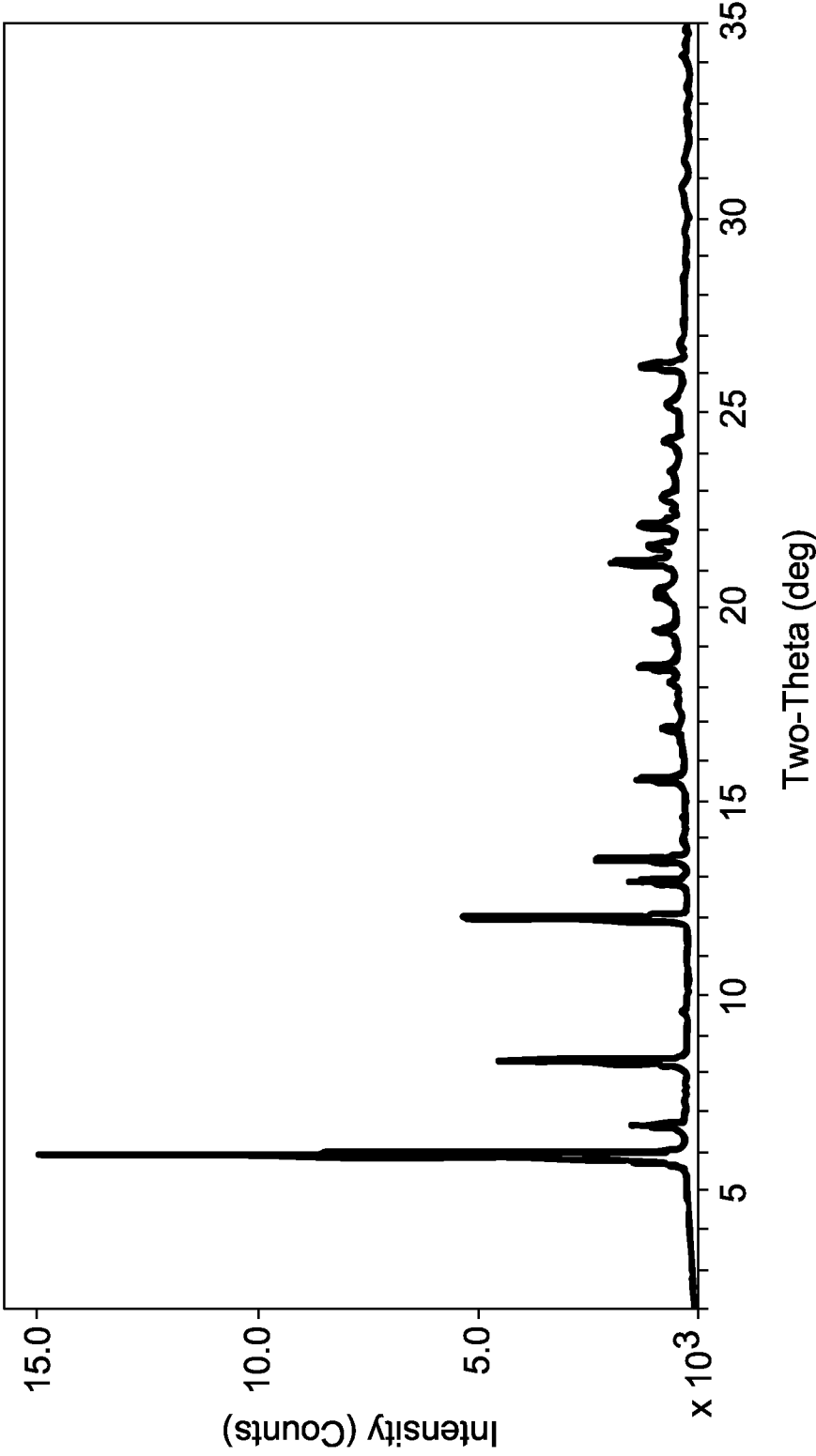


Figure 2D

8/24

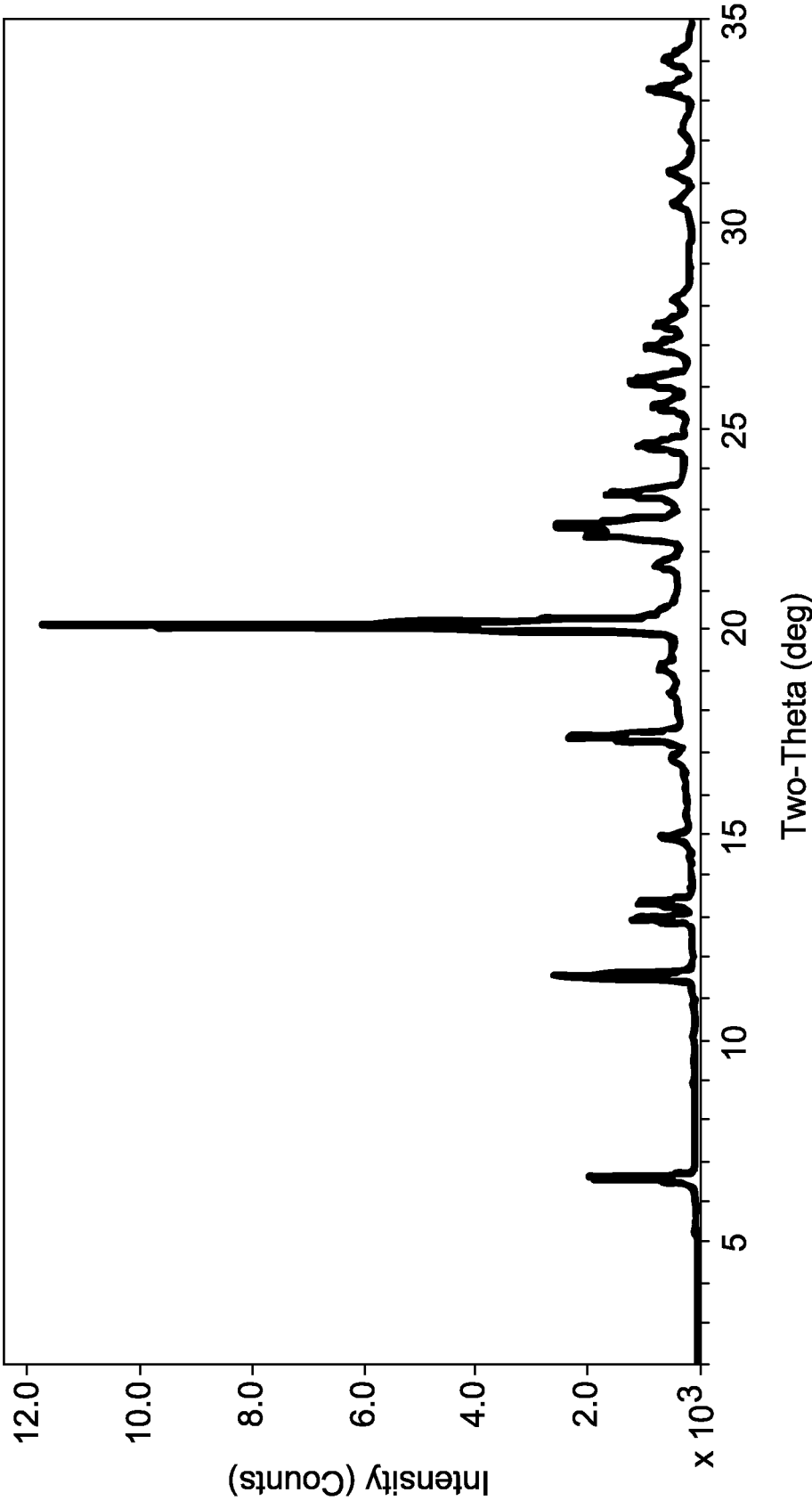


Figure 2E

9/24

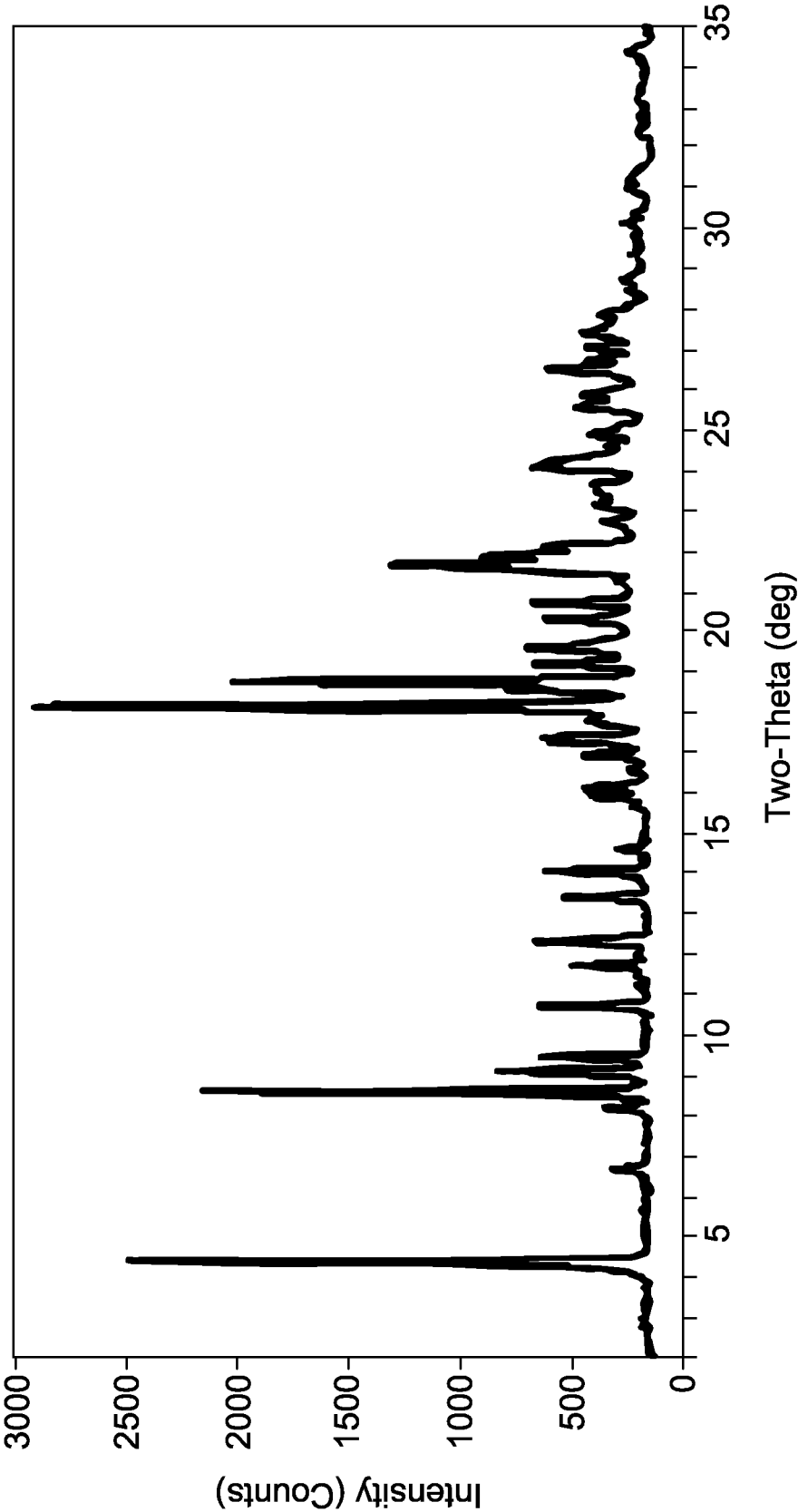


Figure 2F

10/24

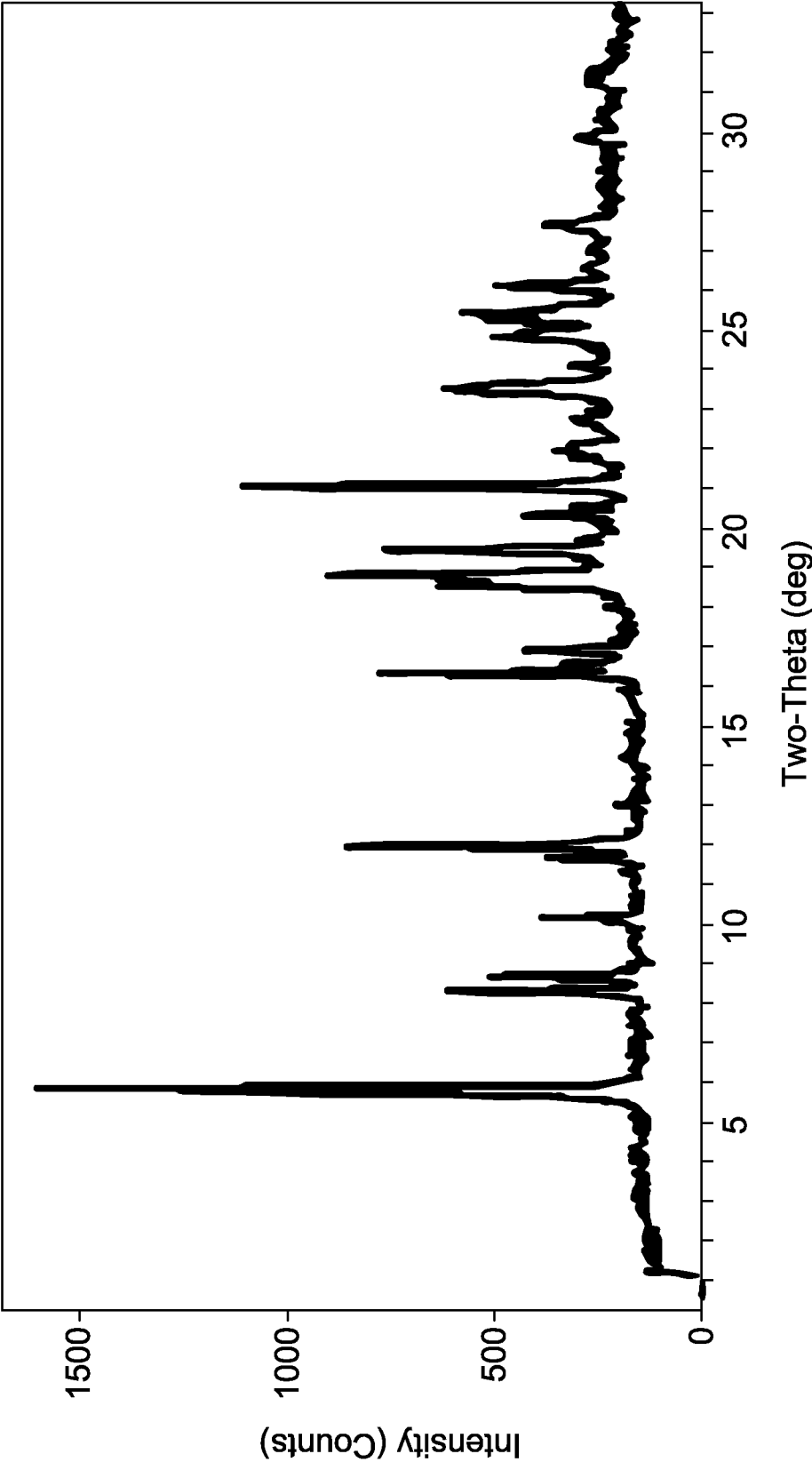


Figure 2G

11/24

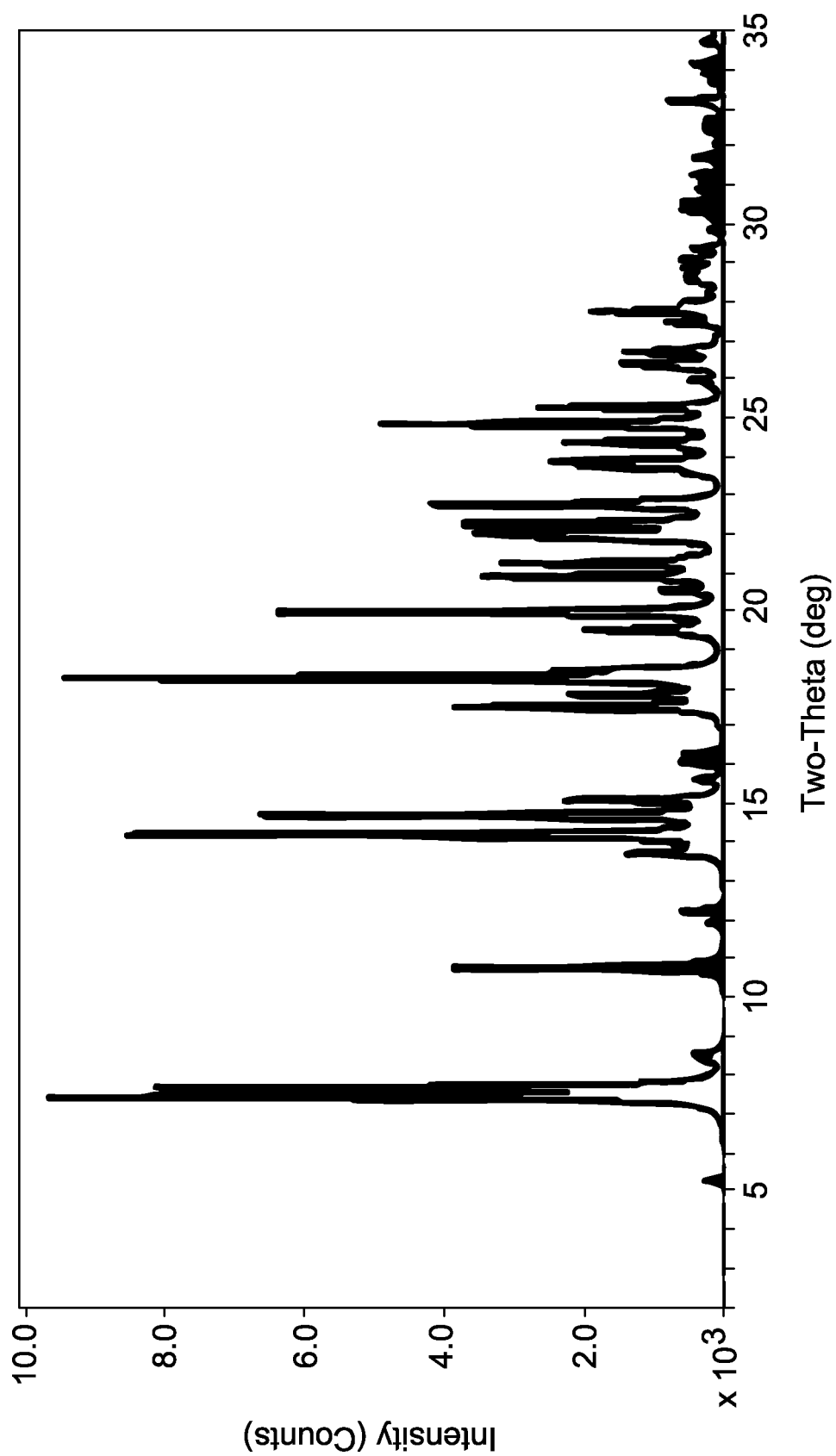


Figure 2H

12/24

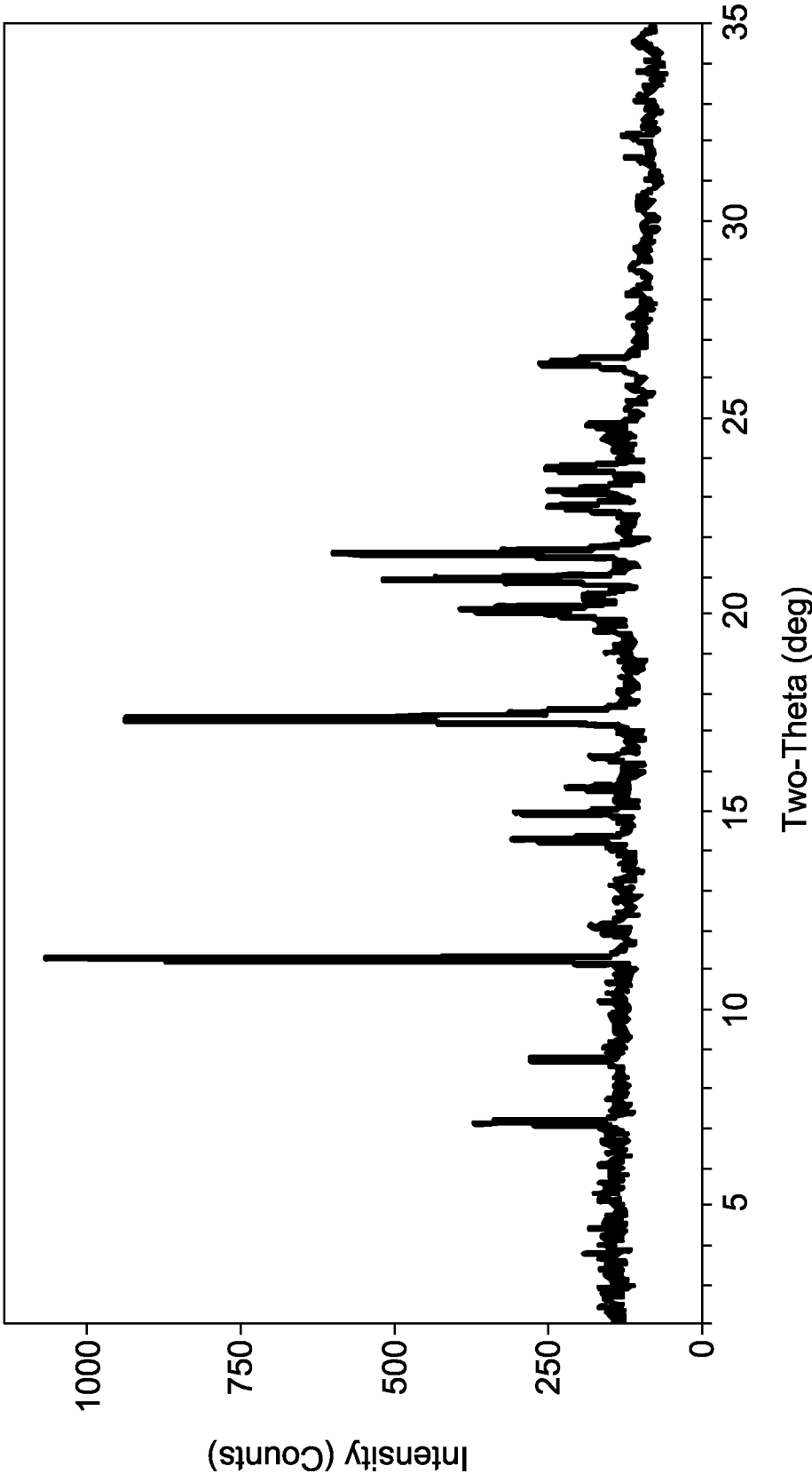


Figure 2I

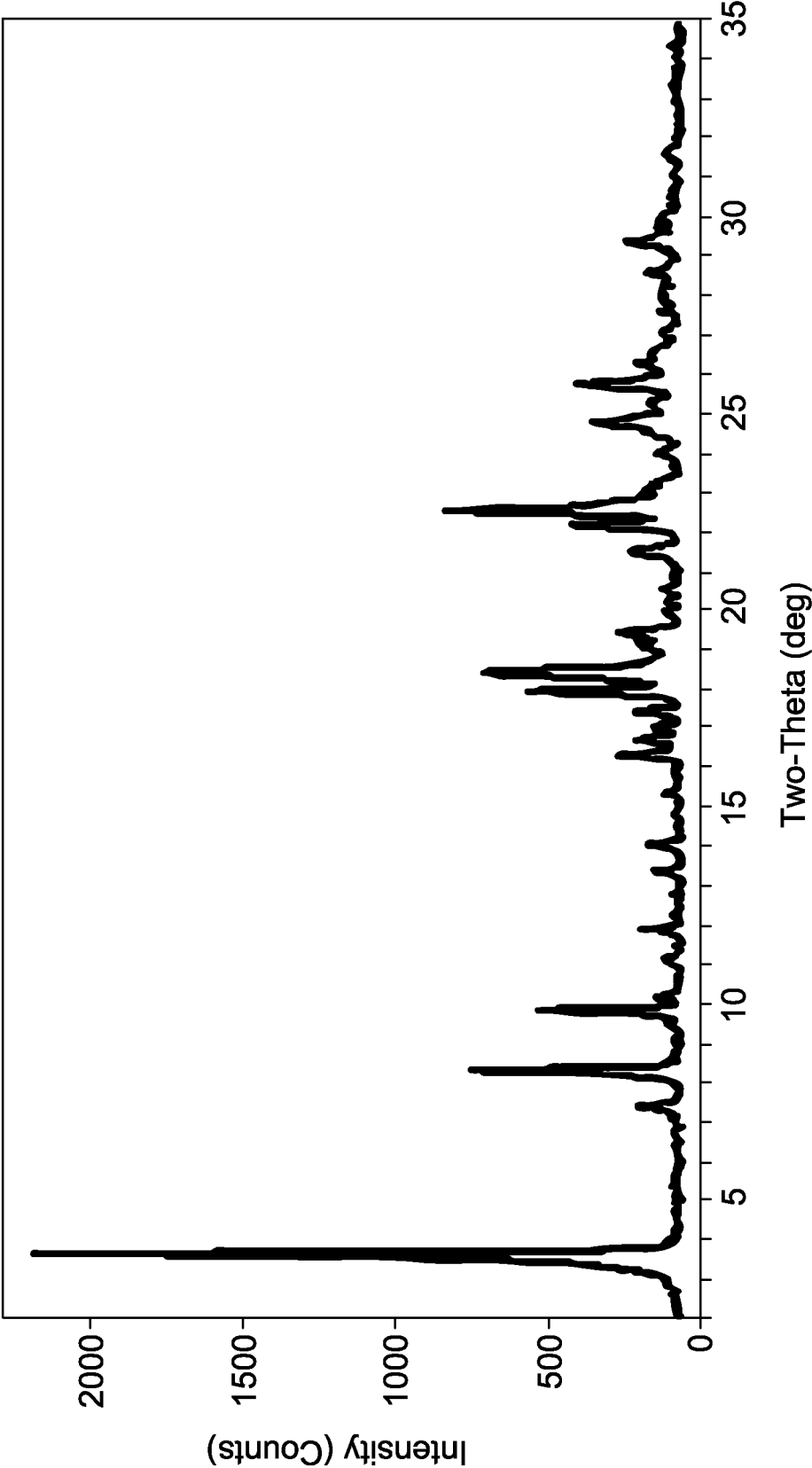


Figure 2J

14/24

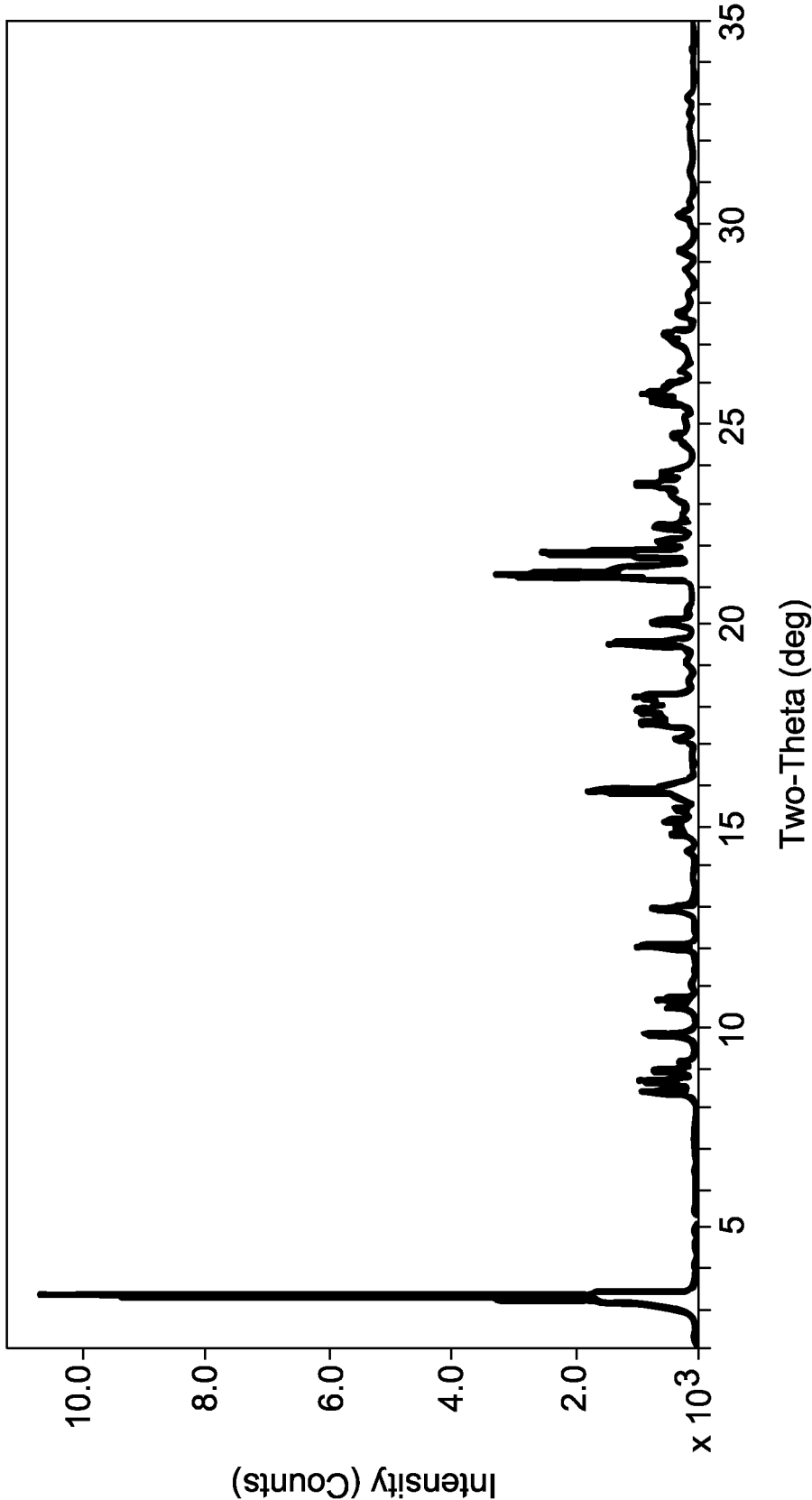


Figure 2K

15/24

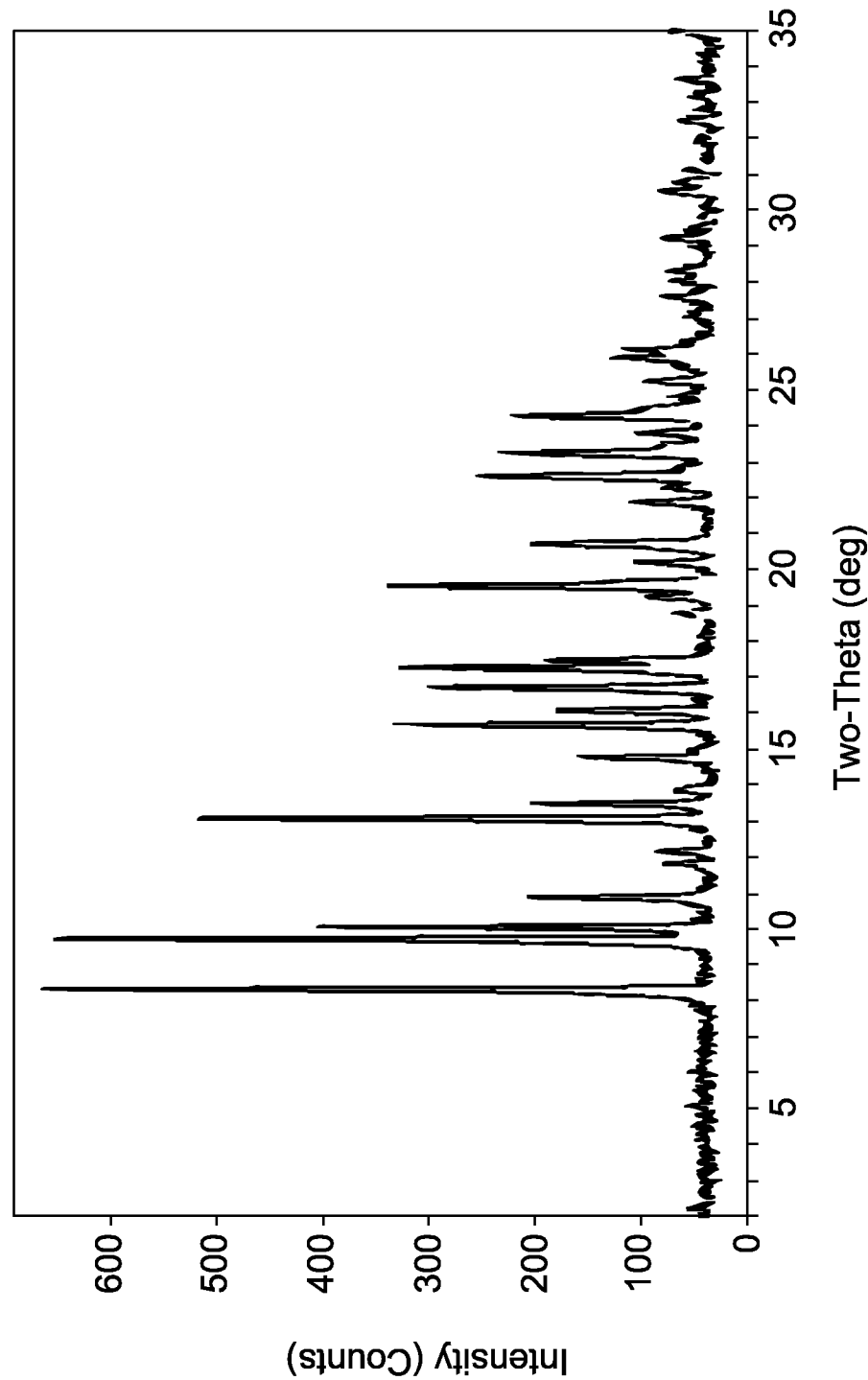


Figure 2L

16/24

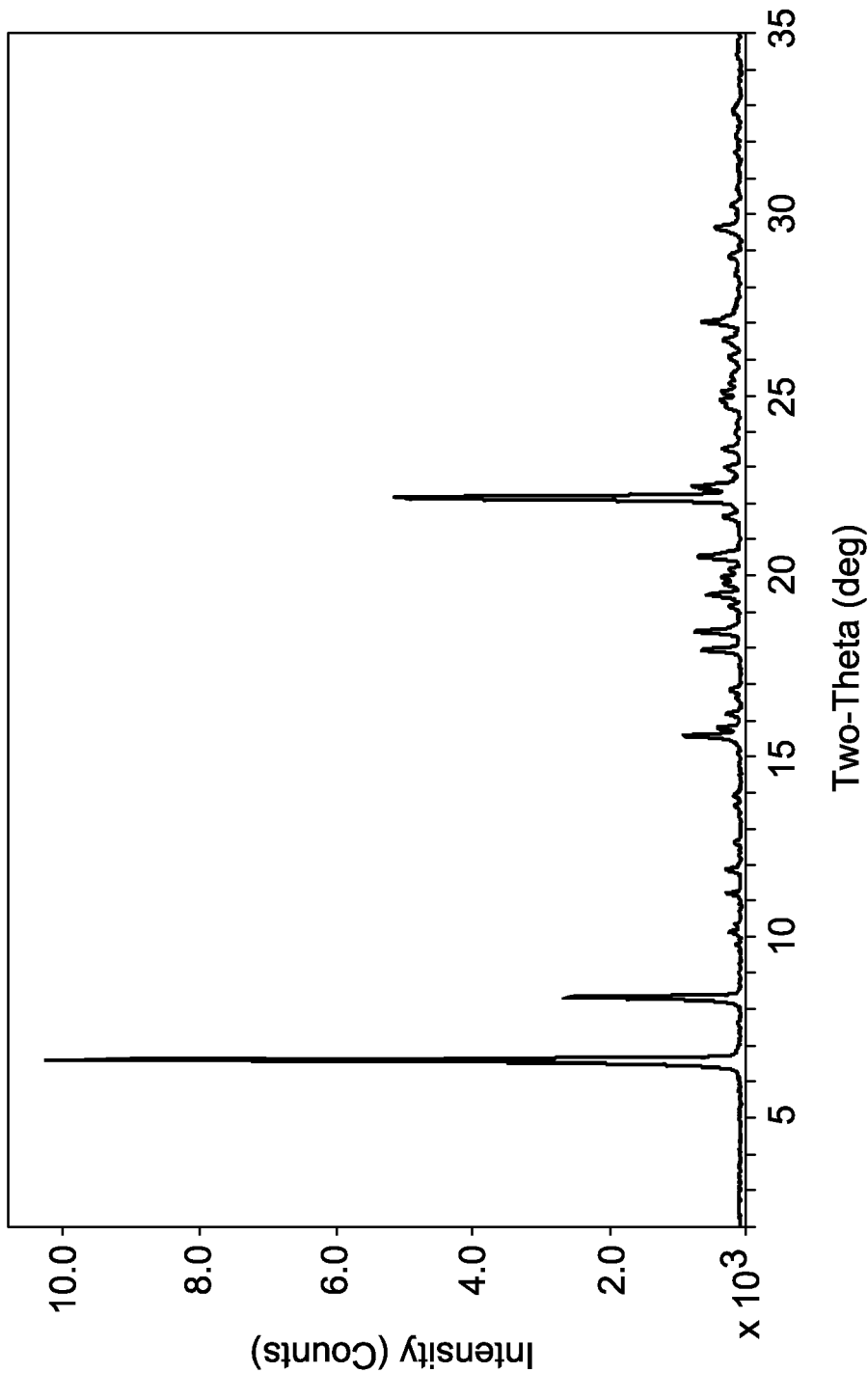


Figure 2M

17/24

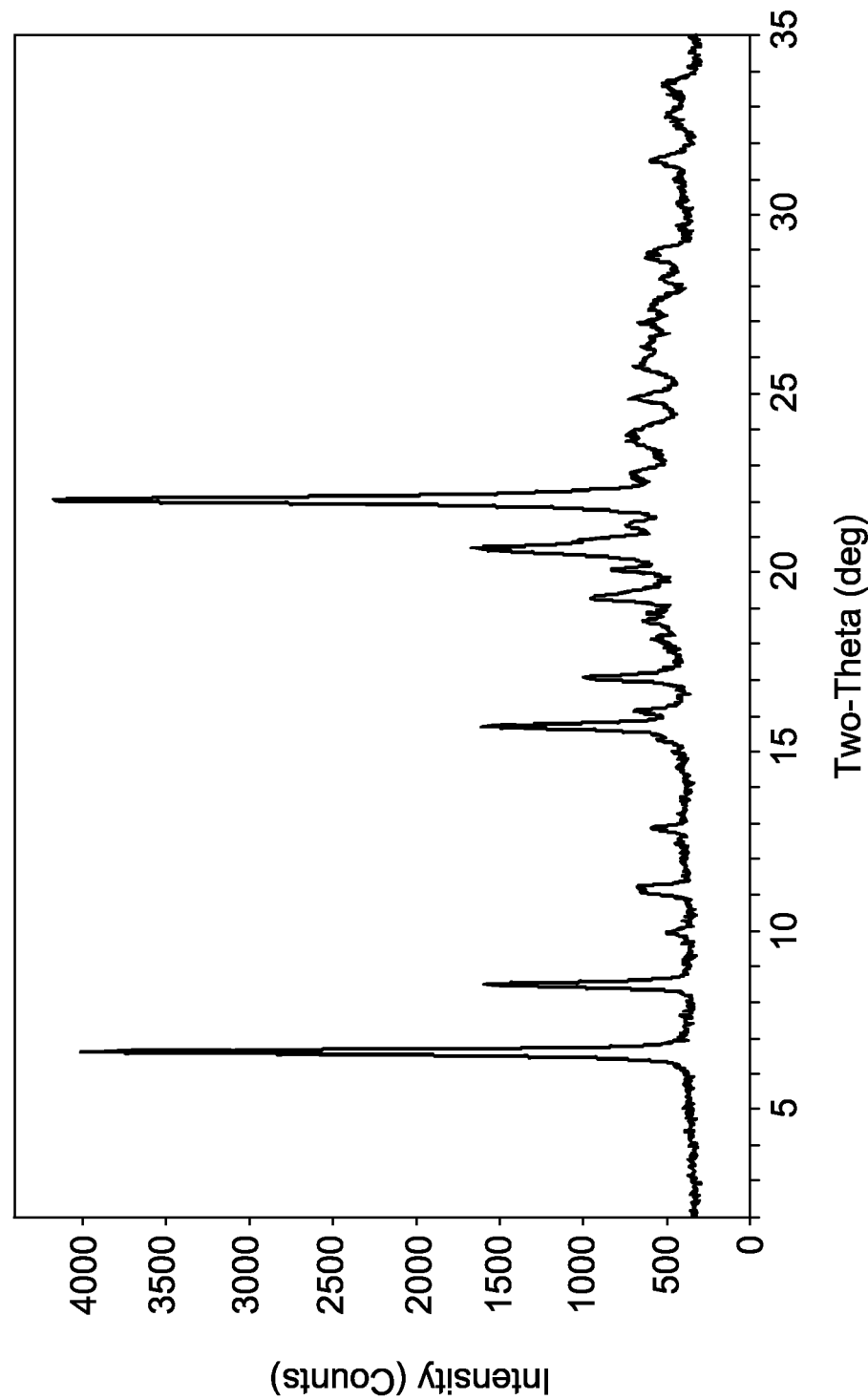


Figure 2N

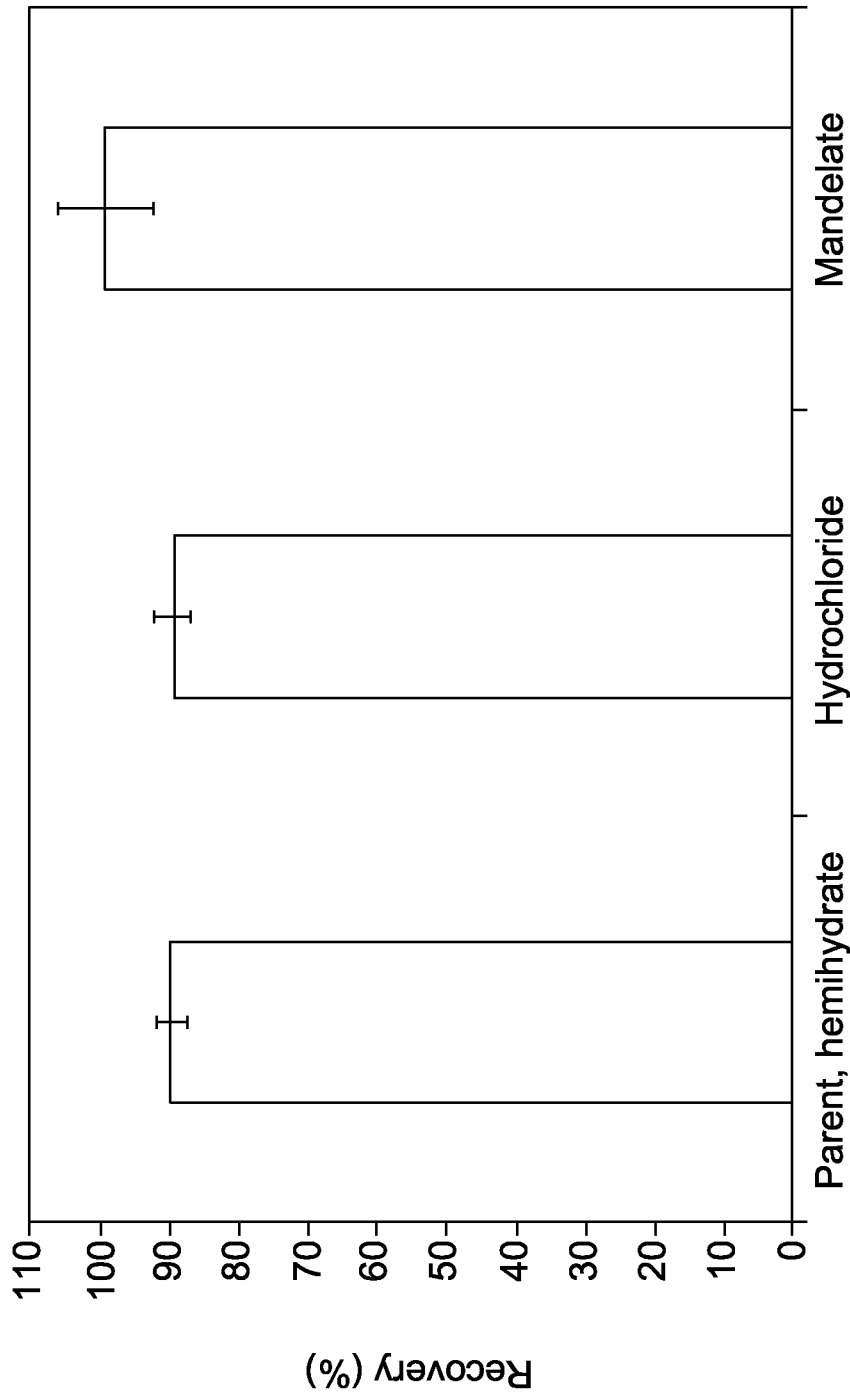


Figure 3

19/24

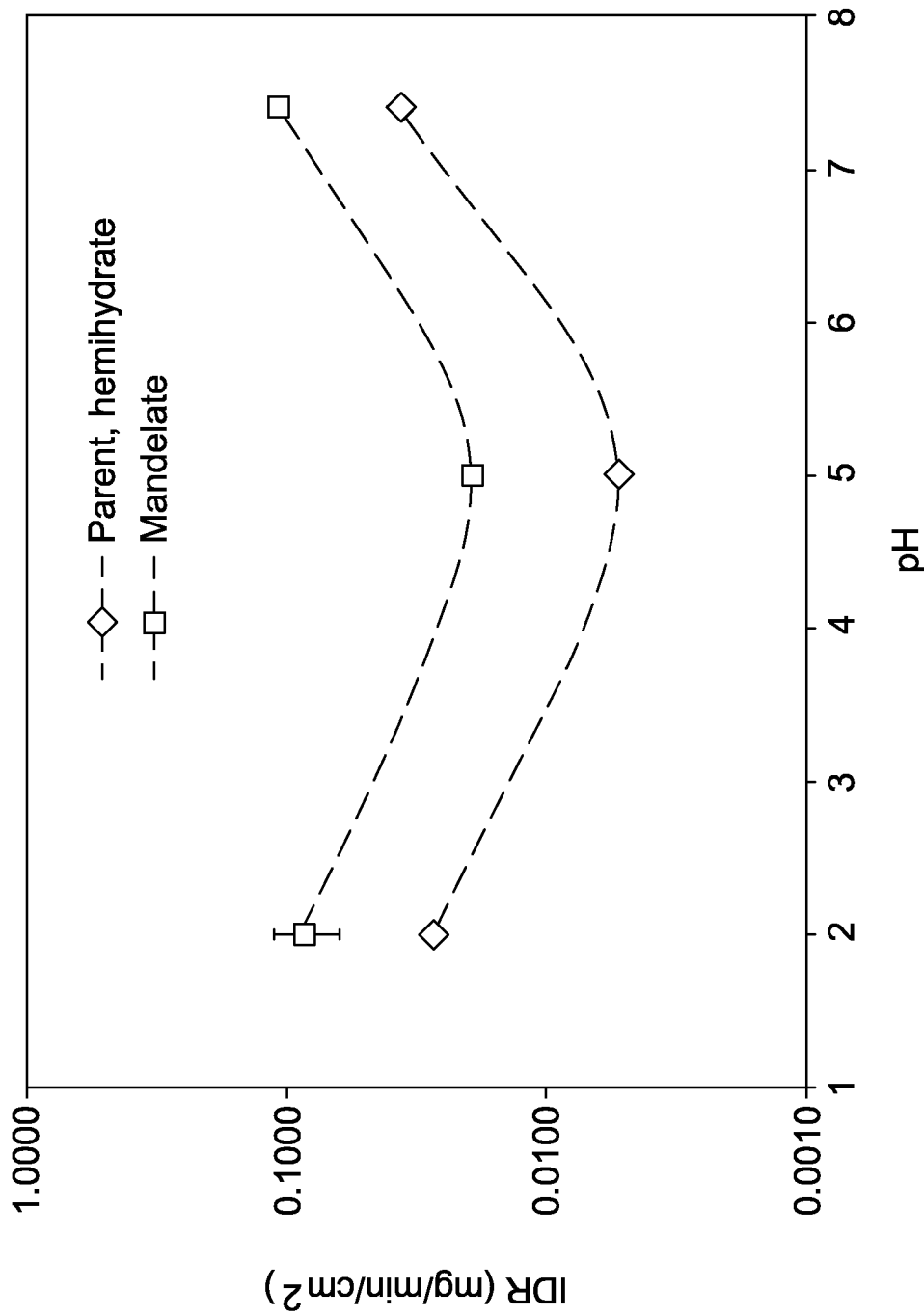


Figure 4

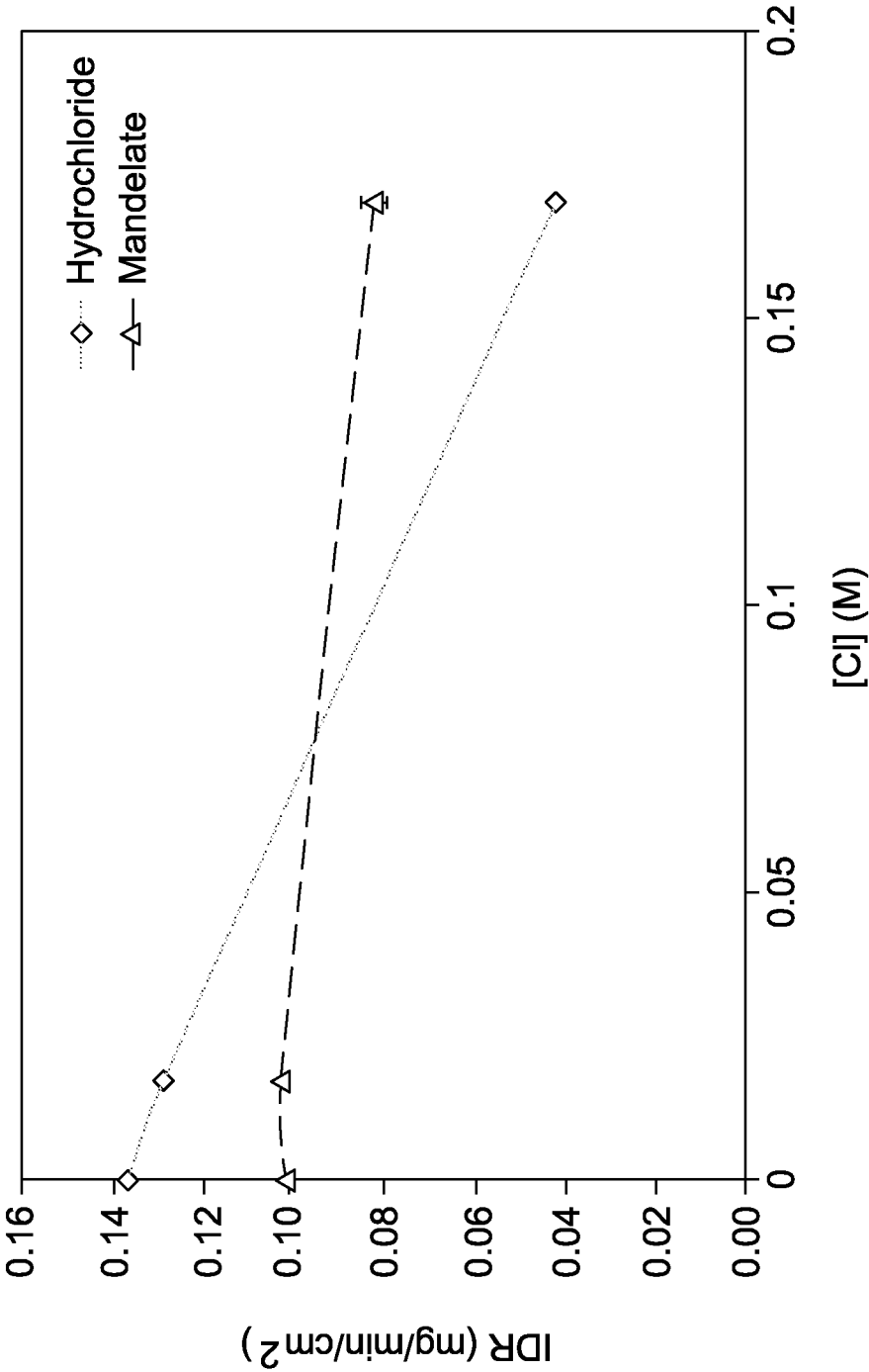


Figure 5

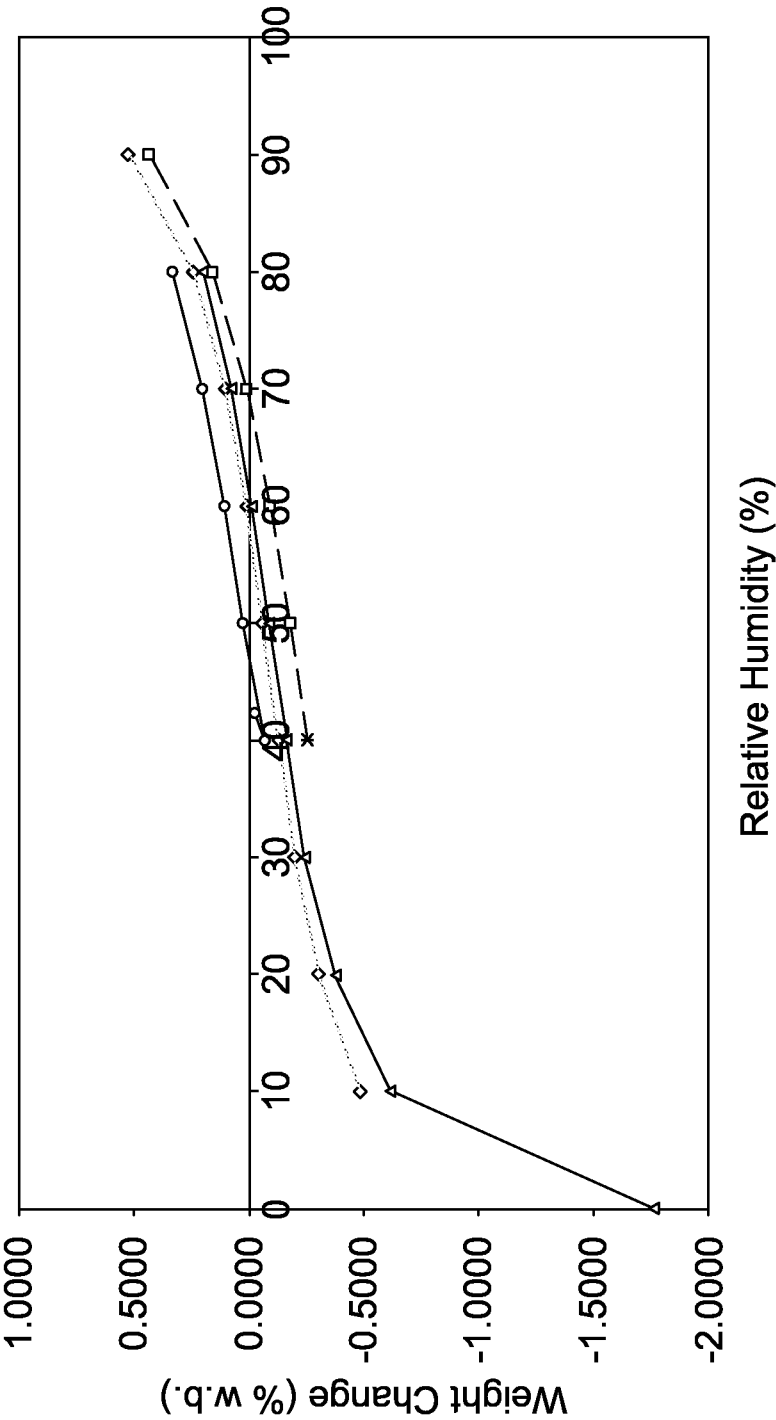


Figure 6A

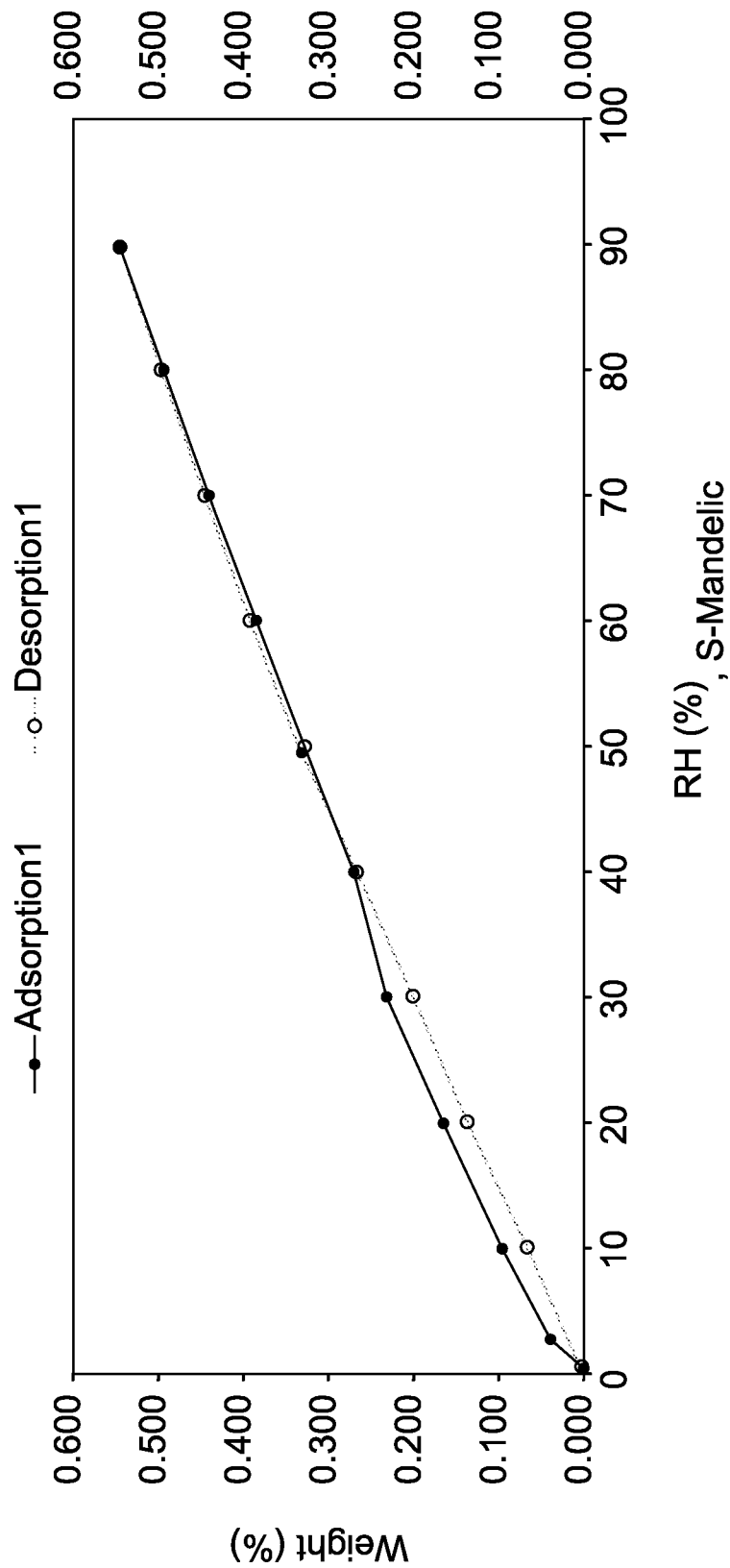


Figure 6B

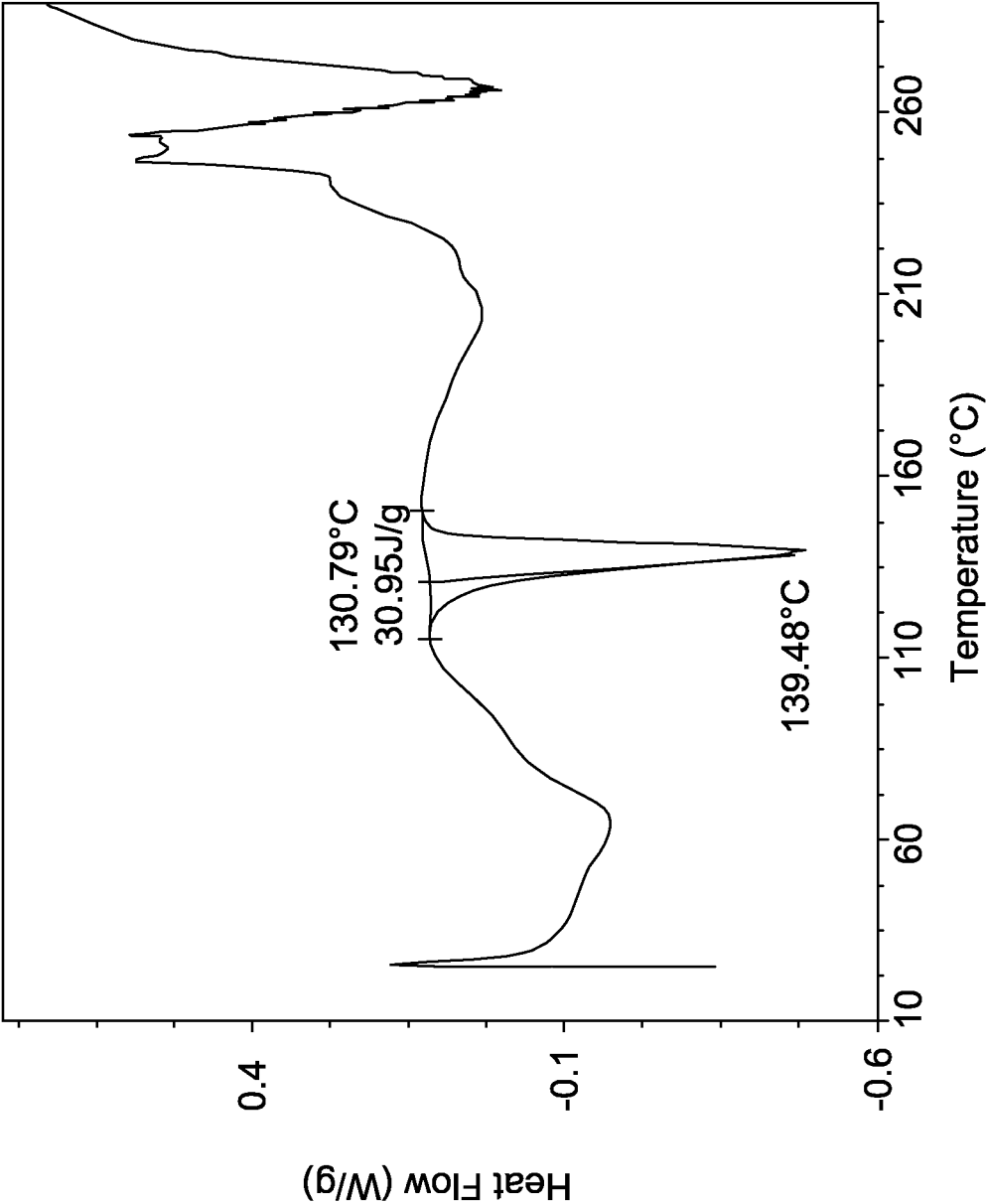


Figure 7A

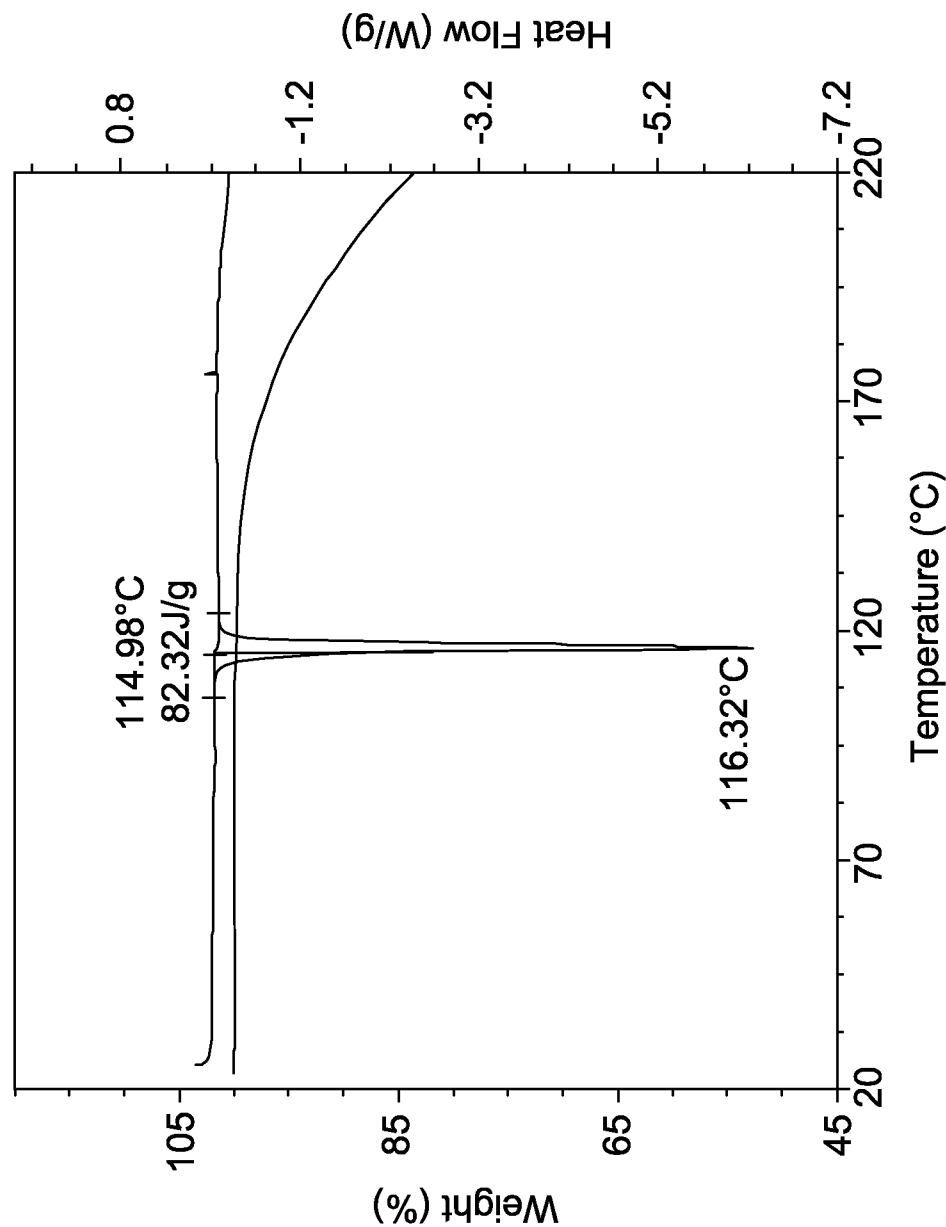


Figure 7B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/054888

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D405/04 A61K31/4025 A61P7/12
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)
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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN 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 5 767 144 A (WINN MARTIN [US] ET AL) 16 June 1998 (1998-06-16) cited in the application column 97; example 117 column 187, line 32 claims	1-44
Y	WO 2006/034094 A1 (ABBOTT LAB [US]; DZIKI WALTER [US]; LU ZIQI [US]; RASMUSSEN MICHAEL W) 30 March 2006 (2006-03-30) cited in the application examples claims	1-44



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

10 November 2014

Date of mailing of the international search report

17/11/2014

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

Stix-Malaun, Elke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/054888

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5767144	A	16-06-1998	US 5622971 A	22-04-1997
			US 5731434 A	24-03-1998
			US 5767144 A	16-06-1998

WO 2006034094	A1	30-03-2006	US 2006189675 A1	24-08-2006
			WO 2006034094 A1	30-03-2006

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

DAVIS, Bradley
AbbVie, Inc.
1 North Waukegan Rd.
AP06A - V0377
Chicago, Illinois 600064
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 02 March 2016 (02.03.2016)	
Applicant's or agent's file reference ABV11926WOO1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2014/054888	International filing date (day/month/year) 10 September 2014 (10.09.2014)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address ABBVIE, INC. 1 N. Waukegan Road North Chicago, Illinois 60064 United States of America	State of Nationality	State of Residence	
	US	US	
	Telephone No. 847-937-3304		
	Facsimile No. 847-938-2623		
		E-mail address abbvie_patents_abt_prk@abbvie.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address ABBVIE INC. 1 N. Waukegan Road North Chicago, Illinois 60064 United States of America	State of Nationality	State of Residence	
	US	US	
	Telephone No. 847-937-3304		
	Facsimile No. 847-938-2623		
	E-mail address abbvie_patents_abt_prk@abbvie.com ☒ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 80	Authorized officer Martin Jean-Luc e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
--	---

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DAVIS, Bradley
AbbVie, Inc.
1 North Waukegan Rd.
AP06A - V0377
Chicago, Illinois 600064
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 April 2015 (14.04.2015)	
Applicant's or agent's file reference ABV11926WOO1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2014/054888	International filing date (day/month/year) 10 September 2014 (10.09.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address GONG, Yuchuan 947 South Darla Court Waukegan, Illinois 60085 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address GONG, Yuchuan 1600 Cypress Pointe Drive Vernon Hills, Illinois 60061 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Zoltanski Andrzej e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
Facsimile No. +41 22 338 70 80	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DAVIS, Bradley
AbbVie, Inc.
1 North Waukegan Rd.
AP06A - V0377
Chicago, Illinois 600064
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 April 2015 (14.04.2015)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference ABV11926WOO1	
International application No. PCT/US2014/054888	International filing date (day/month/year) 10 September 2014 (10.09.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address ABBVIE, INC. 1 North Waukegan Rd. AP06A - V0377 Chicago, Illinois 60064 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 847-937-3304	
	Facsimile No. 847-938-2623	
	E-mail address abbvie_patents_abt_prk@abbvie.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address ABBVIE, INC. 1 N. Waukegan Road North Chicago, Illinois 60064 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 847-937-3304	
	Facsimile No. 847-938-2623	
	E-mail address abbvie_patents_abt_prk@abbvie.com ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Zoltanski Andrzej e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	--

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Figura 1-A:
Imagen microscópica de la sal hemi-sulfato (Estequiometría 1:1), monohidrato

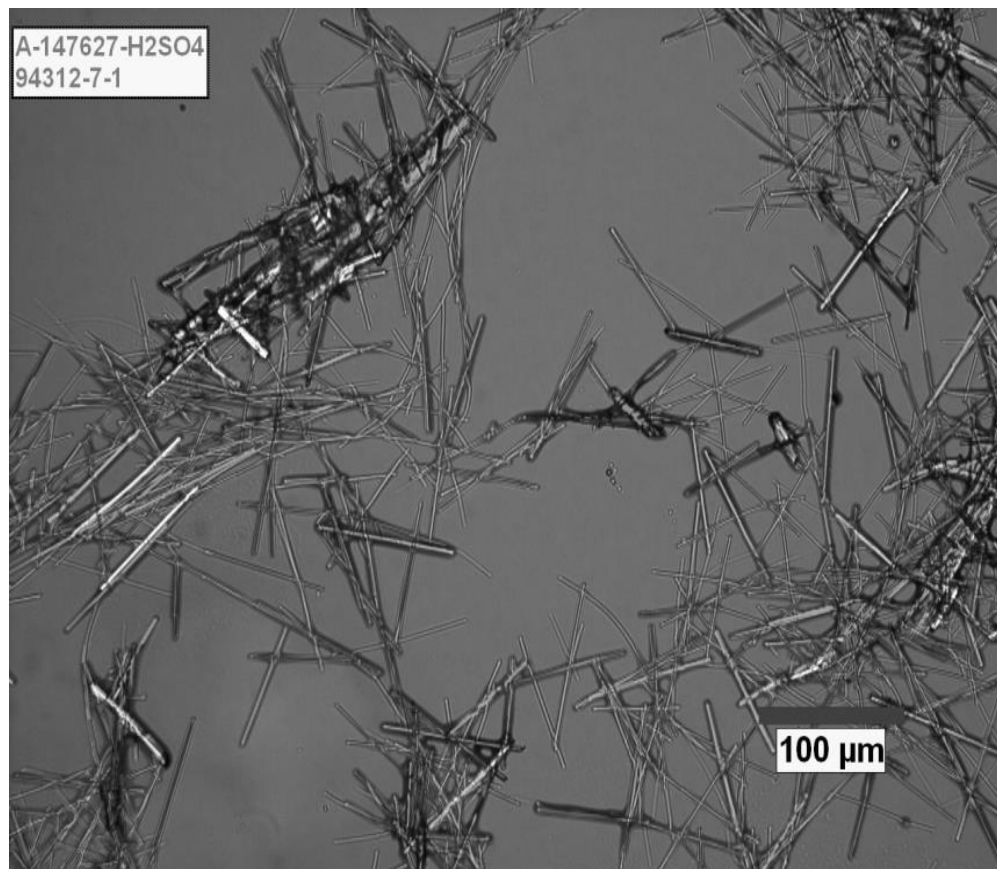


Figura 1-B:
Imagen microscópica de la sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), anhidra

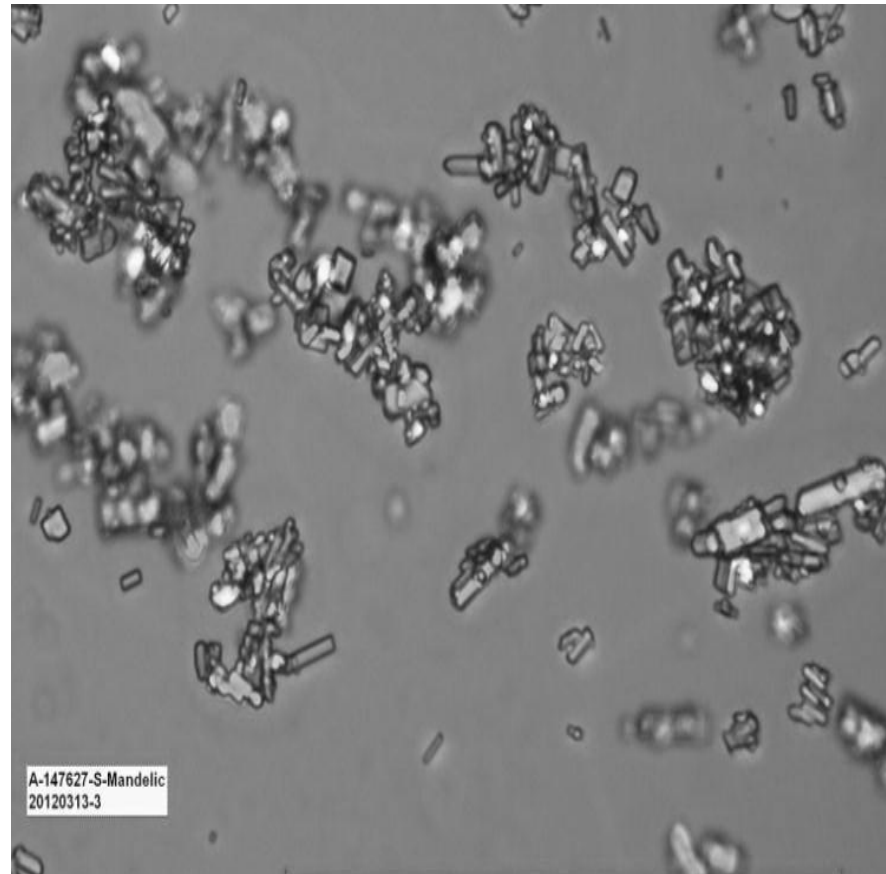


Figura 1-C:
Imagen microscópica de la sal monoclórhidrato, Forma cristalina II

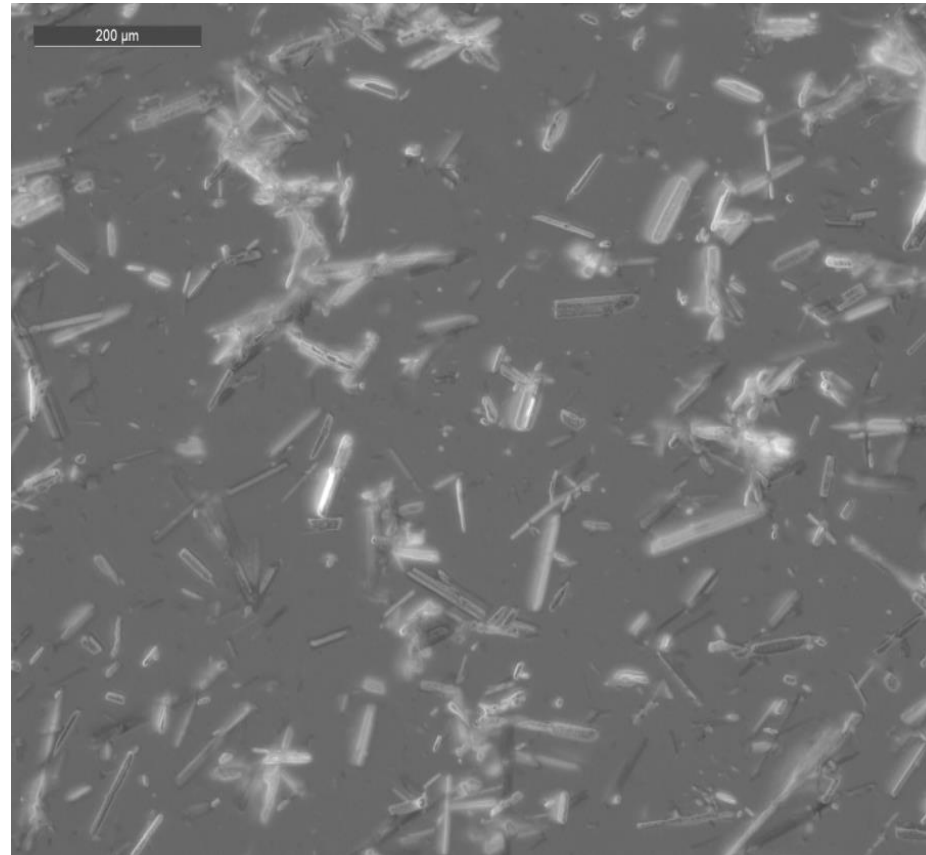


Figura 2-A:
Patrón de PXRD de la sal hemi-sulfato (Estequiometría 1:1), monohidrato

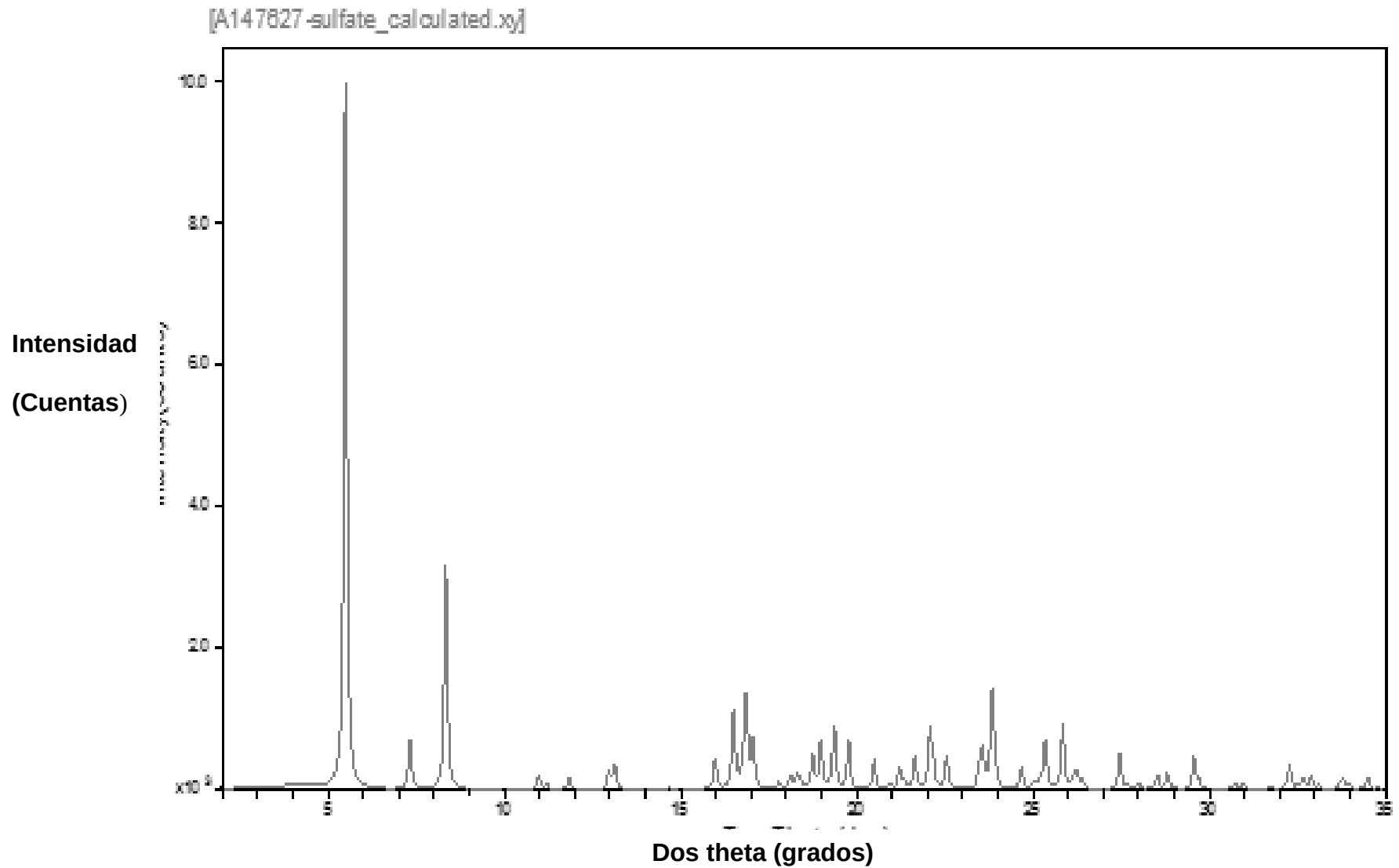


Figura 2-B:

Patrón de PXRD de la sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), anhidra

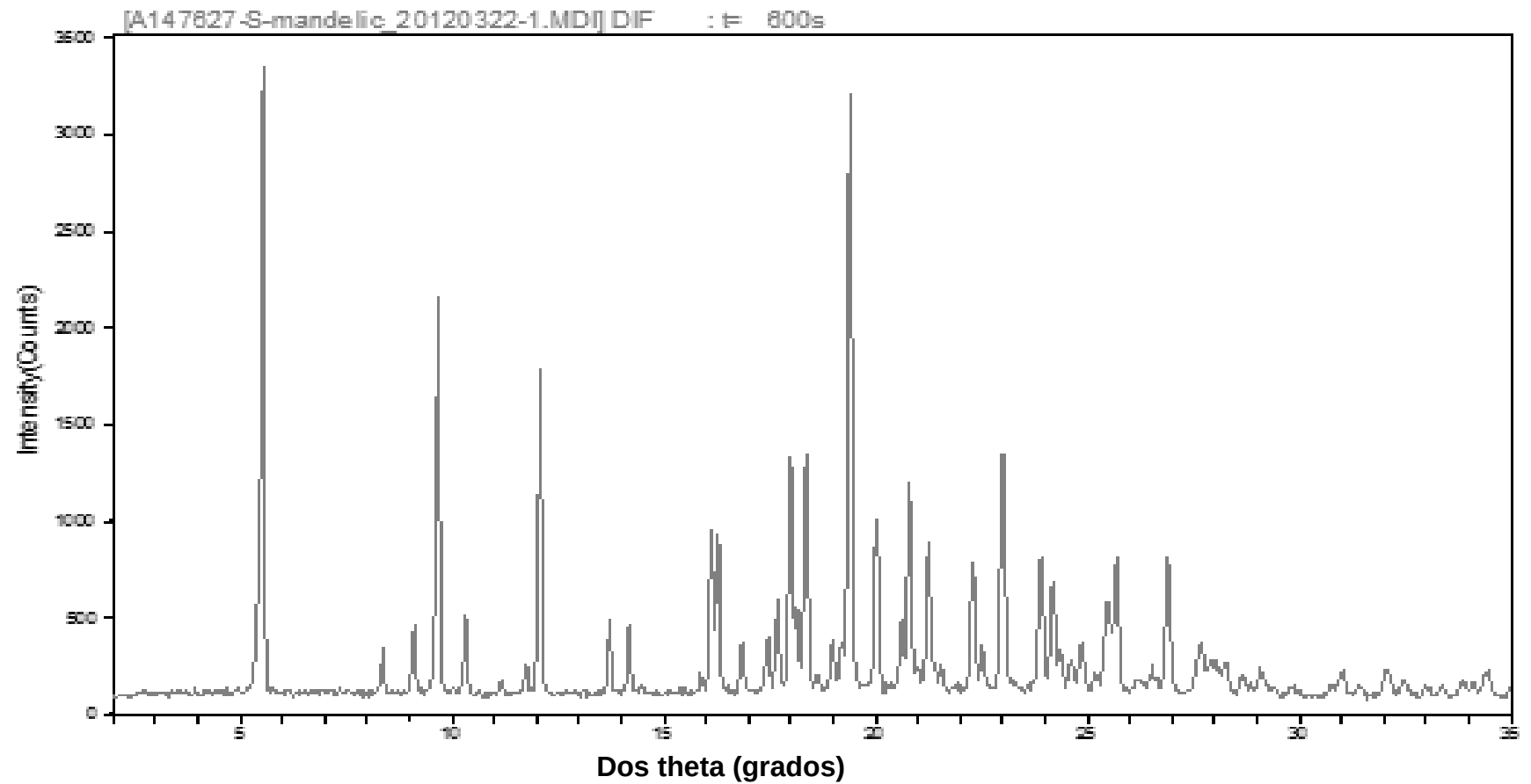


Figura 2-C:
Patrón de PXRD de la sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), Cristalizada desde acetonitrilo

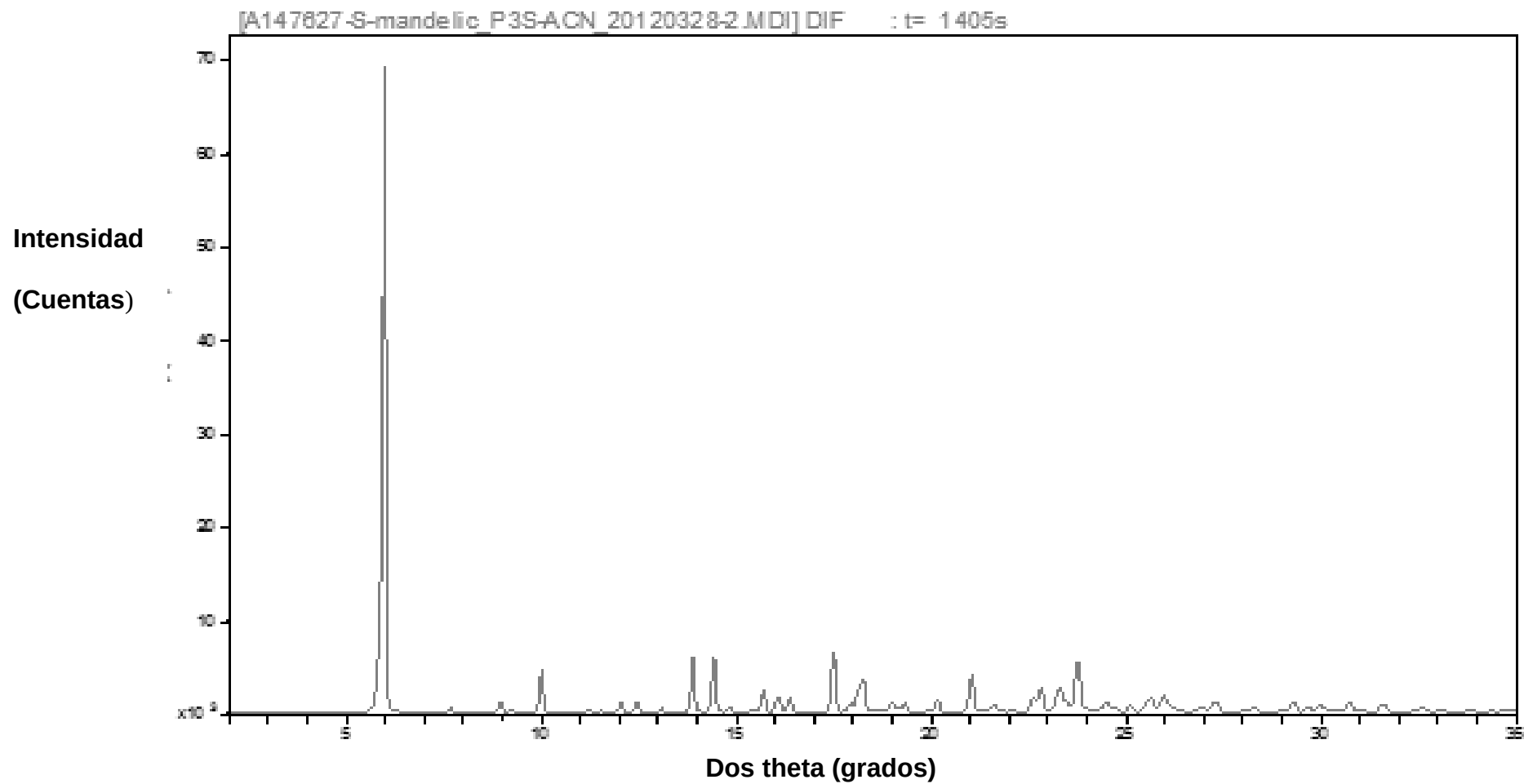


Figura 2-D:

Patrón de PXRD de la sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), Cristalizada desde Etanol

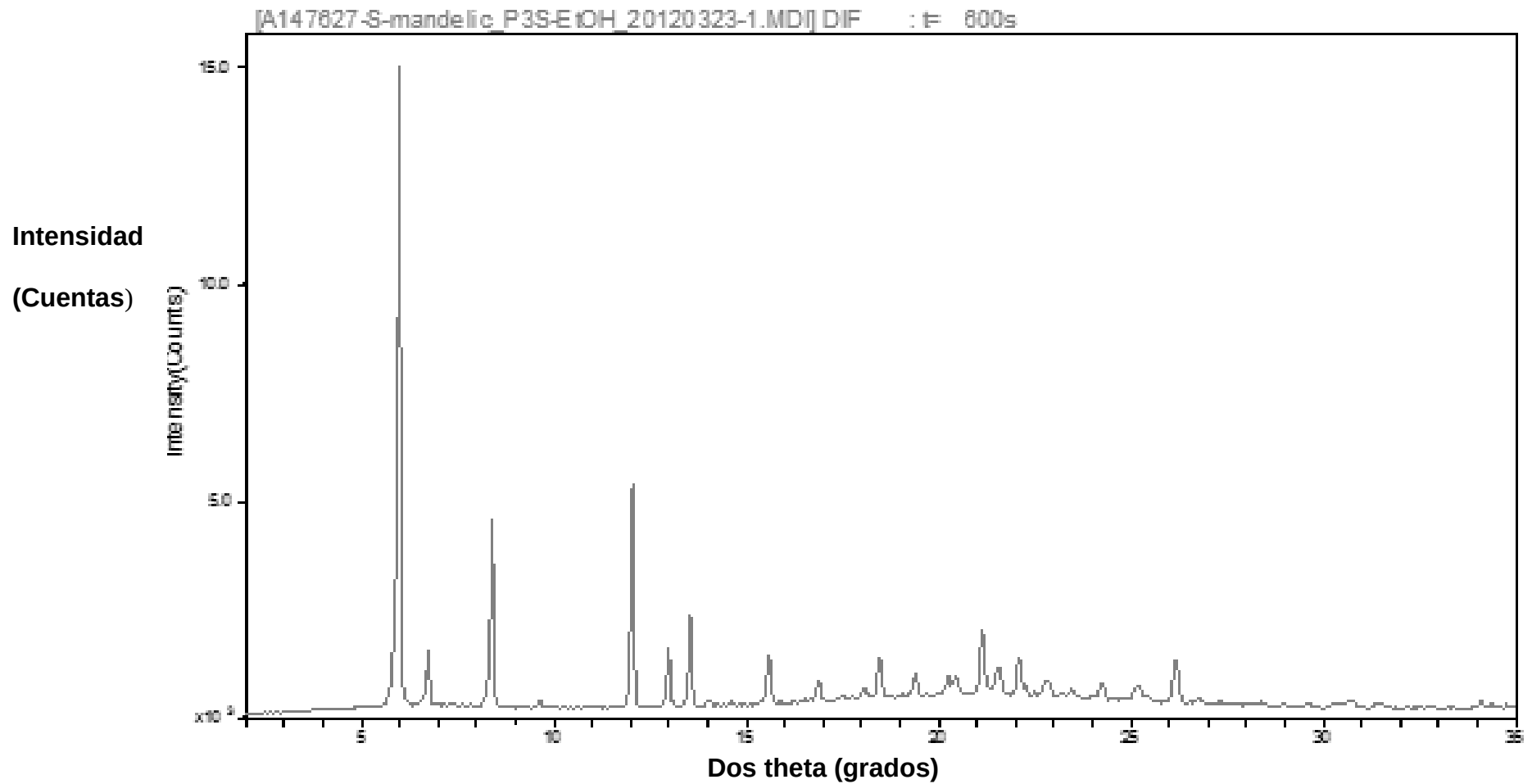


Figura 2-E:

Patrón de PXRD de la sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), Cristalizada desde Piridina

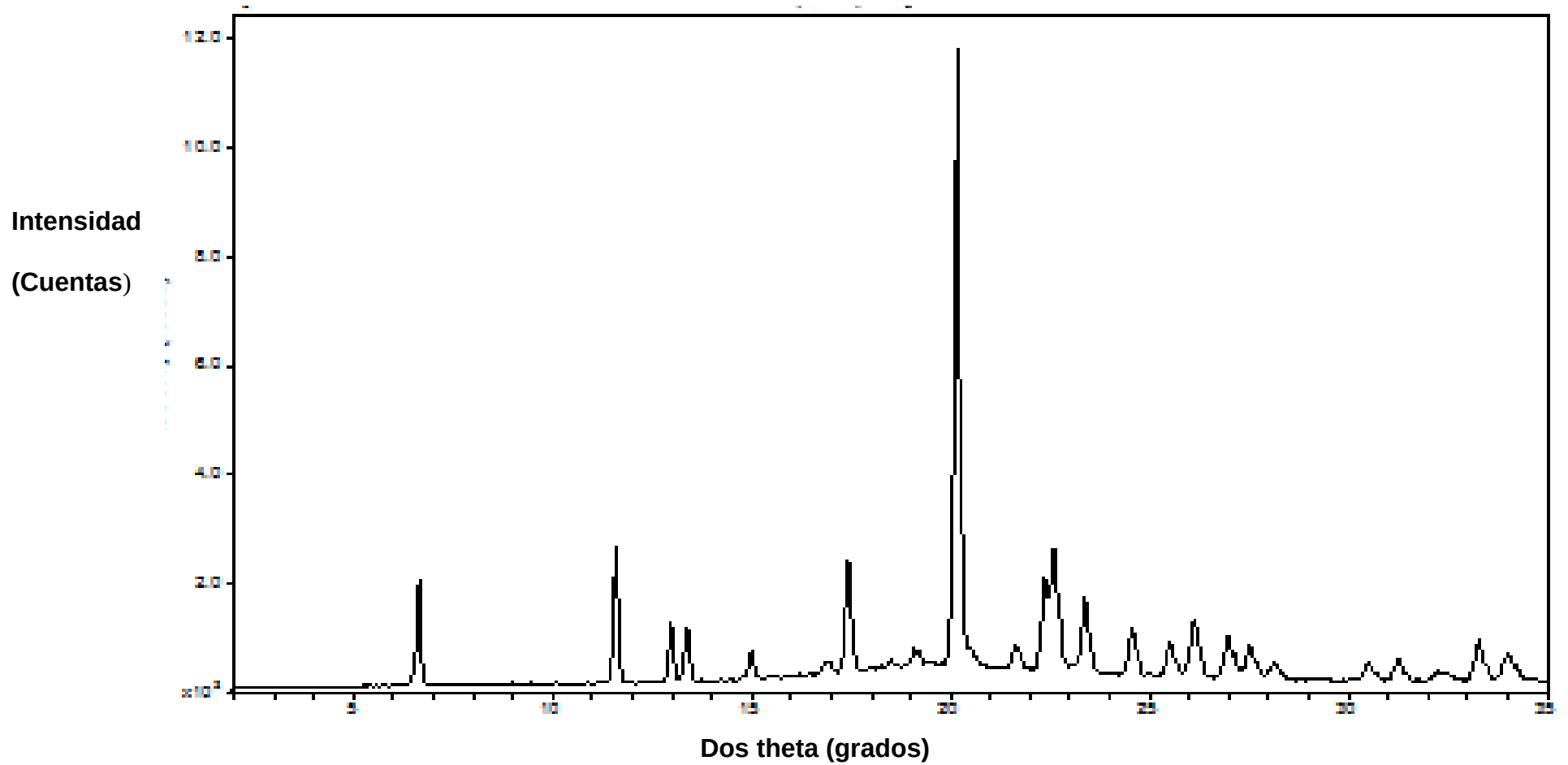


Figura 2-F:

Patrón de PXRD de la sal S-mandelato (Estequiometría 2:1), Hidrato

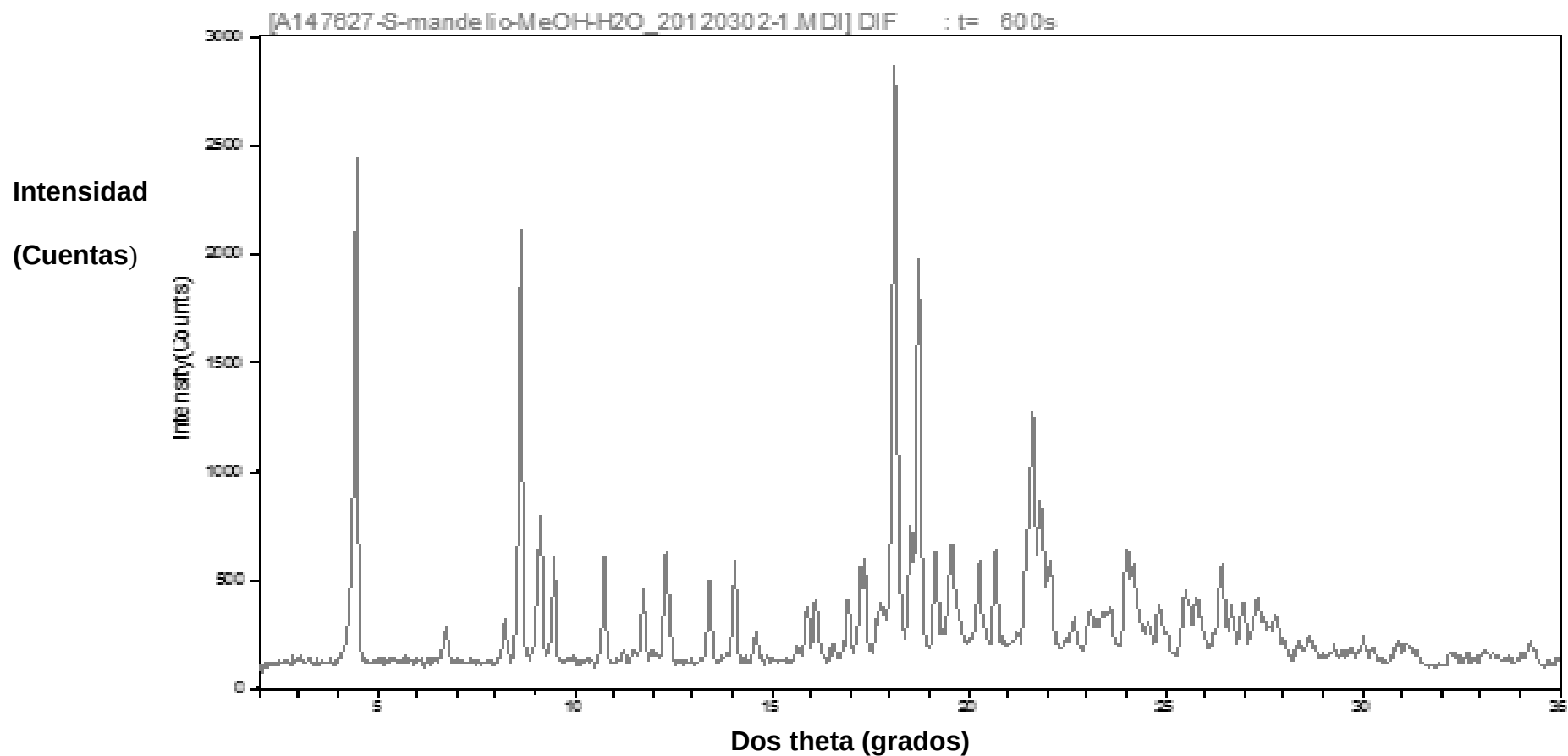


Figura 2-G:

Patrón de PXRD de la sal R-Mandelato (Estequiometría 1:1), anhidra

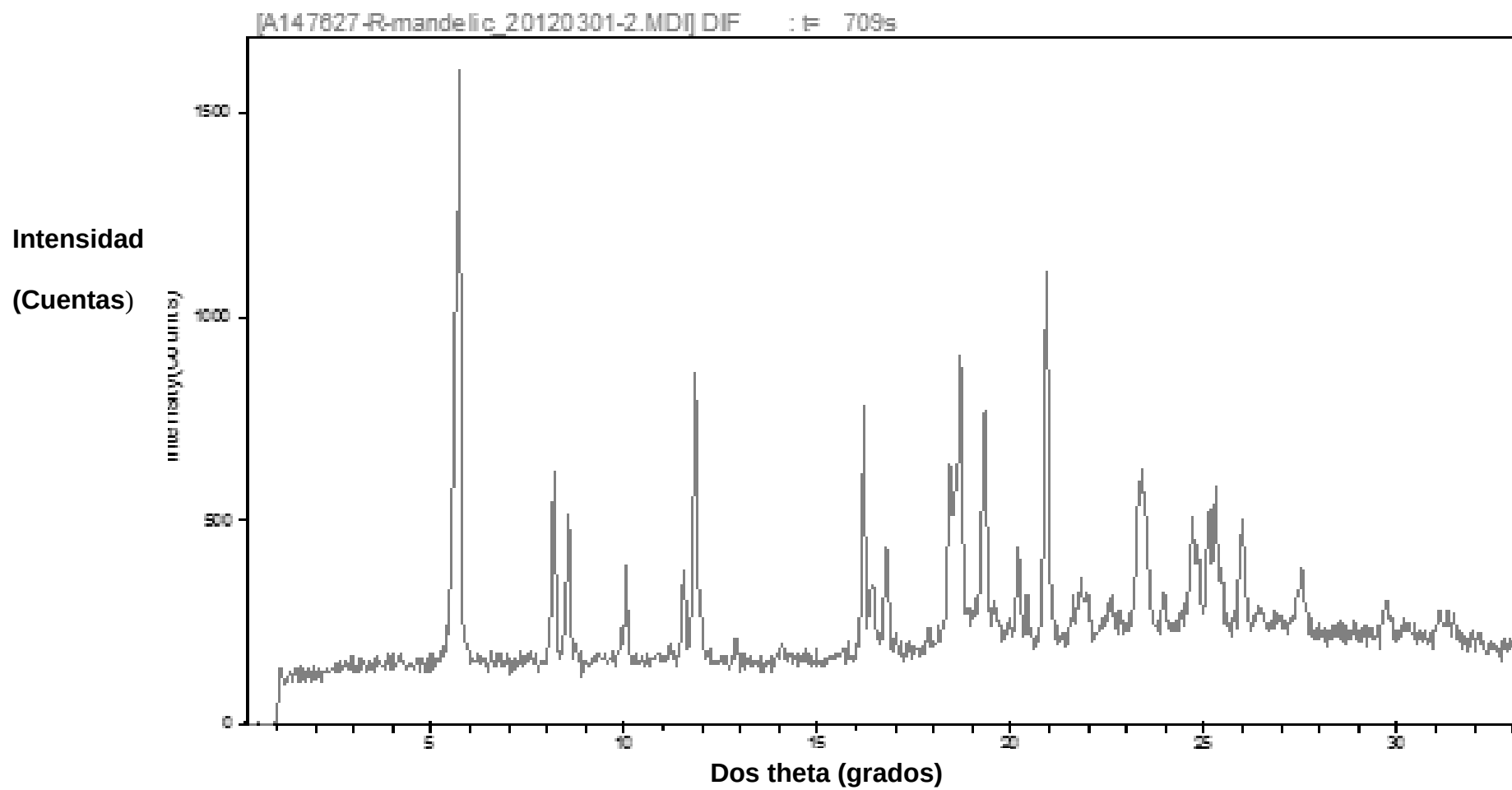


Figura 2-H:

Patrón de PXRD calculado de la sal con n-butilamina (Estequiometría 1:1), anhidra

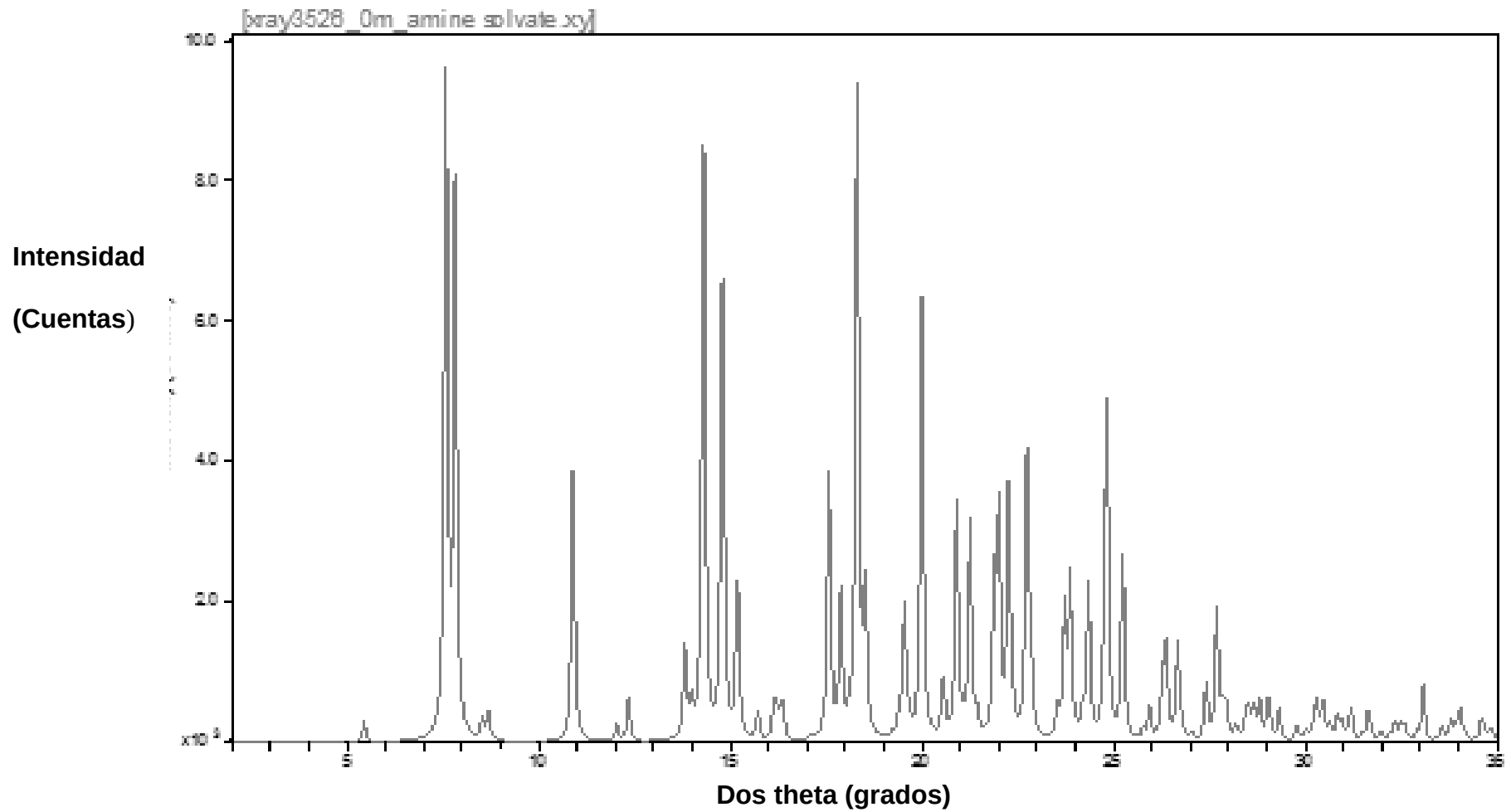


Figura 2-I:

Patrón de PXRD del compuesto de origen, anhidro

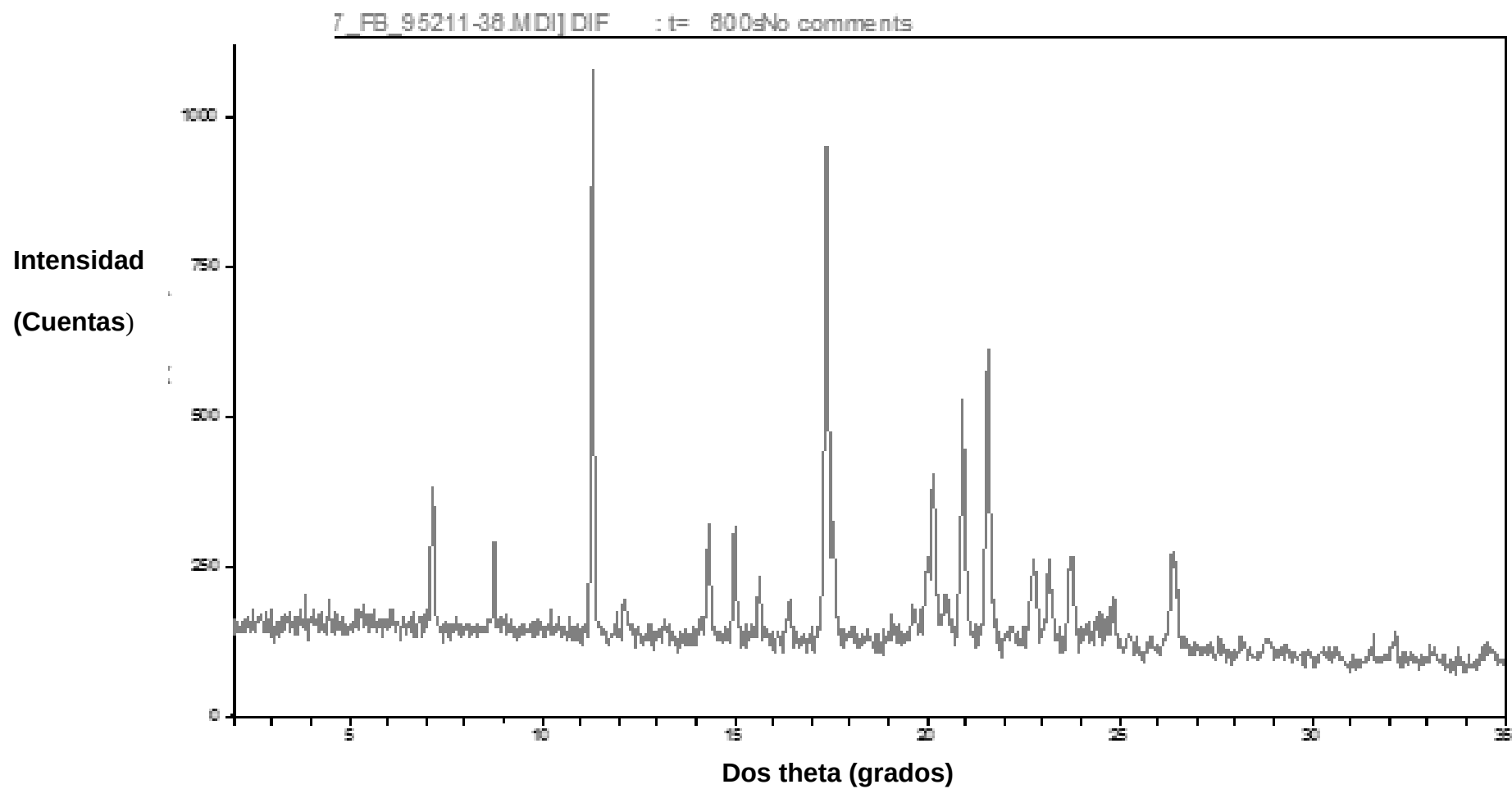


Figura 2-J:

Patrón de PXRD del compuesto de origen, cuarto de hidrato

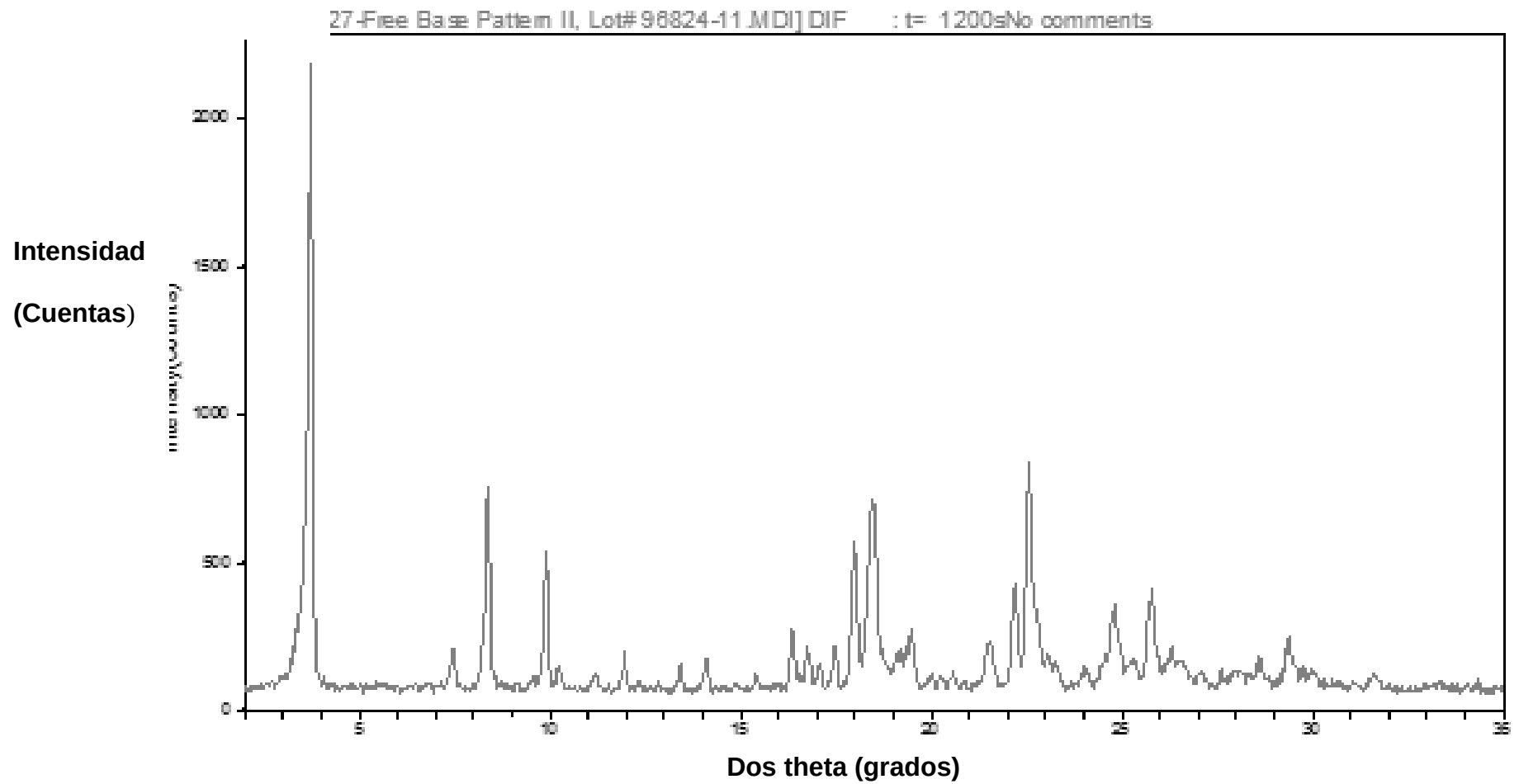


Figura 2-K:
Patrón de PXRD del compuesto de origen, hemi-hidrato

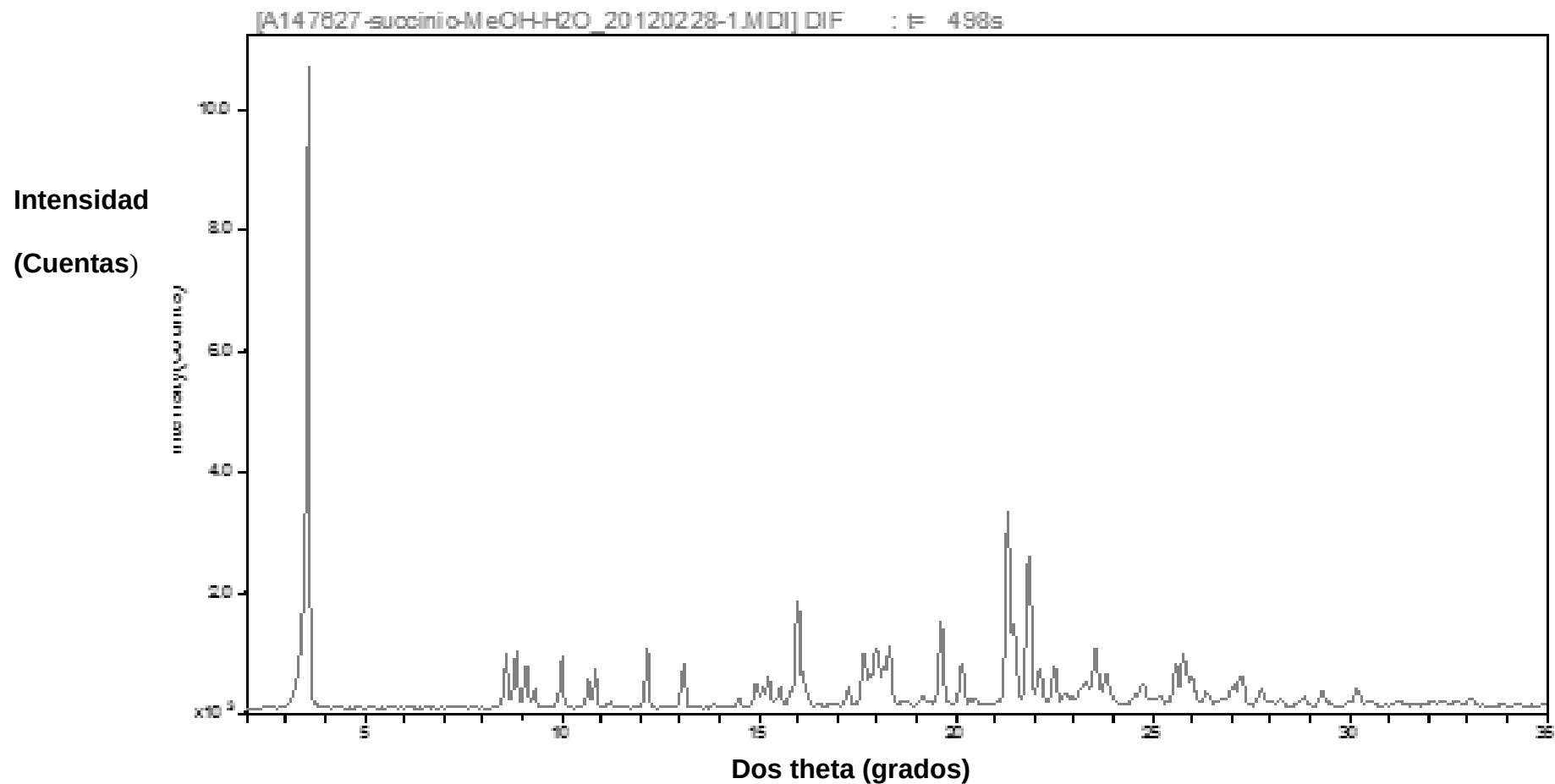


Figura 2-L:

Patrón de PXRD de la sal monoclóhidrato, Forma cristalina I

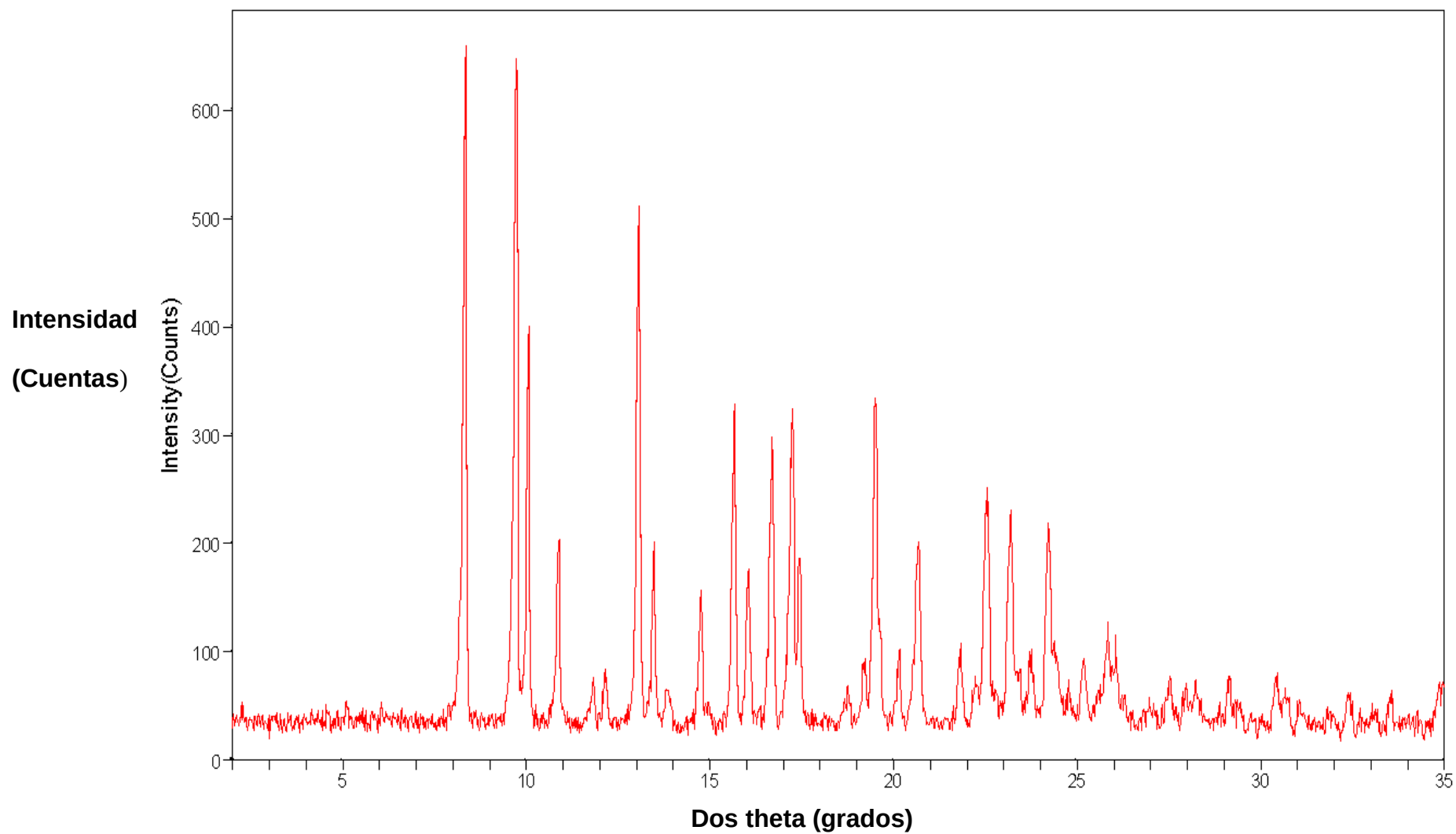


Figura 2-M:

Patrón de PXRD de la sal monoclórhidrato, Forma cristalina II

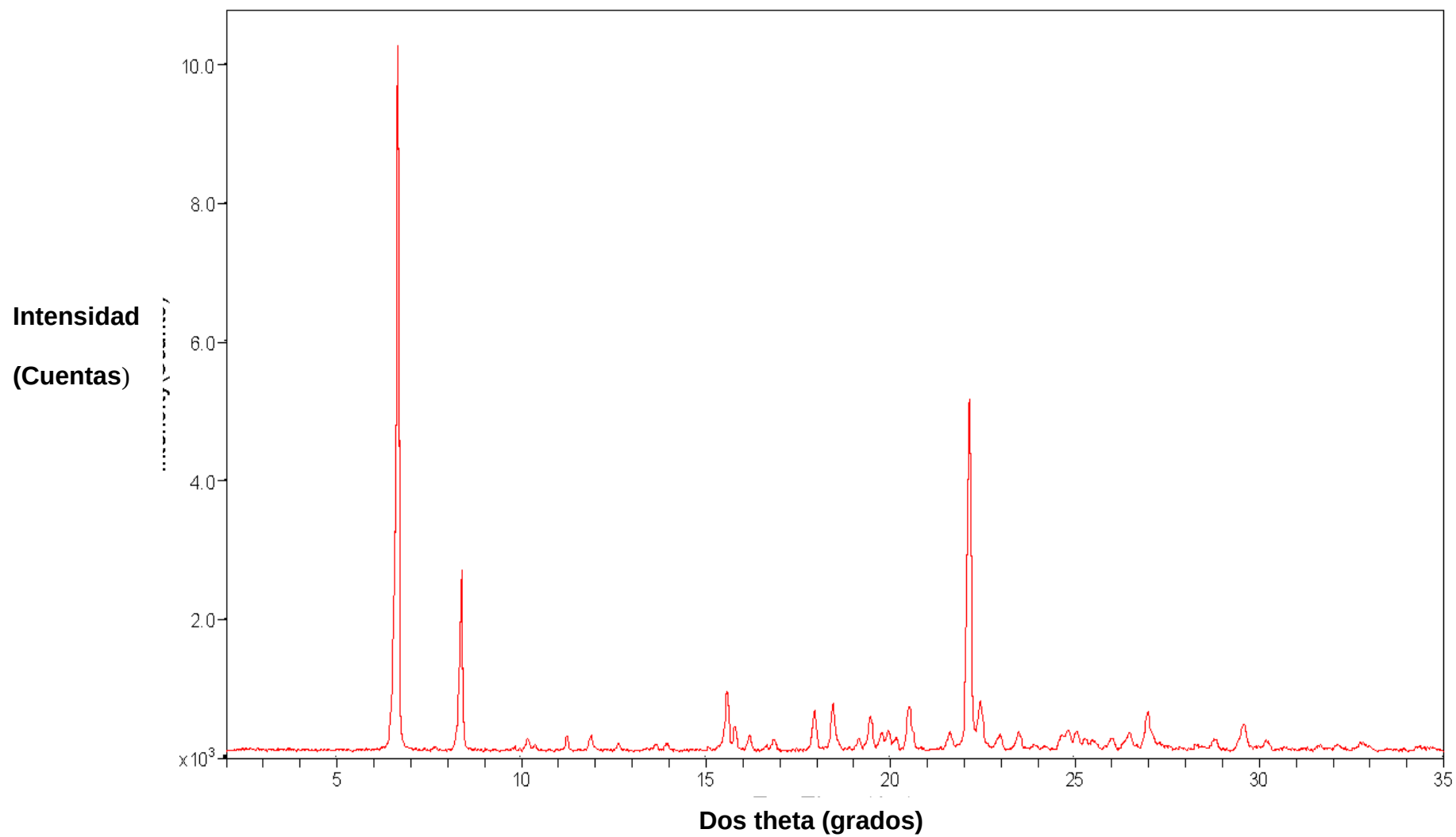


Figura 2-N:

Patrón de PXRD de la sal monoclóhidrato, Forma cristalina III

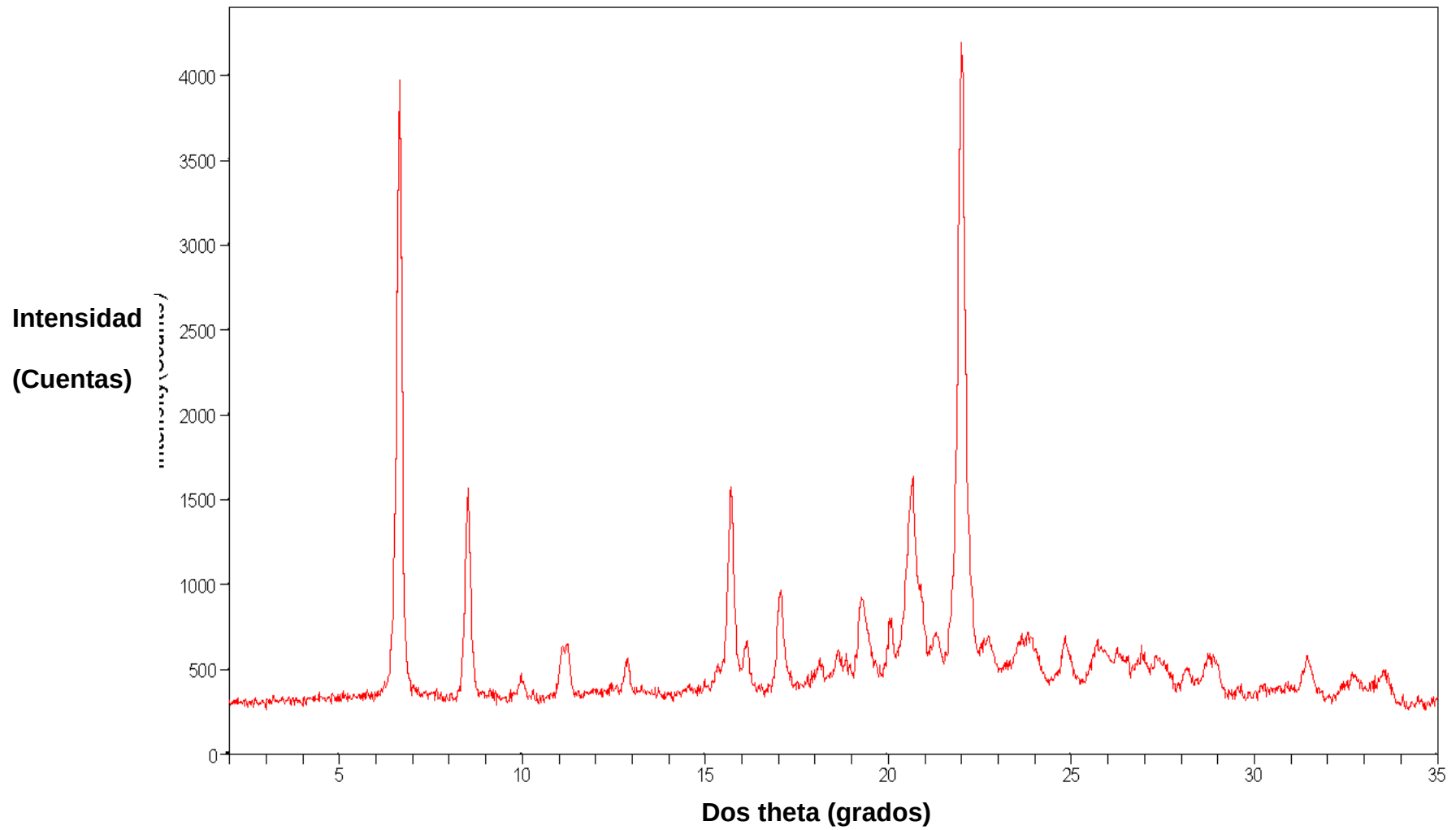


Figura 3:
Estabilidad oxidativa de la sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), anhidra; de la sal clorhidrato, Forma cristalina II; y
del compuesto de origen atrasentan, anhidro
ESTABILIDAD OXIDATIVA

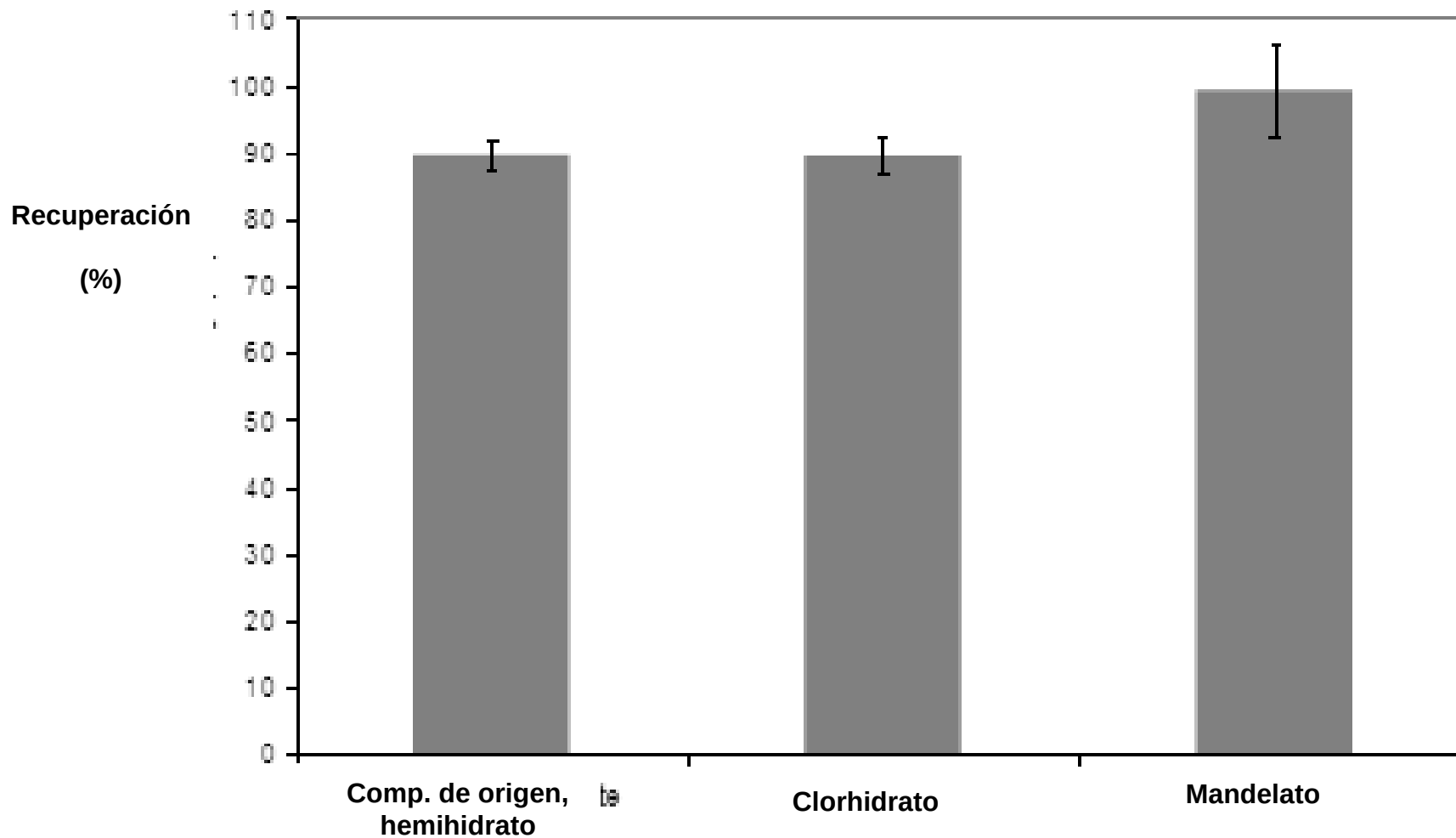


Figura 4:

Velocidad de disolución intrínseca (IDR) del atrasentan compuesto de origen, hemi-hidrato, y sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), anhidra, en función del pH

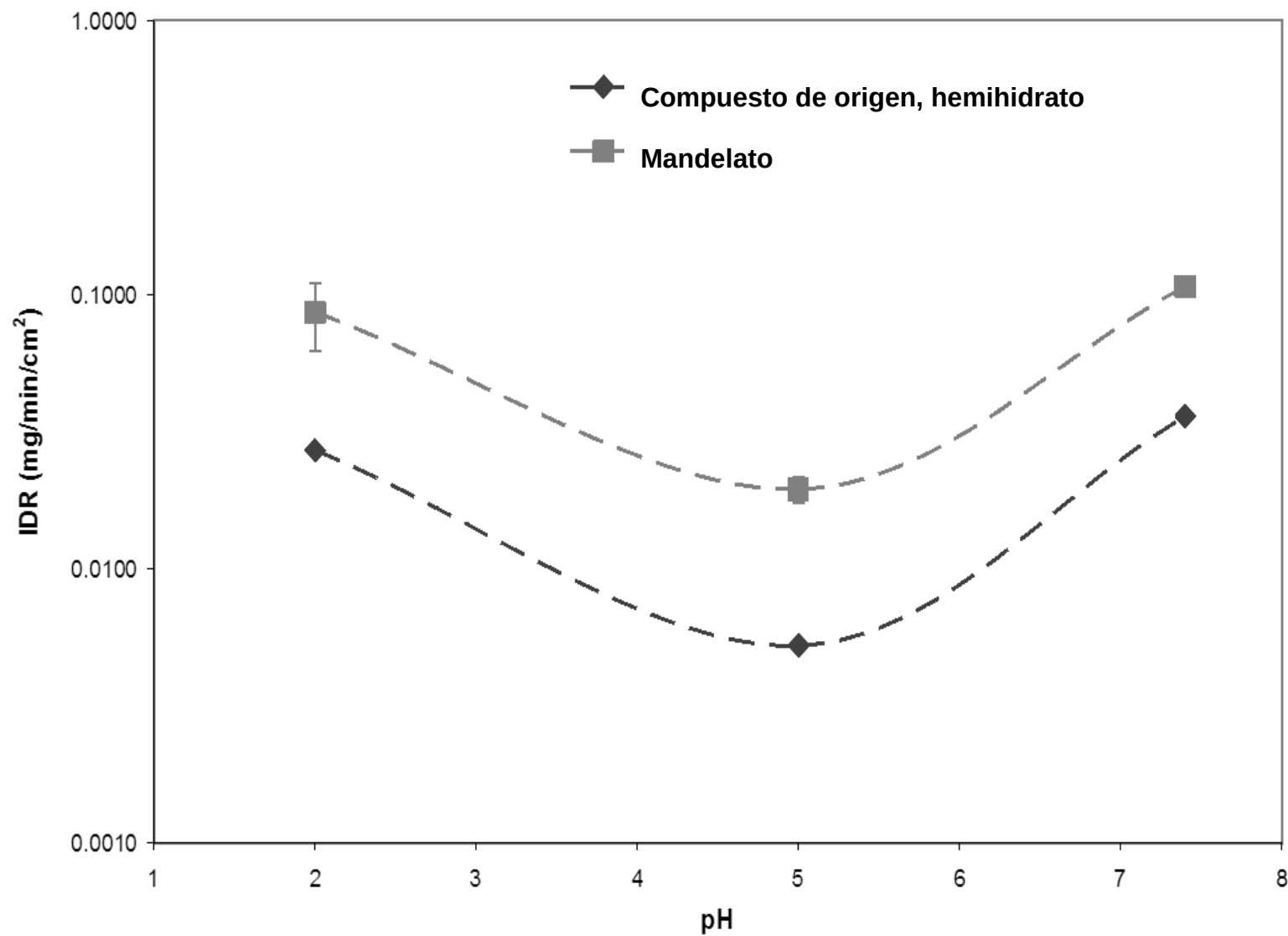


Figura 5:

Velocidad de disolución intrínseca (IDR) de la sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), anhidra, y sal clorhidrato, Forma cristalina II, en función de la concentración de ion cloruro $[Cl^-]$

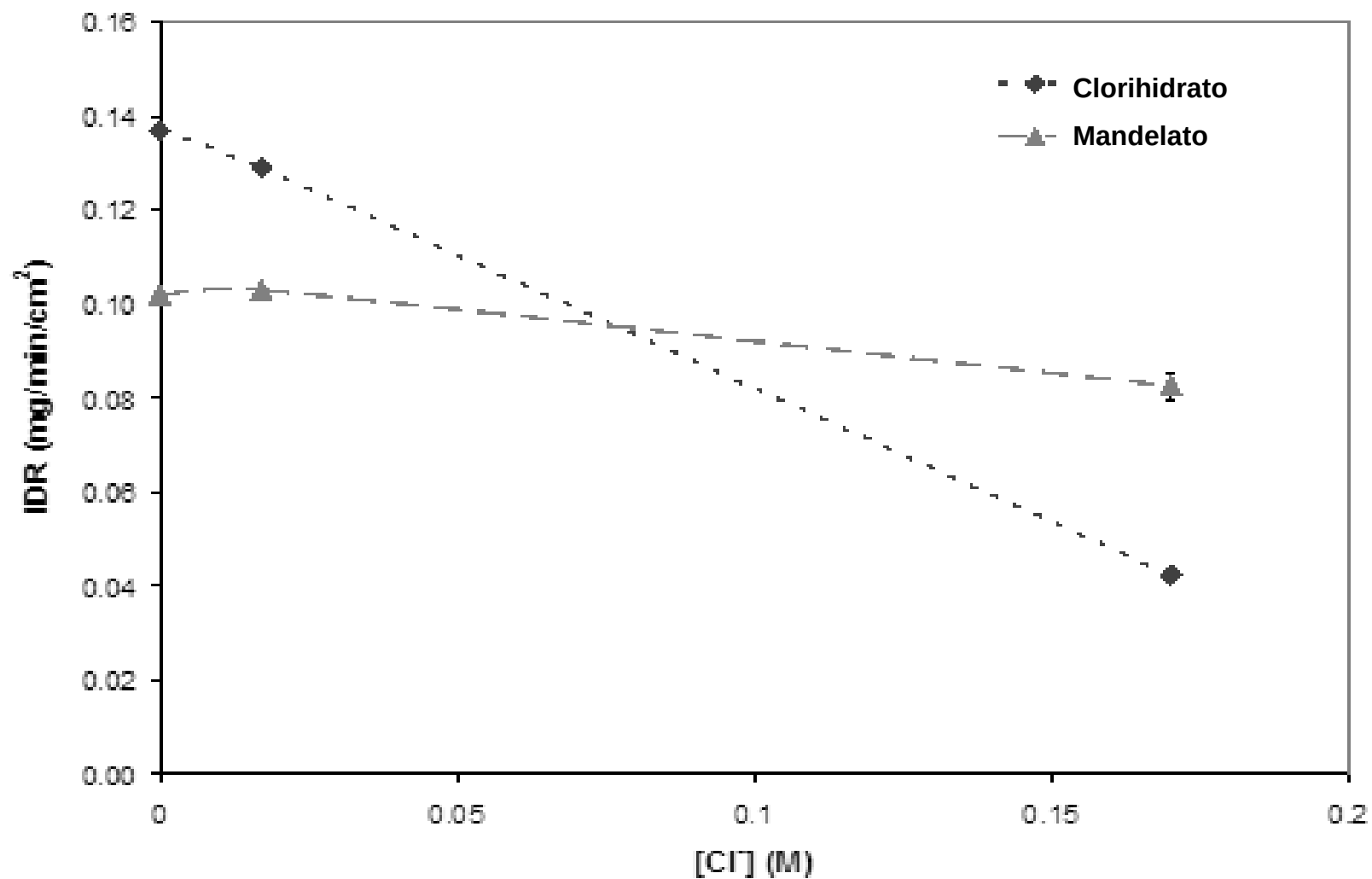


Figura 6-A: Isoterma de sorción de humedad
Sal hemi-sulfato (Estequiometría 1:1), monohidrato

A147627-H2SO4_94312-7-1

Isoterma 0259-1

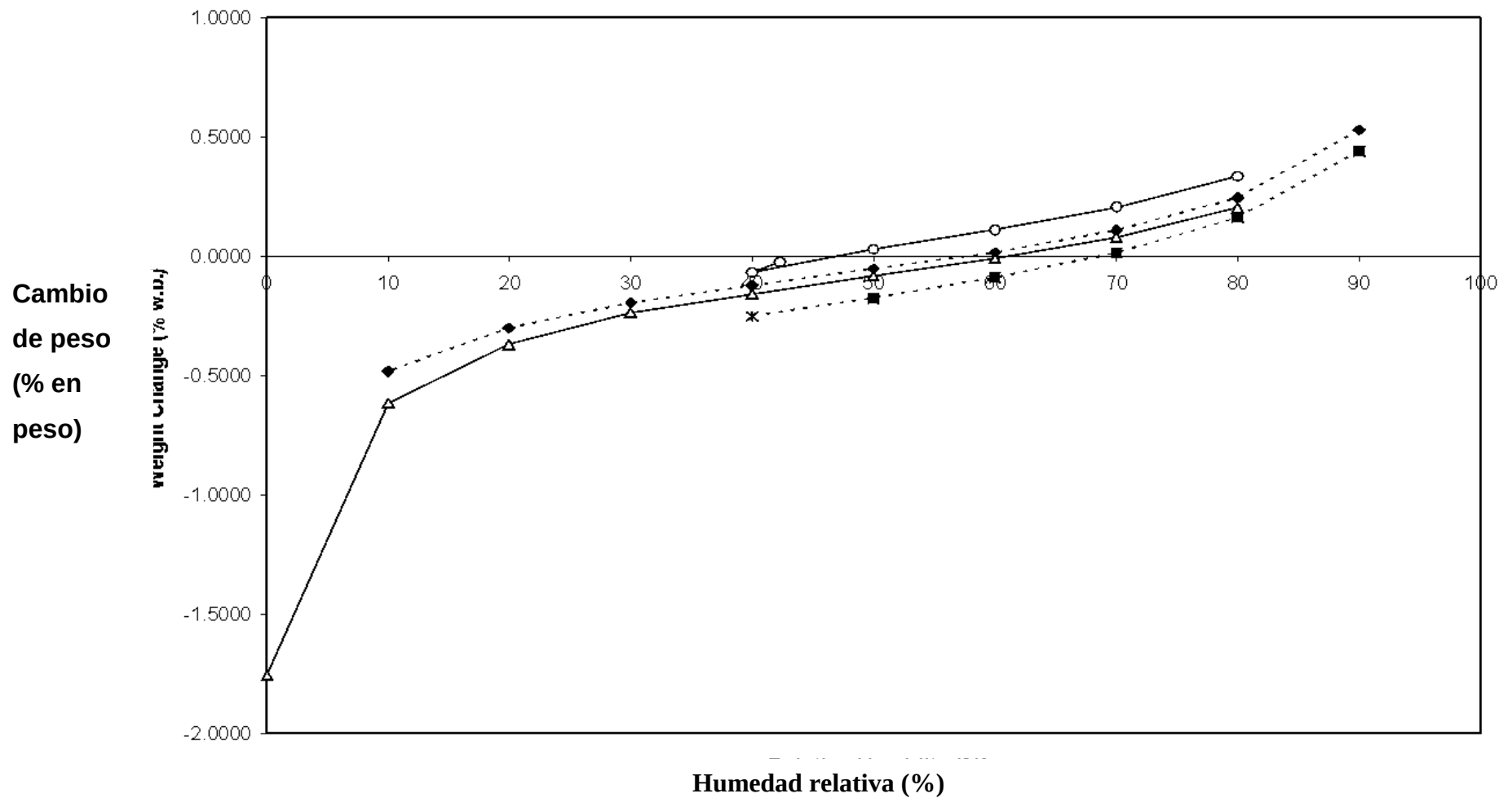


Figura 6-B: Isoterma de sorción de humedad

Sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), anhidra

Isoterma de absorción/desorción

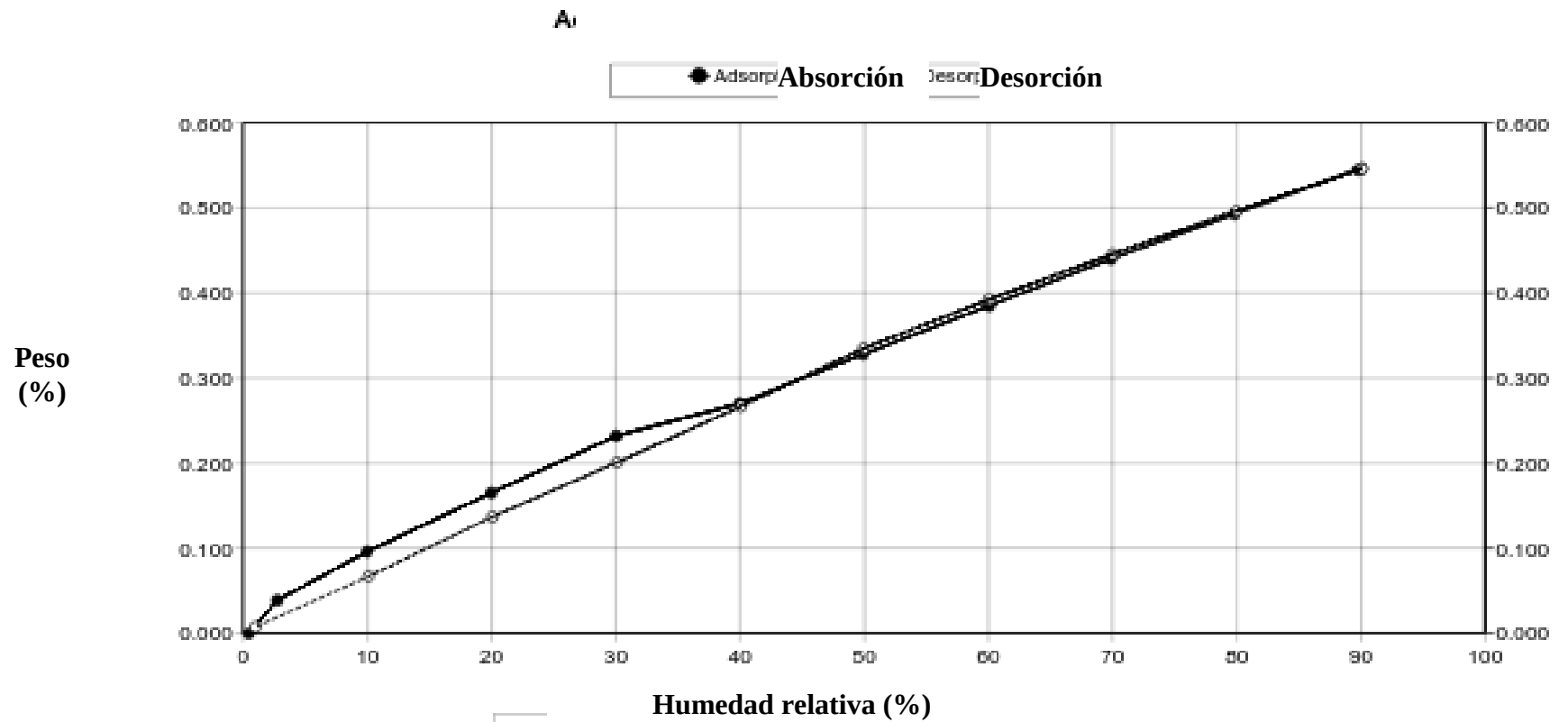


Figura 7-A: Curva de calorimetría diferencial de barrido

Sal hemi-sulfato (Estequiometría 1:1), monohidrato

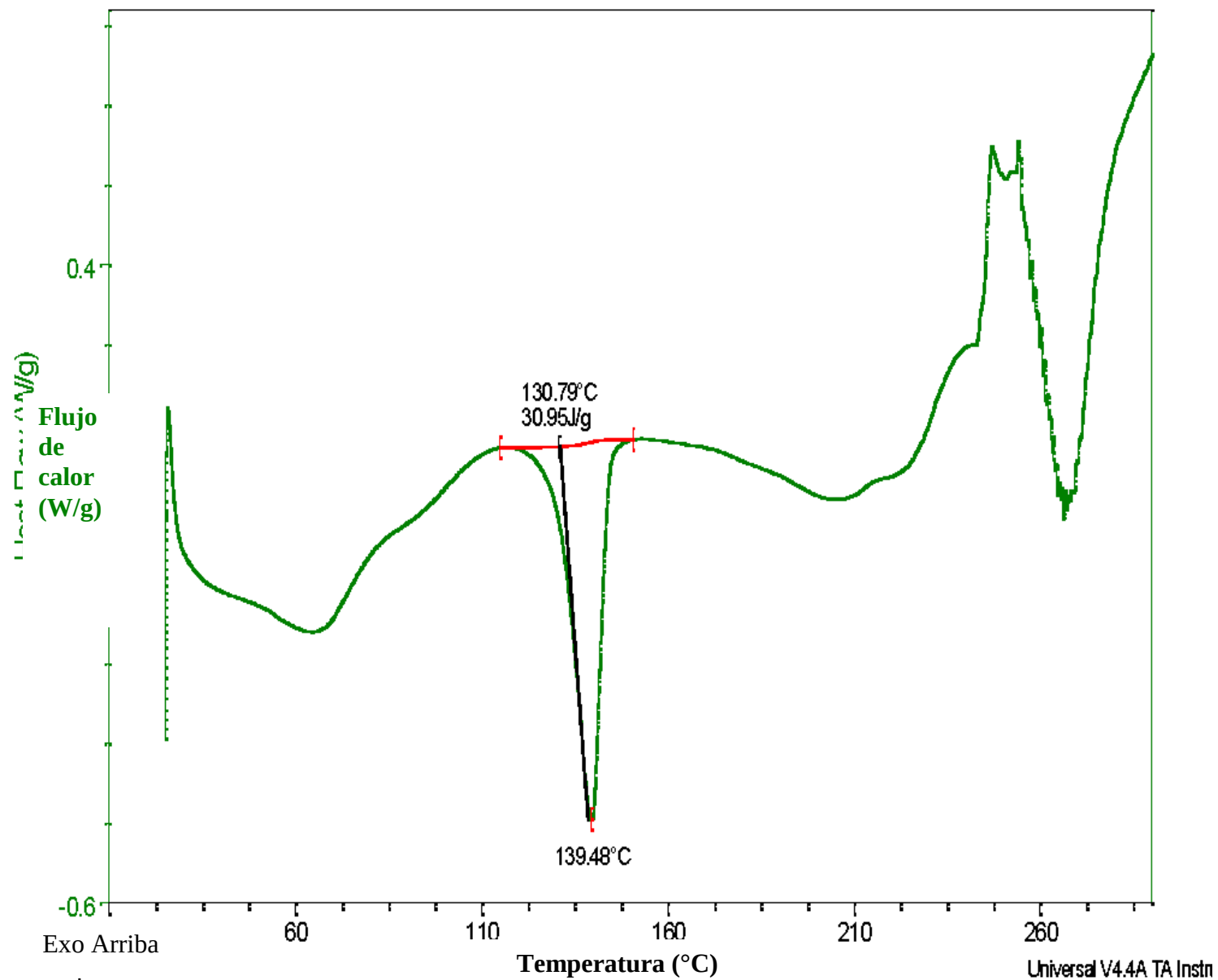
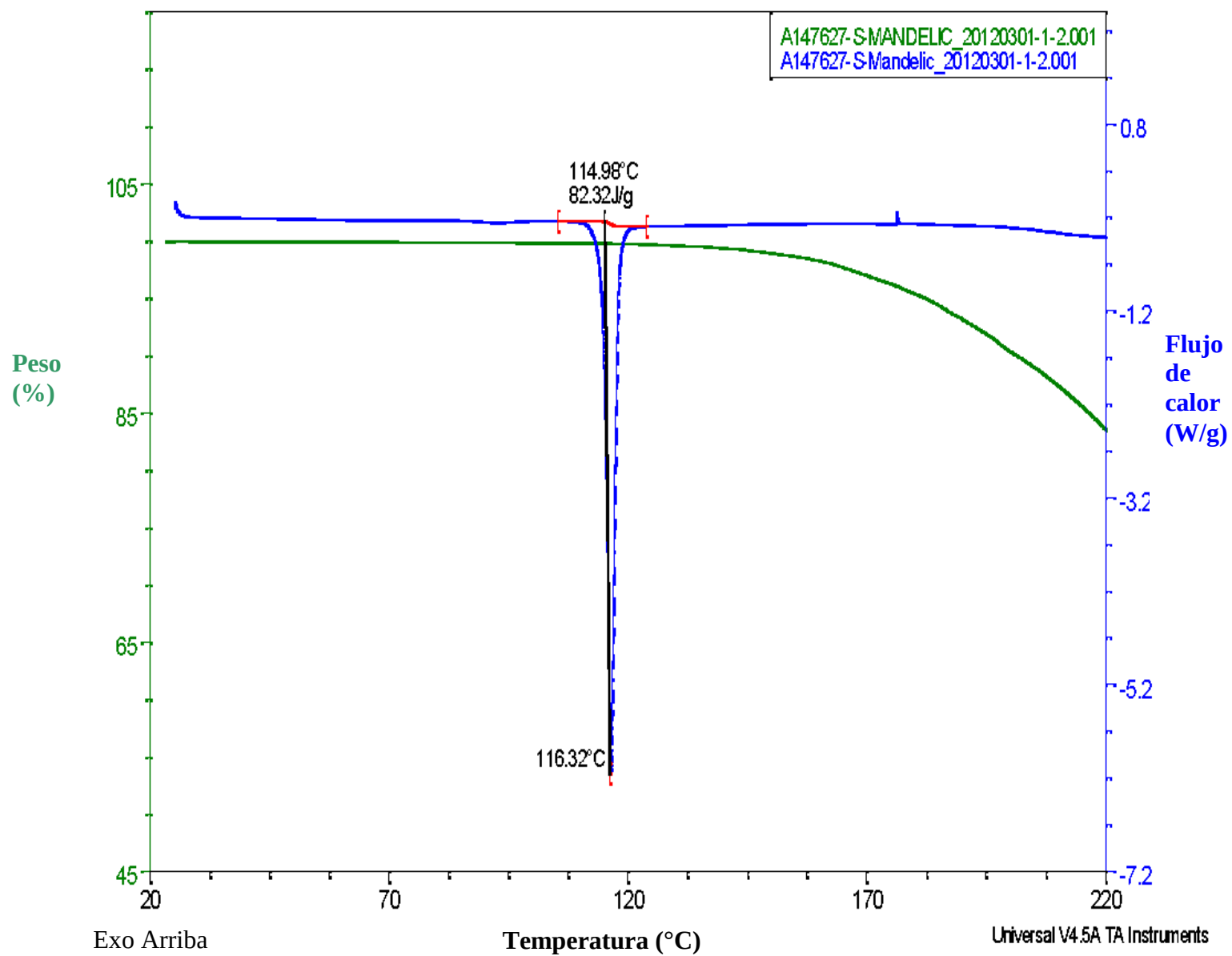


Figura 7-B: Curva de calorimetría diferencial de barrido

Sal S-mandelato (Estequiometría 1:1), anhidra



COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, EE. UU.

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia

para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- b) Para la obtención de registros sanitarios;
- c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy **Enero 8 de 2013**

en **North Chicago, Illinois**

por **AbbVie Inc.**

Perry C. Siatis – Secretaria Asistente
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, USA

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensgins; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) For the obtainment of Sanitary registrations;
- c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this

in

by

Perry C. Siatis, Assistant Secretary
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

For AbbVie Inc.

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

SALES MANDELATO DE ATRASENTAN**RESUMEN**

(a) Sales mandelato de atrasentan, (b) composiciones farmacéuticas que comprenden una sal mandelato de atrasentan, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales; (b) métodos para usar una sal mandelato de atrasentan para tratar una nefropatía, una enfermedad renal crónica, y/u otras condiciones; (c) conjuntos de elementos que comprenden una primera composición farmacéutica que comprende una sal mandelato de atrasentan, y, opcionalmente, una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales; (d) métodos para la preparación de una sal mandelato de atrasentan; y (e) sales mandelato de atrasentan preparadas usando dicho método.