

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un hidrato cristalino de odevixibat.
2. El hidrato de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un hidrato de canal.
3. El hidrato de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque
- 10 comprende de aproximadamente 0 a aproximadamente 2 moles de agua asociada con el cristal por mol de odevixibat.
4. El hidrato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque es un sesquihidrato.
5. Una modificación de cristal 1 de odevixibat, caracterizada porque tiene un patrón
- 15 XRPD, obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 5.6 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 y/o 12.1 ± 0.2 .
6. La modificación de cristal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos específicos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 5.6 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 y 12.1 ± 0.2 y uno o más de los picos característicos: $4.1 \pm$
- 20 0.2 , 4.6 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 y 10.7 ± 0.2 .
7. La modificación de cristal 1 de odevixibat de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, como se muestra en la Figura 1.
8. La modificación de cristal 1 de odevixibat de conformidad con cualquiera de las
- 25 reivindicaciones 5 a 7, caracterizada porque tiene una cristalinidad mayor que aproximadamente 99%.
9. Un solvato mixto de odevixibat, caracterizado porque contiene aproximadamente dos moles de agua por mol de odevixibat.
10. El solvato mixto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el
- 30 disolvente orgánico es metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, DMF o DMSO.
11. El solvato mixto de conformidad con la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque el disolvente orgánico es etanol.
12. Una modificación de cristal 2A de odevixibat, caracterizada porque tiene un
- 35 patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 5.0 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 y/o 11.8 ± 0.2 .

- 13.** La modificación de cristal de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada por que tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos específicos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 5.0 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 , 6.4 ± 0.2 , 6.6 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 y 11.8 ± 0.2 .
- 14.** La modificación de cristal 2A de odevixibat de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, como se muestra en cualquiera de las Figuras 6 a 9.
- 15.** La modificación de cristal 2B de odevixibat, caracterizada porque tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 4.8 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 y/o 11.6 ± 0.2 .
- 16.** La modificación de cristal de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 4.8 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 , 6.2 ± 0.2 , 6.67 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .
- 17.** La modificación de cristal 2B de odevixibat de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, como se muestra en la Figura 10 u 11.
- 18.** La modificación de cristal 2C de odevixibat, caracterizada porque tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 5.0 ± 0.2 , 6.2 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 y/o 23.9 ± 0.2 .
- 19.** La modificación de cristal de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 5.0 ± 0.2 , 6.2 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 y 23.9 ± 0.2 y uno o más de los picos característicos: 11.5 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 .
- 20.** La modificación de cristal 2C de odevixibat de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, como se muestra en la Figura 12.
- 21.** El uso de la modificación de cristal 2 de odevixibat de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20 en un proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat.
- 22.** Un proceso para la preparación de modificación de cristal 1 de odevixibat, caracterizado porque comprende aislar la modificación de cristal 2 de odevixibat de una solución de odevixibat en una mezcla de disolventes que comprende agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, DMF y DMSO.
- 23.** El proceso de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque la modificación de cristal 2 de odevixibat es una modificación de cristal 2A de odevixibat.

24. El proceso de conformidad con la reivindicación 22 o 23, caracterizado porque la modificación de cristal 2A de odevixibat se obtiene a partir de una mezcla de agua y etanol.

25. El proceso de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el contenido de etanol en la mezcla de disolventes es aproximadamente 55 a aproximadamente 75% (v/v).

26. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende la modificación de cristal 1 de odevixibat de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

27. La modificación de cristal 1 de odevixibat de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque es para su uso en terapia.

28. La modificación de cristal 1 de odevixibat de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada porque es para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular o un trastorno del metabolismo de los ácidos grasos o un trastorno de la utilización de la glucosa, tal como hipercolesterolemia; trastornos del metabolismo de los ácidos grasos; diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2; complicaciones de la diabetes, incluidas las cataratas, enfermedades micro y macrovasculares, retinopatía, neuropatía, nefropatía y cicatrización tardía de heridas, isquemia tisular, pie diabético, arteriosclerosis, infarto al miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva arterial periférica, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular; enfermedades relacionadas con la diabetes como resistencia a la insulina (alteración de la homeostasis de la glucosa), hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol en sangre, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia incluyendo hipertrigliceridemia, síndrome metabólico (síndrome X), aterosclerosis e hipertensión; y para aumentar los niveles de lipoproteínas de alta densidad.

29. La modificación de cristal 1 de odevixibat de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada porque es para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno gastrointestinal, tal como estreñimiento (incluido estreñimiento crónico, estreñimiento funcional, estreñimiento idiopático crónico (CIC), estreñimiento intermitente/espórado, estreñimiento secundario a diabetes mellitus, estreñimiento secundario a accidente cerebrovascular, estreñimiento secundario a enfermedad renal crónica, estreñimiento secundario a esclerosis múltiple, estreñimiento secundario a enfermedad de Parkinson, estreñimiento secundario a esclerosis sistémica, estreñimiento inducido por fármacos, síndrome del intestino irritable con estreñimiento (IBS-C), síndrome del intestino irritable mixto (IBS-M), estreñimiento funcional pediátrico y estreñimiento inducido por opioides); Enfermedad de Crohn; malabsorción primaria de ácidos biliares; síndrome del intestino irritable

(IBS); enfermedad inflamatoria del intestino (EII); inflamación ileal; y enfermedad por reflujo y complicaciones de la misma, tales como esófago de Barrett, esofagitis por reflujo biliar y gastritis por reflujo biliar.

- 30.** La modificación de cristal 1 de odeixibat de acuerdo con cualquiera de las
- 5** reivindicaciones 5 a 8, caracterizada porque es para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno hepático, tal como un trastorno metabólico hereditario del hígado; errores innatos de la síntesis de ácidos biliares; anomalías congénitas de los conductos biliares; atresia biliar; atresia biliar post-Kasai; atresia biliar postrasplante de hígado; hepatitis neonatal; colestasis neonatal; formas hereditarias de colestasis; xantomatosis cerebrotendinosa; un
- 10** defecto secundario de la síntesis de BA; Síndrome de Zellweger; enfermedad hepática asociada a fibrosis quística; deficiencia de alfa1-antitripsina; Síndrome de Alagille (ALGS); Síndrome de Byler; un defecto primario de la síntesis de ácidos biliares (BA); colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) que incluye PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 y PFIC no especificada, PFIC post-derivación biliar y PFIC post-trasplante de hígado; colestasis intrahepática recurrente benigna
- 15** (BRIC) que incluye BRIC1, BRIC2 y BRIC no especificada, BRIC posterior a la derivación biliar y BRIC posterior al trasplante de hígado; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria (CBP); fibrosis hepática; enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD); esteatohepatitis no alcohólica (NASH); hipertensión portal; colestasis; colestasis por síndrome de Down; colestasis inducida por fármacos; colestasis intrahepática del embarazo (ictericia durante el embarazo);
- 20** colestasis intrahepática; colestasis extrahepática; colestasis asociada a nutrición parenteral (PNAC); colestasis baja asociada a fosfolípidos; síndrome de colestasis de linfedema 1 (LSC1); colangitis esclerosante primaria (CEP); colangitis asociada a inmunoglobulina G4; colangitis biliar primaria; colelitiasis (cálculos biliares); litiasis biliar; coledocolitiasis; pancreatitis por cálculos biliares; enfermedad de Caroli; malignidad de los conductos biliares; malignidad que
- 25** causa obstrucción del árbol biliar; estenosis biliares; colangiopatía por SIDA; colangiopatía isquémica; prurito debido a colestasis o ictericia; pancreatitis; enfermedad hepática autoinmune crónica que conduce a colestasis progresiva; esteatosis hepática; hepatitis alcohólica; hígado graso agudo; hígado graso del embarazo; hepatitis inducida por fármacos; trastornos por sobrecarga de hierro; defecto congénito de la síntesis de ácidos biliares tipo 1 (BAS tipo 1);
- 30** lesión hepática inducida por fármacos (DILI); fibrosis hepática; fibrosis hepática congénita; cirrosis hepática; Histiocitosis de células de Langerhans (LCH); colangitis esclerosante por ictiosis neonatal (NISCH); protoporfiria eritropoyética (EPP); ductopenia idiopática de la edad adulta (DAI); hepatitis neonatal idiopática (INH); escasez no sindrómica de conductos biliares interlobulillares (NS PILBD); cirrosis infantil indígena norteamericana (NAIC); sarcoidosis
- 35** hepática; amilosis; enterocolitis necrotizante; toxicidades causadas por los ácidos biliares séricos, que incluyen alteraciones del ritmo cardíaco (por ejemplo, fibrilación auricular) en el

contexto de un perfil anormal de ácidos biliares séricos, miocardiopatía asociada con cirrosis hepática ("colecardia") y atrofia del músculo esquelético asociada con enfermedad hepática colestásica; hepatitis viral (que incluye hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D y hepatitis E); carcinoma hepatocelular (hepatoma); colangiocarcinoma; cánceres gastrointestinales relacionados con los ácidos biliares; y colestasis causada por tumores y neoplasias del hígado, del tracto biliar y del páncreas.

5 **31.** La modificación de cristal 1 de odevixibat de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada porque es para su uso en el tratamiento o prevención de síndromes de hiperabsorción (que incluyen abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia

10 familiar (FHBL), enfermedad de retención de quilomicrones (CRD) y sitosterolemia); hipervitaminosis y osteopetrosis; hipertensión; hiperfiltración glomerular; y prurito de insuficiencia renal.